



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Revolade (eltrombopag)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie dorosłych chorych na pierwotną
małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do
wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.17.2019

Data ukończenia: 19 czerwca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMB	Associação Médica Brasileira
APC	komórki prezentujące antygen (ang. antigen presenting cells)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASH	American Society of Haematology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BHS	Belgian Hematological Society
BSC	best supportive care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie (ang. German Society for Hematology and Medical Oncology)
DGTI	German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FACIT-Fatigue	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. the functional assessment of chronic illness therapy fatigue questionnaire)
FACT-Th6	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. the functional assessment of cancer therapy thrombocytopenia questionnaire)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GPOH	Society for Pediatric Oncology and Hematology
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Health Canada
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)

HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IC	International Consensus
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ICR	International Consensus Report
INF-γ	interferon gamma
IS	istotne statystycznie
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura)
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MEI-SF	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. the motivation and energy inventory-short form questionnaire)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych
MPV	średnia objętość płytek
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NR	brak odpowiedzi na leczenie
nRCT	badanie kliniczne nierandomizowane (ang. non-randomized clinical trial)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite
ÖGHO	Austrian Society for Hematology and Medical Oncology
PBAC	Pharmaceutical Benefits Scheme
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction),
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PK	punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo

PLT	płytki krwi
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
ROM	romiplostym
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
SAA	ciężka postać niedokrwistości aplastycznej
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey)
SGH	Swiss Society for Hematology
SPL	splenektomia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPO-R	agoniści receptora trombopoetyny
TSH	hormon tyreotropowy
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
W&R	leczenie <i>watch and rescue</i>
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZW C / HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	71
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	72
14.	Źródła.....	73
15.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 18.04 2019 r.
PLR.4600.4521.2018.17.MN
PLR.4600.4522.2018.17.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748204;
 - Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748235
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted];
 - [redacted];
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.04.2019 r., znak PLR.4600.4521.2018.17.MN i PLR.4600.4522.2018.17.MN, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748204;**
- **Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748235;**

w ramach programu lekowego: „**Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.05.2019 r., znak OT.4331.17.2019.KP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 10.06.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Revolade (eltrombopag) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, [REDACTED] Kraków, grudzień 2018, wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Revolade (eltrombopag) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, [REDACTED] Kraków, grudzień 2018, wersja 1.1;
- Analiza ekonomiczna dla leku Revolade (eltrombopag) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, [REDACTED], Kraków, grudzień 2018, wersja 1.0;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Revolade (eltrombopag) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, [REDACTED], Kraków, grudzień 2018, wersja 1.1;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Revolade (eltrombopag) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, [REDACTED], Kraków, grudzień 2018, wersja 1.0.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Revolade]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Revolade, tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748204; Revolade, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748235 										
Kod ATC	B 02 BX 05 - środki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie										
Substancja czynna	eltrombopag										
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”										
Dawkowanie	<p>Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii lub leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz jego powikłań.</p> <p>Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.</p> <p>Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.</p> <p><u>Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie) leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę.</p> <p><u>Monitorowanie i dostosowanie dawki</u></p> <p>Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.</p> <p>Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi, zgodnie z informacjami zawartymi w poniższej tabeli. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.</p> <p>Tabela 2. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba płytek krwi</th> <th>Dostosowanie dawki lub inne działania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia</td> <td>Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę*.</td> </tr> <tr> <td>$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$</td> <td>Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.</td> </tr> <tr> <td>$> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$</td> <td>Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki♦.</td> </tr> <tr> <td>$> 250\ 000/\mu\text{l}$</td> <td>Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstotliwość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania	$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę*.	$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.	$> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki♦.	$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstotliwość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.
Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania										
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę*.										
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.										
$> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki♦.										
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstotliwość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.										

	<p>* U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień, dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz na dobę.</p> <p>♦ U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę, należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na dwie doby.</p> <p>Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem.</p> <p>Po dostosowaniu dawki konieczne jest obserwowanie przez co najmniej 2 tygodnie wpływu tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.</p> <p>Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę.</p> <p><u>Przerwanie stosowania leku</u></p> <p>Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.</p> <p>Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, powinno to obejmować ocenę w odniesieniu do splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.</p>
Droga podania	<p><u>Podanie doustne.</u></p> <p>Tabletki należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk)</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nieidentyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.</p>

Oprócz wnioskowanych prezentacji, lek Revolade dostępny jest również na terenie Unii Europejskiej w następujących postaciach i dawkach:

- tabletki powlekane 12,5 mg;
- tabletki powlekane 75 mg;
- proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg.

[ChPL Revolade]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Revolade]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	11 marca 2010 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU EU/1/10/612/002 [25 mg] oraz EU/1/10/612/005 [50 mg])
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP - immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami); • U dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie; • W leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych;
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Revolade we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji. Był on wcześniej oceniany 4 razy we wskazaniach dotyczących pacjentów z ITP, w tym w ramach RDTL w zbliżonym wskazaniu do ocenianego: Opinia RP nr 351/2017, Opinia AOTMiT nr 4/2017. Szczegóły tych ocen przedstawiono w poniższej tabeli.

Dodatkowo produkt leczniczy Revolade był również dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach niepowiązanych z ITP. W ramach RDTL Agencja wydała pozytywne opinie dla wskazań

- anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3) – (Opinia Rady Przejrzystości nr 201/2018 z dnia 06.08.2018 r. i Opinia Agencji AOTMiT nr 32/2018 z dnia 10.08.2018 r.);
- wtórna małopłytkowość u pacjentów po przeszczepieniu nerki (Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2018 z dnia 06.08.2018 r. i Opinia Agencji AOTMiT nr 33/2018 z dnia 10.08.2018 r.).

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 351/2017 z dnia 30.10.2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69), jedynie u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej manifestującym się głównie krwawieniami z błon śluzowych. Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Groźne dla życia krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego i przewodu pokarmowego są dość rzadkie.</p> <p>Lek ten zwiększa wprawdzie liczbę płytek krwi i zmniejsza liczbę krwawień, w tym ciężkich krwawień, lecz nie przekłada się to na liczbę zgonów. Ponadto, oceniane wskazanie jest szersze niż rejestracyjne, które obejmuje jedynie chorych po splenektomii.</p> <p>Nie obserwuje się znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest dość wysoka, ale wszystko wskazuje na fakt, że jest to terapia ratująca życie.</p> <p>Dla opiniowanego produktu nie występują generyki.</p> <p>Dodatkowe wydatki związane z refundacją eltrombopagu są w znacznej mierze równoważone oszczędnościami w zakresie finansowania mniej skutecznych immunoglobulin i rytuksymabu.</p> <p>U większości chorych leku nie można odstawić, tak więc wydatki będą się kumulować.</p> <p>U chorych po splenektomii jest to terapia trzeciego rzutu i nie ma dla niej alternatywy.</p>
<p>Opinia Agencji AOTMiT nr 4/2017 z dnia 31.10.2017 r.</p>	<p>AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag), we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69), u pacjentów po splenektomii lub u których jest ona niemożliwa do wykonania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem eltrombopagu we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69) u pacjentów po splenektomii lub u których jest ona niemożliwa do wykonania.</p> <p>Dostępne randomizowane badania kliniczne wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem najlepszej terapii podtrzymującej w zakresie odpowiedzi na leczenie zarówno w populacji pacjentów po splenektomii, jak i w populacji ogólnej: odpowiedź na leczenie po 6 tyg., odpowiedź na leczenie w trakcie terapii, odpowiedź trwała lub przejściowa. Dodatkowo należy wskazać istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia krwawień istotnych klinicznie, stopnia 2–4. wg WHO. Jednakże w dostępnych badaniach nie oceniano przeżycia całkowitego czy też przeżycia wolnego od progresji, dlatego też nie była możliwa ocena dodatkowych korzyści terapeutycznych w tym zakresie.</p> <p>We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych Revolade (eltrombopag) jest rekomendowany do stosowania w co najmniej II linii leczenia u pacjentów stwierdzoną opornością na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2017 i 21/2017 z dnia 06.03.2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, w kolejnej linii terapii w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi na kortykosteroidy i immunoglobuliny u chorych ze szczególnym ryzykiem krwawień, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie. Jednocześnie Rada uznała zaproponowany RSS za niewystarczający, bowiem nie uzyskano ceny progowej. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe – wysokiej jakości (PETIT i PETIT 2, ocenione na 4 punkty w skali Jadad) wskazują na skuteczność stosowania eltrombopagu u chorych z dużym ryzykiem krwawień przy akceptowalnym bezpieczeństwie. W efekcie uzyskać można zmniejszenie liczby procedur ratunkowych (podawania dożylnie wysokich dawek immunoglobulin, kortykosteroidów i przetaczania masy płytkowej). Stosowanie Revolade u większości chorych powoduje wzrost liczby płytek krwi utrzymujący się nawet do 12 tygodni. Terapia omawianym preparatem, w niektórych przypadkach, może stanowić alternatywę dla splenektomii. Powołani eksperci wydali zgodnie 4 pozytywne opinie, podkreślając możliwość wyeliminowania konieczności stosowania leczenia systemowego, czy też immunosupresyjnego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2017 z dnia 07.03.2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania eltrombopagu u dzieci chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, głównie w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. W pierwszorzędnym punkcie końcowym (odpowiedź na leczenie) co prawda wykazano przewagę istotną statystycznie, ale w analizie podgrup różnice nie były istotne statystycznie.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że w badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak: uzyskanie remisji, czas do remisji, czy przeżycie. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi z: rozbieżnością w definicji przewlekłej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) między badaniem PETIT a obecnymi wytycznymi (w badaniach to nieustąpienie objawów po 6 miesiącach, w wytycznych American Society of Hematology po 12 miesiącach), a także niskimi liczebnościami grup badanych oraz brakiem badań długookresowych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo, nawet przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka. Podkreślenia wymaga także fakt, że w modelu ekonomicznym dla części zdarzeń, wykorzystano dane dotyczące populacji osób dorosłych lub też populacji dzieci, u których przewlekła IPT była definiowana jako utrzymywanie się choroby przez okres 6 miesięcy.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Analiza ta budzi wątpliwości pod względem oszacowania populacji docelowej. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, wskazują, że obciążenie budżetu płatnika publicznego może być wyższe niż przedstawione w analizie wnioskodawcy. Wariant obliczeń, który ma największy wpływ na wyniki analizy (wariant skrajnie maksymalny w oparciu o dane NFZ) wskazuje, że koszty ponoszone na refundację w trzech kolejnych latach mogą być wyższe o ok. 8,6, 18,0 i 26,3 mln PLN niż wskazane w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy (wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka).</p> <p>Jednocześnie proponowany instrument podziału ryzyka nie spełnia swej roli i nie zabezpiecza wystarczająco budżetu płatnika. Ponadto mimo zastosowania instrumentu obliczenia wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii, co uzasadniałoby jego pogłębienie. Należy także podkreślić, że wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie refundowana w żadnym z krajów europejskich, zaś odnalezione rekomendacje refundacyjne jako ograniczenie wskazują cenę leku.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 176/2014 i 177/2014 z dnia 16.06.2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych dobrej jakości potwierdzają, że stosowanie eltrombopagu w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po splenektomii, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej liczbą płytek, redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie stopnia 2-4 według skali WHO oraz rzadszej konieczności stosowania terapii ratunkowej. Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwała 57% chorych. Schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w europejskiej i amerykańskiej praktyce klinicznej. Pozytywne rekomendacje wydały: International Consensus Report (ICR) 2010, International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2012, Health Canada (HC) 2011, The American Society of Haematology 2011 (ASH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, Haute Autorite de Sante (HAS) 2010, Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie DGHO 2013, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT) 2010). Zgodnie z ocenianym programem lekowym, preparat eltrombopag ma być stosowany</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	u dorosłych pacjentów z rozpoznaną małopłytkowością immunologiczną, niedostatecznie odpowiadających na leczenie farmakologiczne, po zabiegu nieskutecznej splenektomii, objawiającej się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej, czyli tylko u najbardziej potrzebujących pacjentów, najtrudniejszych w leczeniu i o najgorszym rokowaniu. Jest to stosunkowo niewielka grupa chorych, szacowana na 142 osoby.
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 149/2014 z dnia 16.06.2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.</p> <p>Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Przyjęty we wnioskowanym wskazaniu schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu jest powszechnie stosowany w europejskiej i amerykańskiej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych.</p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie eltrombopagu, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po splenektomii, w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie oraz rzadszej konieczności stosowania terapii ratunkowej.</p> <p>Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwała 57% chorych.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 89/2012 i 90/2012 z dnia 01.10.2012 r.</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Revolade (eltrombopag) powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ale nie wykazano zmniejszenia częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do placebo. Lek nie uzyskał pozytywnej opinii prestiżowej organizacji National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i nie zyskał rekomendacji refundacyjnej Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH) oraz National Center for Pharmacoeconomics (NCPE). Revolade jest wprawdzie tańszy niż inny agonista receptora tromboopoetyny – romiplostym, ale z doniesień literaturowych można wnioskować, że nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. Biorąc pod uwagę brak zgody pacjenta jako najczęstsze przeciwskazanie do splenektomii, populacja chorych do leczenia Revolade może być znacznie większa niż oszacowana we wniosku. Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień w ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej płamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do zapewniającego efektywność kosztową.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacje Prezesa AOTMiT nr 74/2012 i 75/2012 z dnia 01.10.2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p>Zastosowanie terapii eltrombopagiem, w porównaniu do placebo, powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, nie wpływa jednak na zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień. Ponadto wyniki badań randomizowanych oceniających jakość życia pacjentów nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.</p> <p>W przedstawionych analizach wnioskodawca dokonał porównań eltrombopagu z romiplostymem, który nie jest technologią refundowaną. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących wymienione technologie. Przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich poprzez wspólną grupę referencyjną (tu: placebo) nie jest możliwe z uwagi na różnice metodyczne oraz wysoką niejednorodność populacji. Uniemożliwia to dokonanie oceny korzyści zdrowotnych wnioskowanej technologii wobec zastosowanego komparatora.</p> <p>Wnioskowany produkt leczniczy nie uzyskał pozytywnej rekomendacji klinicznej NICE. Również CADATH oraz NCPE nie rekomendują finansowania wnioskowanej technologii.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu lekowego w przedmiotowym wskazaniu, pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	ściślego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia pacjentów do leczenia.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted]; • [redacted];
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1172.0 Eltrombopag
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”
Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. wiek: 18 lat i powyżej; 2. rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3. niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; 4. przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie lub nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/μl i objawami skazy krwotocznej. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>Ponadto, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni eltrombopagiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego i nie spełniali żadnego z kryteriów wyłączenia z programu.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2. zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5; 3. istotne zwiększenie się aktywności AIAT (≥ 3 x u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, lub z wynikiem ≥ 3 x wartość wyjściowa lub >5 x GGN, którykolwiek z nich jest niższy, w przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia) w przypadkach, gdy przekroczenie normy: <ul style="list-style-type: none"> • będzie narastać; albo • będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni; albo • będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej; albo • będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby. 4. ciąża; 5. karmienie piersią; 6. brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary).
Dawkowanie eltrombopagu	<ol style="list-style-type: none"> 1. zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę; 2. dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita); 3. badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością; 4. biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami; 5. badanie okulistyczne; 6. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem, b) wykonywane co 2 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> - parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita), 2. badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek: <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem; - parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita); 3. badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii: <ol style="list-style-type: none"> a) biopsja szpiku kostnego i trepanobiopsja (ocenia włóknienia); 4. badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem; 5. badanie wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) okresowa kontrola okulistyczna.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populację ujętą w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę określono szerzej (dorośli pacjenci z ITP, którzy nie przebyli zabiegu splenektomii) niż to wynika z kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego, czyli dorośli pacjenci z ITP, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów (hematologia, chirurga i anesteziologa w ośrodku prowadzącym leczenie). W analizie klinicznej uwzględniono podgrupy pacjentów z badań, które nie przebyły zabiegu splenektomii (nie wskazano, że mieli przeciwwskazania do zabiegu) oraz z nawrotem lub opornością na co najmniej jedną terapię

standardową w kierunku ITP. Tym samym skuteczność oraz opłacalność wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie wyników uzyskanych wśród populacji szerszej niż wnioskowana.

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania.

Program lekowy ogranicza możliwości nadużywania leczenia oraz umożliwia jego systematyczne monitorowanie. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Produkt Revolade znajduje się już w refundacji w innych wskazaniach niż aktualnie oceniane, dlatego istnieje już dla niego grupa limitowa.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii. [Zawilska 2011]

Epidemiologia

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet. [Szczeklik 2017]

Częstość występowania ITP w Europie wynosi 1–4/100 000 osób. Do niedawna uważano, że ITP jest chorobą dzieci (postać ostra) oraz osób młodych i w średnim wieku (postać przewlekła). Jednakże przeprowadzone w Europie badania populacyjne wskazują, że średni wiek chorych na ITP przy rozpoznaniu wynosi 56 lat, a jej częstość wzrasta z wiekiem, np. w Wielkiej Brytanii najczęściej występowała u chorych > 60 r.ż., a w badaniu grupy duńskiej podwajała się wśród osób > 60 r.ż. [Podolak-Dawidziak 2009]

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii. [Zawilska 2009]

Etiologia i patogenezą

Etiologia ITP wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, ale istotną rolę odgrywa interakcja między płytkami krwi i komórkami prezentującymi antygen (APC, *Antygen Presenting Cells*) a limfocytami T i B. Badania wskazują na defekt i/lub niedobór limfocytów T regulatorowych (CD4+CD25+FoxP3+), nieprawidłową odpowiedź cytokinową ze zwiększeniem wydzielania IL-17 i IL-18 oraz pobudzenie komórek Th1 i NK do wydzielania interferonu γ (INF- γ). Wykazano, że różne antygeny (HIV, HCV, chinina) na zasadzie molekularnej mimikry stymulują wytwarzanie przeciwciał przeciwplatek o tej samej swoistości, które reagują z resztami aminokwasowymi 49-66 cząsteczki płytkowej glikoproteiny IIIa. Miejscem wytwarzania przeciwciał jest głównie śledziona, a po kilku tygodniach trwania choroby również szpik. Swoiste autoprzeciwciała przeciwplatekowe powodują zniszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Przeciwciała te należą do klasy IgG, znacznie rzadziej IgM lub IgA, i są skierowane przeciwko płytkowym glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom błonowym. Zwraca się uwagę na zakażenia wirusowe i *Helicobacter pylori*, które mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność. Opłaszczony przeciwciałami płytki ulegają fagocytozie przez makrofagi, mające receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin. Zwiększona ekspresja receptora Fc może być spowodowana działaniem różnych toksyn bakteryjnych, a także cytokin uwalnianych podczas zakażeń (np. INF- γ). Pewne znaczenie może również mieć regulacja hormonalna pod względem estrogenów i progesteronu. Niszczenie płytek zachodzi głównie w śledzionie. U ~40% chorych na ITP nie wykrywa się przeciwciał przeciwplatekowych.

Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości może być liza płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8) lub liza zachodząca z udziałem dopełniacza. Wykazano również zmniejszenie liczebności i aktywności populacji limfocytów T odpowiedzialnej za tolerancję immunologiczną (T_{reg}), ulegające normalizacji w okresie remisji.

W ostatnich latach wykazano, że w patogenezie ITP odgrywa rolę nie tylko nasilone niszczenie płytek, ale również zmniejszone ich wytwarzanie, wynikające z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Przyczyną tych zaburzeń jest najprawdopodobniej działanie przeciwciał przeciwplatekcyjnych na megakariocyty. Stężenie trombopoetyny we krwi u chorych na ITP jest zbliżone do prawidłowego i znacznie mniejsze niż u chorych z małopłytkowością związaną z aplazją lub uszkodzeniem szpiku po chemioterapii. Wynika to z fizjologicznego braku sprzężenia zwrotnego w procesie syntezy trombopoetyny i ze zużycia tego czynnika na skutek wiązania z megakariocytami i z płytkami krwi. [Szczeklik 2017]

Obraz kliniczny

Istnieje duża różnorodność manifestacji klinicznej ITP u dorosłych. Może się rozpoczynać ostro lub mieć charakter przewlekły. W zależności od trwania ITP klasyfikuje się jako: nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwającą 3-12 miesięcy) lub przewlekłą (trwającą ≥ 12 miesięcy). Objawia się najczęściej krwawieniami o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienie miesiączkowe u kobiet albo tylko wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Wybroczyny są zwykle umiejscowione na błonach śluzowych i na dalszych częściach kończyn. Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko. [Szczeklik 2017]

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania ITP jest stwierdzenie izolowanej małopłytkowości bez uchwytnej przyczyny i wykluczenie innych chorób przebiegających z małopłytkowością. W rozmazie krwi obwodowej zwraca uwagę zwiększenie odsetka płytek „olbrzymich”, zwiększona jest także średnia objętość płytek (MPV). Wskazaniem do wykonania biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku jest wiek > 60 lat (różnicowanie z zespołami mielodysplastycznymi) oraz trudności w wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości. Należy je też wykonać przed planowaną splenektomią. Badania te wykazują zwykle zwiększoną liczbę megakariocytów bez cech dysplazji. Zaleca się wykonanie badań w kierunku zakażenia HCV, HIV w celu wykluczenia związku małopłytkowości z zakażeniem wirusowym. Wykrycie *Helicobacter pylori* i eradykacja tego patogenu u części pacjentów powoduje wzrost liczby płytek. Badanie przeciwciał przeciwplatekcyjnych nie jest zalecane do rutynowej diagnostyki, gdyż nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych na ITP. Oznaczenie TSH i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie może być natomiast przydatne, gdyż nadczynność tarczycy występuje u około 8-14% chorych na ITP. Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u około 40% chorych na ITP, ich rutynowe badanie bez obecności objawów zespołu antyfosfolipidowego nie ma uzasadnienia. Oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych ułatwia różnicowanie z toczniem rumieniowatym układowym. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym pozwala na różnicowanie z małopłytkowością ciężarnych. Badanie PCR w kierunku parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii może być pomocne w diagnostyce przyczyn wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej. [Zawilska 2011]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia. Postępowanie wymaga indywidualizacji, ale chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek wynosi $> 30\ 000/\mu\text{l}$ i nie ma objawów skazy krwotocznej, na ogół nie wymagają leczenia. [Szczeklik 2017]. Chorzy z liczbą płytek $>50\ \text{tys.}/\text{mm}^3$ zwykle nie wymagają leczenia, z wyjątkiem pacjentów, u których występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień, takie jak: zaburzenia czynności płytek krwi i/lub inne defekty hemostazy, urazy, zabiegi chirurgiczne, konieczność stosowania antykoagulantów lub leków przeciwplatekcyjnych, zawód lub styl życia predysponujący do urazu. [PHIT 2010].

Algorytm postępowania leczniczego przedstawiono w rozdziale 3.4.1. niniejszego opracowania.

Przebieg naturalny

Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowo zdiagnozowanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób. Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek $>150\ 000/\mu\text{l}$) w czasie średnio 43 miesięcy, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie $>50\ 000/\mu\text{l}$, bez objawów krwotocznych. Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji. [Zawilska 2009]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono dane zgodne z pismem NFZ z dnia 10.06.2019 r., znak: DGL.4450.137.2019, 2019.33364.PD, IK: 314969. Warto zauważyć, że poniższe dane nie zawierają produktów dostępnych w refundacji aptecznej (czyli np. kortykosteroidów doustnych).

Tabela 7. Liczba pacjentów wg danych NFZ

	2019	2018	2017	2016	2015
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym	1 634	3 931	4 151	3 878	3 670
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym, którzy otrzymali jakikolwiek lek	126	686	637	500	407
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym, którzy otrzymali immunoglobuliny iv. albo kortykosteroidy iv.	40	368	321	280	273
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym leczonych eltrombopagiem	60	62	-	-	-

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianego wskazania przeszukano następujące źródła:

- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>
- G.I.N Database <https://www.g-i-n.net/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <http://www.pthit.pl>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- The American Society of Hematology, ASH <http://www.hematology.org/>;
- The British Committee for Standards in Haematology, BCSH <http://www.bcsghguidelines.com/>;
- International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies, IPOPI <http://www.ipopi.org>;
- Platelet Disorder Support Association, PDSA <http://pdsa.org/>;
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO <https://www.dgho-onkopedia.de/>;
- European Hematology Association, EHA <http://www.ehaweb.org/>;
- International Society for Experimental Hematology, ISEH <http://www.iseh.org/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono 23 maja 2019 r., w jego wyniku odnaleziono 6 wytycznych oraz rekomendacji praktyki klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ITP

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTHIT 2010 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczące I linii leczenia (początkowe leczenie nowo rozpoznanych przypadków ITP)</u> Kortykosteroidy (prednizon) są standardowym leczeniem dorosłych chorych, wymagających terapii i niemających przeciwwskazań do ich stosowania.</p> <p>Dożylnie immunoglobuliny (IVIg) i dożylnie immunoglobuliny anty-D (IV anty-D) mogą być wskazane u pacjentów z czynnym krwawieniem, z dużym ryzykiem krwawień i nieodpowiadających na leczenie prednizonem. IVIg lub IV anty-D mogą być stosowane jako jedyne metody leczenia I linii u pacjentów z przeciwwskazaniami do kortykosteroidów.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące II farmakologicznej linii leczenia dorosłych pacjentów z ITP</u> Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-R) mają udowodnioną skuteczność zarówno u pacjentów poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną (A, Ib). Odpowiedź na agonistów TPO-R utrzymuje się w czasie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przewlekłego leczenia, co potwierdzają 5-letnie obserwacje, i często umożliwia redukcję dawki lub odstawienie innych leków stosowanych w terapii ITP. Przerwanie leczenia prowadzi w większości przypadków do nawrotu małopłytkowości.</p> <p>Dowody oparte na analizie licznych niekontrolowanych badań wskazują, że rutyksymab jest skuteczny u ponad połowy chorych w nawrocie ITP lub w przypadkach opornych na wcześniejsze leczenie.</p> <p>Leki immunosupresyjne takie jak: mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności innych sposobów leczenia ITP. Wskazania do danazolu i dapsonu dotyczą przede wszystkim pacjentów w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii (B, IIa/IIb).</p> <p>Cyklosporyna podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem zwiększa liczbę płytek. Objawy niepożądane mogą ograniczać jej zastosowanie u części chorych (B).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów opornych na pierwszą i drugą linię leczenia</u></p> <p>Agoniści TPO-R (romiplostym i eltrombopag) mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną w tym w nawrocie lub opornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia (A, Ib).</p> <p>Inne metody stosowane jako ostatnia linia leczenia obejmują wielolekową chemioterapię, capath-1H i przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. Toksyczność ww. metod może być duża, a dowody na ich skuteczność są ograniczone.</p>
IC 2010 (Świat)	<p><u>I linia leczenia: wstępne leczenie nowozdiagnozowanych pacjentów</u></p> <p>Kortykosteroidy (np. prednizon) są standardem początkowego leczenia pacjentów z ITP. Wysokie dawki metyloprednizolonu stosuje się w różnych schematach w leczeniu pacjentów z niepowodzeniem terapii I linii. Ze względu na krótkie działanie metyloprednizolonu może być wymagane podtrzymanie doustnymi kortykosteroidami (poziom dowodów: IV).</p> <p>Dożylna anty-D jest odpowiednia dla Rh(D) pozytywnych pacjentów z ITP bez splenektomii. Dożylna anty-D może być skuteczną alternatywą dla IVIg, może być ona podawana krócej z potencjalnie dłuższą odpowiedzią i może redukować potrzebę splenektomii.</p> <p><u>Leczenie awaryjne</u></p> <p>Szybki wzrost liczby płytek krwi może być wymagany u niektórych pacjentów z trombocytopenią, potrzebujących operacji, z wysokim ryzykiem krwawień lub z aktywnym krwawieniem z centralnego układu nerwowego lub moczowo-płciowego. Choć zmiana z kortykosteroidów na IVIg lub anty-D może być skuteczna w awaryjnych sytuacjach, terapia skojarzona I linii jest odpowiedniejsza: prednizon i IVIg są zalecane w leczeniu awaryjnym pacjentów z niekontrolowanymi krwawieniami. Wysokie dawki metyloprednizolonu mogą także być pomocne w tej sytuacji. Do innych terapii zalicza się: transfuzję płytek, możliwe w skojarzeniu z IVIg i awaryjną splenektomię. Istnieją także dowody dotyczące szybkiej odpowiedzi na alkaloidy Vinca.</p> <p><u>II linia leczenia u dorosłych z ITP</u></p> <p>Splenektomia i duża liczba leków są stosowane w ramach II linii leczenia z różnym skutkiem. Lekarze muszą indywidualnie dobrać terapię na podstawie: historii krwawień, chorób współistniejących, oczekiwań pacjenta i zgodności leczenia (compliance). Splenektomia u większości pacjentów jest odroczone o ≥6 miesięcy.</p> <p>Wśród leków stosowanych w ramach II linii leczenia zaleca się: azatioprynę (poziom dowodów: III), cyklosporynę A - może być nieodpowiednia ze względu na działania niepożądane u pacjentów starszych lub z zaburzeniami nerek (poziom dowodów IIa/IIb), cyklofosfamid u pacjentów opornych na kortykosteroidy i/lub splenektomię, danazol, dapson – może opóźniać splenektomię u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na I linię leczenia kortykosteroidami (poziom dowodów: IIb), mykofenolan mofetylu (poziom dowodów: IIb), rutyksymab (poziom dowodów: IIA/III), agoniści TPO-R: romiplostym i eltrombopag (poziom dowodów: Ib/IIa), alkaloidy Vinca.</p> <p><u>Opcje leczenia dla dorosłych z ITP nieodpowiadających na I i II linię leczenia</u></p> <p>Kombinacja chemioterapii może być skuteczna u niektórych pacjentów z przewlekłym, opornym ITP (poziom dowodów IIb). Campath-1H jest alternatywą dla pacjentów z ciężką, oporną ITP. Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych może być skuteczny u niektórych pacjentów z przewlekłą, oporną ITP (poziom dowodów: IIb/III). Agoniści TPO-R mogą być stosowane w opornym ITP (poziom dowodów: Ib).</p>
DGHO/ÖGHO/SG H/GPOH/DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Kortykosteroidy powinny być stosowane jako I linia leczenia (poziom zaleceń A, poziom dowodów: 3).</p> <p><u>Leczenie awaryjne</u></p> <p>W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu krwawień (WHO III/IV) lub przed operacją, która nie może być opóźniona, dożylna immunoglobulina (IVIg) powinny być podawane wraz z kortykosteroidami, żeby szybko zwiększyć liczbę płytek. W przypadku krwawień zagrażających życiu i gdy pomiary nie osiągają hemostazy, należy rozważyć podanie rutyksymabu i agonistów TPO-R (poziom zaleceń A, poziom dowodów: 3).</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Nie ma ustalonego poziomu płytek krwi poniżej, którego należy rozpocząć leczenie II linią lub powyżej, którego jest ono nieodpowiednie. Decyzja musi być podjęta indywidualnie (poziom zaleceń EC, poziom dowodów: 3).</p> <p>Pacjentom z brakiem lub tylko minimalnymi krwawieniami (WHO 0-1) może być zaoferowana II linia leczenia po niepowodzeniu I linii. Możliwa może być także strategia „obserwuj i czekaj”. Jednak w codziennej praktyce wielu pacjentów z małą tplerancją lub bez tendencji do krwawień decyduje się na II linię leczenia z powodu obawy przed krwawieniami. Jeżeli zgadzają się oni na strategię „obserwuj i czekaj” to nie jest to niewłaściwe lub uznane za błąd medyczny, nawet jeżeli nastąpi obniżenie płytek krwi.</p> <p>Terapia może być oferowana pacjentom z umiarkowanymi krwawieniami (WHO II), z powodu indywidualnego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>obciążenia objawami z powodu krwawienia. Jak wyżej, wielu pacjentów z umiarkowanymi krwawieniami zdecyduje się na terapię. Jednak strategia „czekaj i obserwuj” nie będzie nieodpowiednia.</p> <p>Pacjenci z ciężkimi krwawieniami (III lub IV WHO) zawsze potrzebują leczenia, bez względu na liczbę płytek. Zaleca się hospitalizację.</p> <p>Agoniści TPO-R powinni być oferowani jako II linia leczenia (poziom zaleceń A, poziom dowodów: 2).</p> <p>Splenektomia jest wskazana u wszystkich pacjentów z uporczywą lub przewlekłą trombocytopenią i ciężkimi krwawieniami (WHO III, IV), którzy nie mają lub mieli tylko niewystarczającą odpowiedź na wszystkie, inne sposoby leczenia. Nie ma przekonującego wskazania do splenektomii dla pacjentów z przewlekłą ITP, oporną na terapię, którzy nie mają lub mają łagodne bądź umiarkowane krwawienia (WHO 0,I, II). Pacjent nie powinien czuć się zmuszany do splenektomii, z powodów ekonomicznych (poziom zaleceń EC, poziom dowodów: 3).</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Rytuksymab może być stosowany jako III linia leczenia po niepowodzeniu kortykosteroidów i agonistów TPO-R.</p> <p>Tradycyjne leczenie ITP lekami zarejestrowanymi (azatiopryna, cyklofosfamid, alkaloidy Vinca) lub leczenie off-label (cyklosporyna, danazol, dapson, hydrochlorochina, mykofenolan mofetylu) powinno być stosowane tylko po niepowodzeniu kortykosteroidów, agonistów TPO-R i rytuksymabu (poziom zaleceń EC, poziom dowodów: 3).</p> <p><i>Poziom dowodów: A – silna rekomendacja (trzeba), B – rekomendacja „powinno się”, 0 – rekomendacja otwarta „można”, EC (konsensus ekspertów) – nie ma wystarczających danych. Jednakże rekomendacja powinna jak najlepiej odzwierciedlać dobrą praktykę kliniczną.</i></p>
<p>BHS 2013 (Belgia)</p>	<p>Pacjenci z ITP z liczbą płytek >30 000/μl i brakiem objawów krwawień nie potrzebują leczenia.</p> <p>Kortykosteroidy z lub bez IVIg są preferowaną opcją leczenia u pacjentów z nowozdiagnozowanym ITP lub z nawrotem po długim okresie bez leczenia.</p> <p>Splenektomia jest jedyną opcją leczenia z potencjałem wyleczenia i ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Jeżeli jest to możliwe, splenektomia powinna być opóźniona ≥ 12 miesięcy po diagnozie, ponieważ w tym okresie może wystąpić spontaniczna remisja.</p> <p>Agoniści TPO-R są zalecane u opornych pacjentów lub z nawrotem po splenektomii lub którzy mają przeciwwskazania do splenektomii niezależnie od czasu trwania ITP.</p> <p>Sugeruje się, że rytuksymab, azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę A, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu i winkrystyna/winblastyna są potencjalnymi opcjami leczenia, szczególnie u pacjentów opornych na agonistów TPO-R.</p>
<p>ASH 2011 (USA)</p>	<p>Większość pacjentów z brakiem krwawień lub łagodnymi krwawieniami mogą być poddani obserwacji bez względu na liczbę płytek.</p> <p>I linia leczenia, w tym obserwacja, kortykosteroidy, IVIg lub anty-D. Immunoglobuliny anty-D powinny być stosowane z ostrożnością, z powodu ostatniego komunikatu FDA o ciężkich krwawieniach. Dlatego nie jest on zalecany u pacjentów z krwawieniami, powodującymi zmniejszenie hemoglobiny lub z objawami hemolizy autoimmunologicznej.</p> <p>U dorosłych leczenie należy rozważyć, gdy liczba płytek krwi <30 x 10⁹/l. Dłuższe podawanie kortykosteroidów jest preferowane nad ich krótszym podawaniem lub IVIg. IVIg mogą być stosowane w skojarzeniu z kortykosteroidami, jeżeli wymaga się szybkiego wzrostu liczby płytek. Zarówno IVIg, jak i anty-D immunoglobuliny mogą być stosowane jako I linia leczenia, jeżeli kortykosteroidy są przeciwwskazane.</p> <p>Splenektomia zalecana jest u dorosłych pacjentów, po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami, z podobną skutecznością co do procedury otwartej lub laparoskopowej.</p> <p>Dorośli z liczbą płytek > 30 x 10⁹/l bez objawów po splenektomii, nie wymagają dalszego leczenia.</p> <p>Jeżeli wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, IVIg lub anty-D immunoglobulinami zakończyło się powodzeniem, opcje te można stosować w razie potrzeby do zapobiegania krwawieniom.</p> <p>Jeżeli wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, IVIg lub anty-D immunoglobulinami nie powiodło się, kolejne leczenie może być włączone: splenektomia, rytuksymab, agoniści receptora trombopoetyny lub silniejsza immunosupresja. Agoniści TPO-R są zalecane u dorosłych z ryzykiem krwawień, z nawrotem po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii, i którzy mieli niepowodzenie ≥ 1 innej terapii.</p>
<p>AMB 2018 (Brazylia)</p>	<p>Kortykosteroidy i dożylna immunoglobulina stanowią początkowe opcje leczenia pacjentów z ITP z liczbą płytek krwi < 30 x 10⁹/l i aktywnymi krwawieniami. Kombinacja tych terapii może być odpowiednia w sytuacjach awaryjnych. Pacjenci oporni na leczenie mogą wymagać transfuzji płytek, które są skuteczniejsze w kombinacji z infuzjami dożylnymi immunoglobulin.</p> <p>Zastosowanie wysokich dawek metyloprednizolu jest efektywną strategią w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP i może prowadzić do szybszego wzrostu liczby płytek krwi bez różnic w utrzymaniu odpowiedzi.</p> <p>U dorosłych pacjentów z ITP deksametazon jest skuteczny i dobrze tolerowany z natychmiastowymi wynikami przewyższającymi konwencjonalną terapię prednizonem, ale bez istotnych różnic w utrzymaniu odpowiedzi.</p> <p>Dla pacjentów z ITP splenektomia (otwarta lub laparoskopowa) jest wskazana u tych, którzy nie odpowiedzieli na farmakoterapię z kortykosteroidami lub którzy mieli nawrót po terapii.</p> <p>Użycie rytuksymabu u pacjentów z pierwotną ITP, którzy nie odpowiedzieli na I linię leczenia może spowodować osiągnięcie całkowitej lub częściowej odpowiedzi w umiarkowanym czasie.</p> <p>Zastosowanie dapsonu, azatiopryny, immunoglobuliny G, cyklosporyny A, danazolu, winkrystyny lub mkofenolanu mofetylu u dorosłych pacjentów z ITP wykazuje trwałą odpowiedź w niektórych przypadkach, ale z różną skutecznością.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zastosowanie agonistów TPO-R (eltrombopagu lub romiplostymu) w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP jako II linii leczenia, redukuje krwawienie, zmniejsza potrzebę leczenia awaryjnego i powoduje wzrost liczby płytek krwi z podtrzymaniem ograniczenia do okresu, w którym można ich użyć. Trwanie odpowiedzi jest większe u pacjentów bez splenektomii.</p> <p>U dorosłych kombinacja immunosupresji powinna być zarezerwowana do przypadków ciężkiej, przewlekłej, opornej ITP.</p> <p>Chociaż transplantacja szpiku kostnego była wykonywana jako opcja terapeutyczna w autoimmunologicznych cytopeniach, jej zastosowanie nie zostało właściwie przebadane w specyficznej populacji pacjentów z oporną ITP, żeby pozwolić na jakiegokolwiek zalecenia.</p>

Według polskich wytycznych u pacjentów z ITP po nieskuteczności I linii leczenia (czyli kortykosteroidach lub immunoglobulinach) zaleca się do stosowania agonistów TPO-R (eltrombopag i romiplostym). Leki te są skuteczne zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii. Pozostałymi lekami, które można zastosować w sytuacji nieskuteczności innych sposobów leczenia są: danazol, dapson (wskazane u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii), rytuksymab, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna. Wytyczne międzynarodowe i belgijskie dodatkowo wymieniają alkaloidy Vinca (w II linii leczenia), a wytyczne niemiecko-austriacko-szwajcarskie – hydrochlorochinę (po niepowodzeniu agonistów TPO-R i rytuksymabu). Według wytycznych polskich i międzynarodowych w ostatnich liniach leczenia można rozważyć zastosowanie wielolekowej chemioterapii, capath-1 lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych, które jednak mają ograniczone dowody naukowe, z tego też powodu w wytycznych brazylijskich nie odniesiono się do wydania zaleceń odnośnie przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, która ze względu na konflikt interesu nie została dopuszczona przez Prezesa Agencji do dalszych prac.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.38 poz.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- 1) w ramach refundacji aptecznej
 - a) azatiopryna we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami), m.in.: w przewlekłej, opornej plamicy małopłytkowej/przewlekłej, opornej, samoistnej plamicy małopłytkowej),
 - b) cyklosporyna we wskazaniu: małopłytkowość oporna na leczenie,
 - c) cyklofosfamid we wskazaniu: małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami,
 - d) danazol we wskazaniu: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie,
- 2) w ramach chemioterapii
 - a) winkrystyna w rozpoznaniu D69.3: samoistna plamica małopłytkowa.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w szerszych wskazaniach niż wnioskowane

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
azatiopryna								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS,	50 szt. (1 słoik po 50	05909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09

tabl., 50 mg	szk.)								
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56	
cyklosporyna									
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	238,08	249,98	268,46	268,12	ryczałt	3,54	
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30	
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20	
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946624	238,14	250,05	268,53	268,12	ryczałt	3,61	
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt	3,20	
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990946426	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt	3,30	
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946525	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt	3,20	
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	46,72	49,06	55,86	32,17	ryczałt	26,89	
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	250,01	262,51	280,98	268,12	ryczałt	16,06	
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	05909990336913	320,11	336,12	355,89	310,64	ryczałt	48,45	
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	62,45	65,57	76,05	67,03	ryczałt	12,22	
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	124,68	130,91	145,39	134,06	ryczałt	14,53	
cyklofosfamid									
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,20	
danazol									
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	05909990925339	96,06	100,86	114,40	114,40	ryczałt	3,56	
winkrystyna									
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	25,38	26,65	nd	26,65	bezpłatny	0,00	
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	nd	130,41	bezpłatny	0,00	

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Ponadto na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2018 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne finansowane jest ze środków publicznych świadczenie: „5.53.01.0001401 – Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”. W 2018 r. Agencja pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD10: D.69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

(RDTL) [OA 40/2018]. Jednak warto mieć na uwadze fakt, że zgodnie z art. 47d ust 1 ustawą o świadczeniach w ramach RDTL mogą być refundowane leki, po wyczerpaniu u danego pacjenta wszystkich możliwych do zastosowania w danym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Nie wiadomo także, jaka jest decyzja administracyjna Ministra Zdrowia i czy faktycznie, zgodnie z pozytywną opinią Agencji, niniejszy lek wszedł do refundacji w ramach RDTL.

Ponadto eltrombopag jest refundowany w ramach programu lekowego m.in. „Leczenie dorosłych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” w populacji dorosłych z ITP z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, z nieskutecznością splenektomii objawiającą się liczbą płytek > 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC	„Z uwagi na brak refundacji agonistów TPO-R w Polsce w praktyce stosuje się bardzo różne terapie, w tym między innymi leki immunosupresyjne (RTX, AZA, MFM), immunoglobuliny, danazol, azatioprynę jak i winkrystynę – każdy z tych leków wiąże się z różnego rodzaju ograniczeniami (brak rejestracji, toksyczność, przeciwwskazania), a dodatkowo żaden z nich nie ma potwierdzonej skuteczności w ramach kontrolowanych badań z randomizacją, co wykazano m. in. w niniejszym opracowaniu (...). Wyniki badania opisującego aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazują, na brak ugruntowanego postępowania w II i kolejnych liniach leczenia ITP, co wynika przede wszystkim z braku finansowania agonistów TPO-R w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL. Stosowanie innych ww. opcji terapeutycznych w praktyce klinicznej stanowi jedynie rozwiązanie tymczasowe i w świetle zebranych informacji należy traktować je jako najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, Best Supportive Care), z którą należy porównać ELT.”	Wnioskodawca prawidłowo wskazał substancje czynne finansowane w Polsce w leczeniu populacji docelowej, jednak nieprawidłowo uznał leczenie za ich pomocą jako BSC. Są to aktywne formy leczenia, uwzględnione w wytycznych praktyki klinicznej.
Romiplostym	„Wytyczne praktyki klinicznej ITP wskazują, że w postępowaniu terapeutycznym II linii – po niepowodzeniu standardowego leczenia I rzutu (GKS lub IVIG w przypadku przeciwwskazań do GKS) możliwymi opcjami terapeutycznymi są leczenie farmakologiczne lub leczenie chirurgiczne (zabieg usunięcia śledziny), aczkolwiek w analizowanej populacji docelowej obejmującej pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL, zabieg ten nie stanowi opcji terapeutycznej. Pozostaje zatem wyłącznie leczenie farmakologiczne.” „Wśród terapii farmakologicznych najczęściej zaleca się stosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny (ELT, ROM) podkreślając, że leki te mają udokumentowaną skuteczność kliniczną w kontrolowanych badaniach klinicznych. Innymi terapiami wymienianymi przez wytyczne są leki immunosupresyjne, w tym rytuksymab oraz mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna i cyklosporyna A, aczkolwiek żadna z tych opcji nie posiada udowodnionej skuteczności w ramach badań z randomizacją, co jest szczególnie ważne w jednostce chorobowej, cechującej się stosunkowo dużym odsetkiem samoistnych wyleczeń. W związku z powyższym w polskich wytycznych podkreślono, że leki immunosupresyjne mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP”	Romiplostym nie jest finansowany w leczeniu populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego i nie może on zostać uznany jako komparator podstawowy w niniejszej analizie. W związku z powyższym w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania wyników dla tego porównania.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem (Revolade, ELT) u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z ITP, którzy nie przebyli zabiegu splenektomii tj. mają zachowaną śledzionę, w tym pacjenci z przeciwwskazaniami do SPL. Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej. W przypadku badań klinicznych bez randomizacji oraz obserwacyjnych kryteria włączenia spełniały badania, w których co najmniej 90% pacjentów nie zostało poddanych SPL, lub w których zaprezentowano dane w podgrupach z uwzględnieniem statusu splenektomii.	„Pacjenci z wtórną ITP.”	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego nie jest możliwe precyzyjne określenie po ilu liniach leczenia farmakologicznego pacjenci będą się kwalifikować do leczenia. Populację w kryteriach włączenia określono szerzej niż to wynika z ocenianego programu lekowego, tj. nie określono przyczyny nie wykonania splenektomii. W kryteriach włączenia wnioskodawcy nie uwzględniono również, że pacjenci powinni mieć niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).
Interwencja	ELT (Revolade) stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowywanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę).	„Schemat dawkowania inny niż zarejestrowany”	brak
Komparatory	„BSC” romiplostym (ROM, Nplate), stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 1 µg/kg mc na tydzień, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 10 µg/kg mc na tydzień).	„Schemat dawkowania inny niż zarejestrowany”	Wnioskodawca jako komparator podstawowy wskazał BSC, które zdaniem Agencji zostało nieprawidłowo zaimplementowane do AKL wnioskodawcy (patrz rozdz. 3.6 AWA). Preparat Nplate nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w związku z czym nie może być podstawowym komparatorem. Nie został uwzględniony w niniejszej AWA ponieważ są dostępne inne refundowane opcje leczenia.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie; • Krwawienia; • Zgony; • Jakość życia; • Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym również ciężkie); • Szczegółowe zdarzenia niepożądane; • Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; 	brak	brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne; Badania nierandomizowane (nRCT) jedno- i wieloramienne, w tym stanowiące kontynuację badań z randomizacją (ang. extension-phase); Badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów; Przeglądy systematyczne; W przypadku badań nRCT i obserwacyjnych do analizy włączano badania przeprowadzone na ≥ 10 pacjentach.	Opis pojedynczego przypadku (case study).	W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie uwzględniono haseł odnoszących się do komparatora podstawowego, natomiast oddzielnie wyszukiwano dowodów dla nierefundowanego w populacji docelowej komparatora dodatkowego (ROM).
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; Raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do badań dostępnych w formie pełnotekstowej.	brak	brak

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 28.11.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone nieprawidłowo w związku z nie uwzględnieniem w ramach wyszukiwania haseł odnoszących się do komparatora nazwanego w analizach wnioskodawcy BSC. W związku z powyższym w ramach wyszukiwania nie było możliwe odnalezienie dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla tego komparatora (dowodów innych, niż badania porównujące z ELT, np. z PLC, bądź badań jednoramiennych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej przedmiotowego wniosku. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.05.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących ELT, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Odnaleziono natomiast nieuwzględniony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny (Arai 2018), który został opisany w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją (RCT): Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, w których przeprowadzono porównanie ELT vs PLC. W badaniach dopuszczono możliwość stosowania przez pacjentów leczenia towarzyszącego, przy czym w poszczególnych badaniach było ono stosowane przez różne odsetki pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli 12.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również 2 jednoramienne badania nierandomizowane (nRCT): REPEAT, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa powtarzalnej, krótkoterminowej terapii ELT oraz EXTEND, przeprowadzone w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELT wśród pacjentów biorących wcześniej udział w badaniach Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE lub REPEAT.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono 1 badanie oceniające skuteczność praktyczną ELT: Mazza 2016. W badaniu tym uwzględniono również ROM, jednak nie jest on refundowanym komparatorem dla ELT w związku z czym w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania wyników dotyczących tego leku. W grupie ELT 90% pacjentów nie przeszło splenektomii (populacja docelowa) i dla tej podgrupy chorych przedstawiono jedynie wyniki dotyczące skuteczności leczenia (brak oddzielnych danych dotyczących bezpieczeństwa dla tej podgrupy chorych).

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy uwzględniono również badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ROM. Jednak ta cząsteczka nie jest refundowanym komparatorem dla ELT, w związku z czym nie zostały one uwzględnione w niniejszej AWA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bussel 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELT vs PLC.</p> <p><u>Czas badania:</u> Okres leczenia: 6 tyg. Okres obserwacji: 6 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> - ELT: 30 mg/dobę - ELT: 50 mg/dobę - ELT: 75 mg/dobę - PLC</p> <p>Dopuszczalne leczenie towarzyszące: - pacjenci mogli stosować immunosupresyjne leczenie podtrzymujące (głównie glikokortykosteroidy), jeżeli dawkowanie tego leczenia było stabilne w ciągu miesiąca przed badaniem; - inne metody leczenia ITP musiały zostać zakończone na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek \geq 18 lat; - ITP \geq 6 mies.; - \geq 1 wcześniejsza terapia ITP.; - liczba płytek krwi (PLT) $<$ 30 000/mm³; - prawidłowy poziom neutrofilii, retikulocytów, kreatyniny, enzymów wątrobowych; - prawidłowa antykoncepcja (kobiety w wieku rozrodczym).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wtórna ITP (HIV, HCV, toczeń rumieniowaty układowy); - zastoinowa niewydolność serca; - arytmia, zakrzepica $<$ 1 rok przed włączeniem do badania; - zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies.; - poziom hemoglobiny $<$ 10g/dL; - ciąża, karmienie piersią.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> - ELT (30 mg/dobę): n = 30 - ELT (50 mg/dobę): n = 30 - ELT (75 mg/dobę): n = 28 - PLC: n = 29</p> <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania:</u> - ELT (30 mg/dobę): 50% - ELT (50 mg/dobę): 50% - ELT (75 mg/dobę): 61% - PLC: 52%</p> <p><u>Leczenie dodatkowe było stosowane w trakcie badania przez 32% ogólnej populacji chorych, w tym:</u> - ELT (30 mg/dobę): 33% - ELT (50 mg/dobę): 40% - ELT (75 mg/dobę): 36% - PLC: 21%</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi \geq 50 tys./mm³ w 6. tyg. leczenia</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - krwawienia; - jakość życia; - poziom trombopoetyny w surowicy; - zdarzenia niepożądane;</p> <p>Wyniki dla podgrupy pacjentów bez splenektomii przedstawiono jedynie dla pierwszorzędowego punktu końcowego.</p>
<p>Bussel 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELT vs PLC.</p> <p><u>Czas badania:</u> Okres leczenia: 6 tyg. Okres obserwacji: 6 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek \geq 18 lat; - ITP \geq 6 mies.; - \geq 1 wcześniejsza terapia ITP; - liczba płytek krwi $<$ 30 000/mm³; - prawidłowy poziom enzymów wątrobowych i kreatyniny.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - HIV, HCV, HBV; - zastoinowa niewydolność serca; - w przeszłości: arytmia lub zakrzepica; - zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi \geq 50 tys./mm³ w 6. tyg. leczenia</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi \geq 50 tys./mm³ w okresie 2–6 tyg. leczenia; - liczba płytek krwi \geq 50 tys./mm³ z co najmniej 2-krotnym wzrostem liczby płytek od wartości baseline;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: 50 mg/dobę, w 3. tyg., jeśli liczba płytek krwi < 50 000/mm³ dawka ELT 75 mg - PLC <p>Dopuszczalne leczenie towarzyszące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci mogli stosować leczenie podtrzymujące (gl kokortykosteroidy, azatiopirynę, danazol, cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu), jeżeli dawkowanie tego leczenia było stabilne w ciągu miesiąca przed badaniem i będzie stosowane w niezmienionej dawce w jego trakcie; - zastosowanie innych, nowych leków (nie stosowanych przed badaniem) było dopuszczalne jedynie w ramach leczenia ratunkowego („<i>emergency situations</i>”); - wcześniejsze leczenie za pomocą immunoglobulin, leków immunomodulujących, rytuksymabu i cyklofosfamidu musiało zostać zakończone na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie leków zawierających wapń i magnez; - ciąża, karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: n = 76 - PLC: n = 38 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: 59% - PLC: 63% <p><u>Leczenie dodatkowe było stosowane w trakcie badania przez 43% ogólnej populacji chorych, w tym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: 42% - PLC: 45% 	<ul style="list-style-type: none"> - krwawienia; - zdarzenia niepożądane. <p>Wyniki dla podgrupy pacjentów bez splenektomii przedstawiono jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego.</p>
<p>RAISE (Cheng 2011) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELT vs PLC.</p> <p><u>Czas badania:</u> Okres leczenia: 26 tyg. Okres obserwacji: 4 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: doustnie 50 mg/dobę <p>jeśli liczba płytek krwi <50 tys./mm³, dawkę zwiększano do 75 mg (w lub po 22. dniu terapii);</p> <p>jeśli liczba płytek krwi 200-400 tys./mm³, następowała redukcja dawki;</p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC <p>Dopuszczalne leczenie towarzyszące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci mogli stosować inne leczenie ITP pod warunkiem, że dawkowanie tego leczenia było stabilne w ciągu miesiąca przed badaniem (dla cyklosporyny, mykofenolan mofetylu i danazolu ≥ 3 miesiące) i będzie stosowane w niezmienionej dawce przez pierwsze 6 tyg. badania; Wcześniejsze leczenie za pomocą immunoglobulin musiało być zakończone ≥1 tyg. przed rozpoczęciem badania, leczenie za pomocą rytuksymabu, cyklofosfamidu i splenektomii musiało być zakończone 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - ITP ≥6 mies.; - ≥1 wcześniejsza terapia ITP.; - liczba płytek krwi <30 000/mm³. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV, HCV, HBV; - choroba układu krążenia, arytmia, zakrzepica lub ≥2 czynniki ryzyka (np. palenie papierosów, cukrzyca, hipercholesterolemia); - w przeszłości: choroba nowotworowa, chemoterapia lub radioterapia; - terapia ELT w przeszłości. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: n = 135 - PLC: n = 62 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: 63% - PLC: 66% <p><u>Leczenie dodatkowe było stosowane w trakcie badania przez następujące odsetki chorych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: 47% - PLC: 50% 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako liczba płytek krwi w zakresie 50 tys./mm³ do 400 tys./mm³ w trakcie 26 tyg. leczenia.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako mediana liczby płytek u pacjentów z ≥75% oznaczeniami; - czas trwania odpowiedzi; - krwawienia; - jakość życia; - zmniejszenie dawek/zaprzestanie dodatkowych terapii ITP stosowanych w baseline; - zmniejszenie zapotrzebowania na terapie ratunkowe; - zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania, natomiast leczenie za pomocą ROM musiało zostać zakończone na ≥30 dni przed rozpoczęciem badania.</p>		
<p>REPEAT <i>Busse 2013</i> <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramiennie badanie kliniczne II fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa powtarzalnej, krótkoterminowej terapii ELT.</p> <p><u>Czas badania:</u> Okres leczenia: trzy cykle trwające 6 tyg. Okres obserwacji: 30 tyg. (3 cykle leczenia po 6 tyg.; oraz 3 cykle okresu follow-up po 4 tyg.)</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> nd</p> <p><u>Interwencja:</u> - ELT 50 lub 75 mg/dobę</p> <p>Wcześniejsze terapie obejmowały m.in.: - kortykosteroidy; - danazol; - azatiopiryna; - cyklofosfamid; - immunoglobuliny; - rytuksymab.</p> <p>Leczenie immunoglobulinami musiało być zakończone na tydzień przed rozpoczęciem badania i po jego zaprzestaniu musiał nastąpić spadek PLT.</p> <p>Leczenie za pomocą splenektomii, rytuksymabu i cyklofosfamidu musiało być zakończone na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i musiało być jednoznacznie nieskuteczne.</p> <p>Pacjenci mogli stosować leczenie towarzyszące jeżeli dawkowanie tego leczenia było stabilne w ciągu 4 tyg. przed badaniem i w ciągu 3 cykli leczenia w trakcie trwania badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat; - pierwotna przewlekła ITP; - ≥1 wcześniejsza terapia ITP; - liczba płytek krwi = 20-50 tys./mm³; - liczba neutrofilii ≥1,5x 10⁹/L, hemoglobina LLN-100 g/L, jeśli anemia występowała w trakcie krwawienia związanego z ITP.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wtórna ITP; - choroby serca - zastoinowa niewydolność serca (New York Heart Association Grade 3/4, arytmia QTc >450 ms); - zakrzepica w wywiadzie i ≥2 czynniki ryzyka zakrzepicy; - nowotwór złośliwy; - wyniki badań laboratoryjnych odbiegające od normy.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> - cykl 1: 66 - cykl 2: 55 - cykl 3: 51</p> <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii (populacja docelowa):</u> 70%</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących poszczególne metody leczenia towarzyszącego w trakcie badania:</u> - kortykosteroidy 23%; - danazol 11%; - azatiopiryna 3%; - cyklosporyna 2%.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie; - krwawienia, w tym leczenie ratunkowe; - zdarzenia niepożądane.</p>
<p>EXTEND <i>(Wong 2017)</i> <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramiennie badanie typu extension, zaprojektowane do oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pierwotna przewlekła ITP; - zakończone uczestnictwo w poprzednich badaniach dla ELT (Busse 2007, Busse 2009, RAISE lub REPEAT).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie, w tym także stosowanie terapii dodatkowych; - krwawienia, w tym także terapia ratunkowa; - zdarzenia niepożądane.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Czas badania:</u> Analiza <i>interim data</i>: okres obserwacji: 100–121 tyg. Analiza <i>final data</i>: okres obserwacji: 124 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> nd</p> <p><u>Interwencja:</u> - ELT 25-75 mg/dobę</p> <p>Dopuszczalne leczenie towarzyszące: - gl kortykosteroidy; - danazol; - azatiopiryna; - cyklosporyna A; - immunoglobuliny.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ELT w trakcie poprzedniego badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> n = 302</p> <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania:</u> 62%</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące na początku badania:</u> 33%</p>	
<p>Mazza 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc., Amgen (Europe) GmbH</p>	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe badanie z konsekwentnym włączaniem pacjentów, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELT vs ROM.</p> <p><u>Czas badania:</u> okres obserwacji od diagnozy ITP do niepowodzenia 2 linii leczenia: 78 tyg. (52–156). Brak danych o pełnym okresie obserwacji w badaniu</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> nd</p> <p><u>Interwencja:</u> ELT: dawka początkowa doustnie 50 mg/dobę, kolejno 25 mg/dobę lub 75 mg/dobę w zależności od PLT oraz tolerancji leku.</p> <p>Dopuszczalne leczenie towarzyszące: GKS (metyloprednizolon) ± IVIG, RTX, SPL, agoniści TPO R (ELT, ROM: terapia naprzemienna)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - oporna/nawrotowa ITP (niezdolność utrzymania stabilnej BSC >30 tys./mm³.), - wiek <60 lat, - ≥2 wcześniejsze terapie ITP.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> ELT n = 69</p> <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii wśród populacji całkowitej włączonej do badania:</u> ELT n = 90%</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), zdefiniowana jako suma CR i PR; - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), zdefiniowana jako liczba płytek krwi ≥100 tys./mm³; - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), zdefiniowana jako liczba płytek krwi 30–100 tys./mm³ i ≥2x baseline; - brak odpowiedzi na leczenie (NR), zdefiniowany jako liczba płytek krwi < 30 tys./mm³ lub ≤2x baseline; - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - krwawienia; - bezpieczeństwo terapii.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Aneks B.1.1 i B.1.3 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach Aneks B.1.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawca ocenił jakość uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań. Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem skali The Cochrane Collaboration służącej do oceny ryzyka błędu systematycznego. Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej skali NICE/ Sutcliffe.

„Według oceny Cochrane, ryzyko błędu systematycznego w badaniu RAISE oceniono jako niskie we wszystkich obszarach. Natomiast ryzyko błędu systematycznego w badaniu Bussel 2007 oraz Bussel 2009 oceniono jako

niskie we wszystkich obszarach z wyjątkiem ryzyka błędu selekcji (brak informacji dot. ukrycia kodu alokacji) oraz błędu detekcji (brak informacji dot. zaślepienia oceny wyników).”

Oba badania nRCT (REPEAT i EXTEND) oceniono na 7/9 pkt. „Do najważniejszych ograniczeń obu prac należały: brak grupy kontrolnej oraz brak konsekwentnego doboru pacjentów do badania.”

Ocenę wiarygodności badania Mazza 2016 przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9 punktowej skali Sutcliffe. Badanie otrzymało 8/9 pkt, a ograniczeniem pracy był retrospektywny kierunek obserwacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny powyższych badań i odpowiadała ona ocenie wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Odsetek chorych (w badaniach RCT – komentarz analityka Agencji) z zachowaną śledzoną wahał się natomiast od 52% do 66%. Tylko w jednej pracy (RAISE) określono wyjściowy poziom płytek (dla pacjentów bez splenektomii - komentarz analityka Agencji), którego mediana wynosiła 16 tys./mm³.”

„Jedynie w badaniu RAISE przedstawiono szczegółowy opis terapii ratunkowej, na którą w zależności od potrzeb pacjenta składały się: zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej przed włączeniem do badania, transfuzja płytek krwi lub przeprowadzenie zabiegu splenektomii w przypadku pacjentów z zachowanym narządem.”

„W żadnej pracy (dotyczy badań nRCT - komentarz analityka Agencji) nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów bez splenektomii (...)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak oddzielnych wyników dla wszystkich ocenianych w badaniach RCT (Bussel 2007 oraz Bussel 2009) punktów końcowych dla podgrupy pacjentów bez splenektomii. Przedstawiono wyniki jedynie dla odpowiedzi na leczenie.

W badaniach główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępcze punkty końcowe (surogaty), takie jak odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi, natomiast nie przeprowadzono oceny dla istotnych klinicznie punktów końcowych (OS/PFS). Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych. [PTHiT 2010, AMB 2018]

Większość danych dla ELT w populacji pacjentów bez splenektomii została opublikowana w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, poster). W publikacjach pełnotekstowych dla badań Bussel 2007 oraz Bussel 2009 wyniki dla pacjentów z populacji docelowej przedstawiono jedynie w postaci wykresów.

W uwzględnionych badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych na temat leczenia farmakologicznego zastosowanego u pacjentów przed włączeniem do badań (ilość linii leczenia, leki zastosowane u poszczególnych pacjentów) oraz przyczyn nie wykonania splenektomii. W związku z tym nie jest możliwa ocena w jakim stopniu populacja pacjentów z uwzględnionych badań jest zgodna z populacją docelową przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Należy również zwrócić uwagę, iż we włączonych badaniach RCT w ramieniu PLC u od 21% do 50% pacjentów oprócz PLC stosowało również leczenie towarzyszące. W publikacjach nie przedstawiono oddzielnych wyników z podziałem na stosowanie/nie stosowanie oraz typ stosowanego leczenia towarzyszącego. W związku z powyższym na podstawie dostępnych wyników z grup PLC badań RCT nie można wnioskować o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie finansowanych w Polsce komparatorów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wskazał żadnych ograniczeń odnoszących się do porównania ELT vs. „BSC”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest nieuwzględnienie refundowanych w Polsce aktywnych metod leczenia przedmiotowego wskazania. W szczególności w ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie uwzględniono zapytań dotyczących finansowanych w Polsce metod leczenia populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego, w związku z czym nie było możliwe odnalezienie wszystkich badań oceniających ich skuteczność i bezpieczeństwo.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badań ELT vs PLC, badań jednoramiennych dla ELT oraz zestawienia wyników ELT vs ROM (substancja niefinansowana w leczeniu pacjentów z ITP i bez splenektomii). W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki dotyczące ELT u pacjentów bez splenektomii (populacja najbardziej zbliżona do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego). Jedynie w przypadku jakości życia (punkt końcowy istotny klinicznie), w związku z brakiem oddzielnych wyników dla pacjentów bez splenektomii, przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji badań. Wyniki istotne statystycznie (IS) w tabelach zostały pogrubione.

Odpowiedź na leczenie

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania ELT vs PLC (badania RCT) oraz wyniki badań jednoramiennych, dla punktów końcowych (PK) dotyczących odpowiedzi na leczenie ELT

Tabela 13. Analiza skuteczności, badania RCT, ELT vs PLC, pacjenci bez splenektomii - odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	n/N (%)		Iloraz (RR/OR/HR) [95% CI]	NNT [95% CI]	p-value
			ELT	PLC			
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii (PLT \geq 50 tys./mm ³)	Bussel 2007 ^a	6	29/32 (91)	1/15 (7)	RR = 13,59 [2,04; 90,59]	2 [1; 2]	bd
	Bussel 2009	6	26/45 (57)	4/24 (17)	RR = 3,47 [1,37; 8,78]	3 [2; 5]	bd
	Metaanaliza powyższych badań	6	55/77 (71)	5/39 (13)	RR = 5,56 [2,39; 12,96] I² = 45,89%	2 [2; 3]	p<0,0001
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania (PLT = 50–400 tys./mm ³ (podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 6 mies. okresu leczenia))	RAISE*	26	bd/85 (bd)	bd/41 (bd)	OR = 9,41 [3,58; 24,72]	nd	p<0,001
Trwała lub przejściowa odpowiedź (PLT \geq 50–400 tys./mm ³ przez min. 4 kolejne tygodnie w jakimkolwiek momencie 6. mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	RAISE*	26	61/85 (72)	6/41 (15)	RR = 4,90 [2,31; 10,39]	2 [2; 3]	bd
Trwała lub przejściowa odpowiedź (PLT \geq 50–400 tys./mm ³ przez min. 4 kolejne tygodnie w jakimkolwiek momencie \geq 6. mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	RAISE**	26	51/58 (88)	5/27 (19)	RR = 4,75 [2,14; 10,54]	2 [2; 2]	bd
Odpowiedź trwała (PLT \geq 50–400 tys./mm ³ przez min. 6 tyg. z ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	RAISE*	26	43/85 (51)	3/41 (7)	RR = 6,91 [2,28; 20,97]	3 [2; 4]	bd
Odpowiedź trwała (PLT \geq 50–400 tys./mm ³ przez min. 6 tyg. z ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	RAISE**	26	38/58 (66)	3/27 (11)	RR = 5,90 [2,00; 17,42]	3 [2; 3]	bd

a - wynik sumowano dla dawek 50 i 75 mg; * dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010; ** dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Stasi 2009 – przedstawiono w nim wyniki nie dla wszystkich uczestników badania;

Dla wszystkich PK dotyczących odpowiedzi na leczenie w populacji bez splenektomii, ocenianych w badaniach RCT, wykazano IS przewagę dla ELT względem PLC. Należy zwrócić uwagę, iż część wyników została opublikowana jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Tabela 14. Analiza skuteczności, badania RCT, ELT vs PLC – pacjenci bez splenektomii - czas trwania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Czas [tyg.]	ELT		PLC		p-value
			N	Mediana (zakres) [tyg.]	N	Mediana (zakres) [tyg.]	
Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi trwałej	RAISE*	26	85	9 (0–26)	41	0 (0–25)	bd

* dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu RAISE wśród pacjentów bez splenektomii, dla grupy leczonej ELT wynosiła 9 tyg. (zakres 0-26 tyg.) natomiast w grupie leczonej PLC wynosiła 0 tyg. (zakres 0-25 tyg.). Należy zwrócić uwagę, iż wynik został opublikowany jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Tabela 15. Analiza skuteczności, badania jednoramienne, pacjenci bez splenektomii - odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ELT
			n/N (%)
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii (PLT ≥ 50 tys./mm ³ i $\geq 2x$ baseline w 1. cyklu)	REPEAT	6	40/46 (86)
Odpowiedź na leczenie (PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej)	EXTEND	124	167/187 (89)
Odpowiedź trwała lub przejściowa (PLT ≥ 50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ baseline przez min. 4 kolejne tygodnie pierwszych 6. miesięcy okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	EXTEND*	26	31/38 (82)
Odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ baseline przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. pierwszych 6. miesięcy okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	EXTEND*	26	21/38 (55)
Odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej)	EXTEND	124	126/187 (67)
Odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez $\geq 75\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT bez terapii ratunkowej)	EXTEND	124	90/187 (48)
Odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm ³ , po trwałym zaprzestaniu wszystkich terapii ITP, bez terapii ratunkowej)	EXTEND	bd	18/47 (38)
Odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez 5 miesięcy do 2,5 roku, po trwałym zaprzestaniu terapii ELT i innych terapii ITP, bez terapii ratunkowej)	EXTEND	bd	8/187 (4)

* dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Bussel 2008

W badaniu jednoramiennym REPEAT odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako: PLT ≥ 50 tys./mm³ i $\geq 2x$ baseline w 1. cyklu, po 6 tyg. terapii wystąpiła u 86% pacjentów. W badaniu jednoramiennym EXTEND odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako: PLT > 50 tys./mm³ bez terapii ratunkowej, po 124 tyg. terapii wystąpiła u 89% pacjentów, natomiast trwała odpowiedź dla najdłuższego okresu obserwacji (124 tyg.) dotyczyła 48-67% pacjentów. Należy zwrócić uwagę, iż część wyników przedstawionych w powyższej tabeli, została opublikowana jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Krwawienia/leczenie ratunkowe

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania ELT vs PLC (badania RCT) oraz wyniki badań jednoramiennych, dla punktów końcowych (PK) dotyczących wystąpienia krwawień oraz konieczności stosowania terapii ratunkowych.

Tabela 16. Analiza skuteczności, badania RCT, ELT vs PLC, pacjenci bez splenektomii - krwawienia/leczenie ratunkowe

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			ELT	PLC			
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO** (istotne klinicznie)*	RAISE	26	25/85 (29)	19/41 (45)	0,63 [0,40; 1,01]	RD = -0,17 [-0,35; 0,01]	0,02

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			ELT	PLC			
Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE	RAISE		8/85 (9)	5/41 (12)	0,77 [0,27; 2,21]	RD = -0,03 [-0,15; 0,09]	bd
Krwawienia stopnia 3–5. wg CTCAE	RAISE		3/85 (4)	2/41 (5)	0,72 [0,13; 4,16]	RD = -0,01 [-0,09; 0,06]	bd
Leczenie ratunkowe ogółem*	RAISE		14/85 (16)	15/41 (37)	0,45 [0,24; 0,84]	NNT = 5 [3; 30]	0,013

*dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010; **Skala WHO - stopień 0.: brak krwawienia; stopień 1–4.: dowolne krwawienie; stopień 2–4.: klinicznie istotne krwawienie; Skala CTCAE, zalecane postępowanie – stopień 2: leczenie objawowe, stopień 3: transfuzje, leczenie operacyjne i endoskopowe, radiologia, stopień 4: zdarzenia zagrażające życiu, zalecane wszystkie dostępne metody leczenia, stopień 5: śmierć.

W badaniu RAISE nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem występowania krwawień. Wykazano natomiast IS różnice na korzyść pacjentów leczonych ELT dla konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Należy zwrócić uwagę, iż część wyników została opublikowana jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Tabela 17. Analiza skuteczności, badania jednoramienne, pacjenci bez splenektomii - krwawienia

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ELT
			n/N (%)
Krwawienia stopnia 1. wg WHO	EXTEND	13	19/106 (18)
		26	8/70 (11)
		39	8/52 (15)
		52	6/53 (11)
		65	0/39 (0)
		78	9/36 (25)
		91	2/35 (6)
		104	6/41 (15)
		117	4/29 (14)
Krwawienia stopnia 2. wg WHO	EXTEND	13	3/106 (2)
		26	3/70 (4)
		39	2/52 (4)
		52	2/53 (4)
		65	1/39 (3)
		78	4/36 (11)
		91	1/35 (3)
		104	1/41 (2)
		117	0/29 (0)
Krwawienia stopnia 3. wg WHO	EXTEND	13	0/106 (0)
		26	0/70 (0)
		39	0/52 (0)
		52	0/53 (0)
		65	0/39 (0)
		78	0/36 (0)
		91	0/35 (0)
		104	0/41 (0)
		117	0/29 (0)

W badaniu EXTEND, krwawienia stopnia 1. wg WHO występowały najczęściej po 78 tyg. leczenia – u 25% pacjentów, natomiast w pozostałych punktach czasowych krwawienia stopnia 1. wg WHO występowały u od 0% (po 65 tyg.) do 18% pacjentów (po 13 tyg.). Krwawienia stopnia 2. wg WHO również występowały najczęściej po 78 tyg. leczenia – u 11% pacjentów, natomiast w pozostałych punktach czasowych krwawienia stopnia 2. wg WHO występowały u od 0% (po 117 tyg.) do 4% pacjentów (po 26, 39, 52 tyg. leczenia). W badaniu nie raportowano wystąpienia krwawienia stopnia 3. i wyżej wg WHO.

Tabela 18. Analiza skuteczności, badania jednoramiennie, pacjenci bez splenektomii - leczenie ratunkowe

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ELT
			n/N (%)
Leczenie ratunkowe ogółem	REPEAT	30	0/46 (0)
Leczenie ratunkowe ogółem w 1. Cyklu	REPEAT	10	0/46 (0)
Leczenie ratunkowe ogółem w 2. Cyklu	REPEAT	20	0/39 (0)
Leczenie ratunkowe ogółem w 3. Cyklu	REPEAT	30	0/36 (0)

W trakcie badania REPEAT u pacjentów nie było potrzeby stosowania leczenia ratunkowego.

Konieczność przeprowadzenia splenektomii w trakcie badania

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania ELT vs PLC (badania RCT) oraz wyniki badań jednoramiennych, dla punktów końcowych (PK) dotyczących przeprowadzenia zabiegu splenektomii u pacjentów w trakcie trwania badań.

Tabela 19. Analiza skuteczności, badania RCT, ELT vs PLC, pacjenci bez splenektomii – przeprowadzenie splenektomii

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			ELT	PLC			
Zabieg SPL w trakcie badania	RAISE*	26	0/85 (0)	0/41 (0)	ND	ND	ND

* dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010

W trakcie badania RAISE u żadnego z pacjentów z obu ocenianych grup, w ciągu 26 tyg. leczenia, nie przeprowadzono zabiegu splenektomii. Należy zwrócić uwagę, iż wynik został opublikowany jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Tabela 20. Analiza skuteczności, badania jednoramiennie, pacjenci bez splenektomii - przeprowadzenie splenektomii

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ELT		
			n	N	%
Zabieg SPL w ramach terapii ratunkowej	EXTEND	124	3	187	2

W trakcie badania EXTEND splenektomia, w trakcie 124 tyg. badania, została przeprowadzona u 2% biorących w nim udział pacjentów.

Jakość życia

W badaniach nie przedstawiono oddzielnych wyników dotyczących jakości życia dla pacjentów bez splenektomii, w związku z czym w tabelach poniżej przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej włączonej do badania.

Tabela 21. Jakość życia, badanie RCT RAISE, ELT vs PLC, populacja ogólna badania – kwestionariusze SF-36 v2, MEI-SF, FACIT-Fatigue, FACT-Th6.

Komponent	czas [tyg.]	N ELT	N PLC	ELT vs BSC MD [CI95%]	p-value
SF-36 v2^a					
Funkcjonowanie fizyczne	26	135	62	2,8 [-1,1; 6,7]	0,154
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego				5,4 [0,5; 10,3]	0,030
Dolegliwości bólowe				5,1 [-0,5; 10,6]	0,074
Ogólna percepcja zdrowia				2,4 [-1,6; 6,5]	0,243
Witalność				3,9 [0,1; 7,7]	0,045
Funkcjonowanie społeczne				4,1 [-0,6; 8,9]	0,089
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych				5,4 [0,8; 10,1]	0,023

Komponent	czas [tyg.]	N ELT	N PLC	ELT vs BSC MD [CI95%]	p-value
Poczucie zdrowia psychicznego				2,5 [-0,9; 6,0]	0,154
Komponent fizyczny - ogółem				1,3 [-0,2; 2,9]	0,092
Komponent psychiczny - ogółem				2,1 [0,2; 4,0]	0,030
MEI-SF^b					
Ogółem	26	135	62	3,3 [-0,6; 7,3]	0,10
FACIT-Fatigue^c					
Ogółem	26	135	62	1,6 [-0,2; 3,5]	0,082
FACT-Th6^d					
Ogółem	26	135	62	1,5 [0,5; 2,5]	0,004

a - skrócony kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey) kwestionariusz składający się z 11 pytań (36 stwierdzeń) w 8 aspektach jakości życia (połączonych w 2 zbiorcze domeny: domena zdrowia fizycznego, domena zdrowia psychicznego): funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie/percepcja zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Ocena wg skali dychotomicznej (tak/nie), 3-, 5-, 6-stopniowej skali Likerta;

b - kwestionariusz MEI-SF (ang. MEI SF, The motivation and energy inventory-short form questionnaire), skrócony kwestionariusz składający się z 18 pytań w 2 aspektach jakości życia: energia fizyczna/energia fizyczna oraz społeczna motywacja. Ocena wg skali 0–6, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Całkowity brak zainteresowania”, odpowiedź 4 oznacza „Nadzwyczajne zainteresowanie”;

c- kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-Fatigue (FACIT Fatigue, ang. The functional assessment of chronic illness therapy fatigue questionnaire), kwestionariusz składający się z 13 pytań w zakresie skali zmęczenia; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”;

d - kwestionariusz oceny jakości życia FACT-Th (FACIT Th, ang. The functional assessment of cancer therapy thrombocytopenia questionnaire), oryginalny kwestionariusz składa się z 18 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością. Wersja skrócona kwestionariusza obejmuje 6 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”.

W badaniu RCT RAISE stosowanie ELT względem PLC przyczyniło się do poprawy jakości życia ocenianej wg SF-36v2 w zakresie następujących komponentów kwestionariusza: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalność, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, stan psychiczny ogółem. Przewagę IS dla porównania ELT względem PLC wykazano również dla komponentu ogółem kwestionariusza FACT-Th6.

Tabela 22. Jakość życia, badanie jednoramienne EXTEND, populacja ogólna badania – kwestionariusze SF-36 v2, MEI-SF, FACIT-Fatigue, FACT-Th6.

Komponent***	Faza 1*		Faza 2*		Faza 3*		Faza 4*	
	MD _{BL} ** [CI95%]	p	MD _{BL} ** [CI95%]	p	MD _{BL} ** [CI95%]	p	MD _{BL} ** [CI95%]	p
SF-36 V2***								
Funkcjonowanie fizyczne	3,2 [0,9; 5,5]	0,006	2,2 [-0,8; 5,1]	0,151	4,2 [1,9; 6,5]	<0,001	5,1 [2,6; 7,7]	<0,001
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	4,2 [1,2; 7,3]	0,007	4,3 [-0,3; 8,8]	0,069	3,1 [0,2; 6,0]	0,035	4,6 [1,4; 7,8]	0,005
Dolegliwości bólowe	2,1 [-0,7; 4,9]	0,14	0,9 [-4,3; 6,1]	0,737	0,1 [-3,1; 3,3]	0,951	3,6 [0,4; 6,8]	0,028
Ogólna percepcja zdrowia	1,4 [-0,6; 3,4]	0,185	3,7 [0,4; 7,0]	0,029	4,0 [2,0; 6,0]	<0,001	5,2 [2,8; 7,6]	<0,001
Witalność	3,0 [-0,2; 6,2]	0,064	5,7 [2,0; 9,4]	0,002	3,5 [1,0; 6,1]	0,007	4,3 [1,1; 7,5]	0,009
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	4,1 [1,5; 6,7]	0,002	3,6 [-0,6; 7,8]	0,094	3,5 [0,7; 6,3]	0,013	3,5 [0,3; 6,7]	0,032
Stan emocjonalny	2,3 [-0,7; 5,3]	0,127	1,8 [-2,6; 6,1]	0,426	1,3 [-1,6; 4,2]	0,387	2,3 [-0,9; 5,4]	0,158
Zdrowie psychiczne	2,2 [0,0; 4,5]	0,054	3,2 [-0,4; 6,7]	0,078	1,3 [-0,9; 3,5]	0,232	2,5 [0,0; 5,0]	0,048
Komponent fizyczny - ogółem	1,1 [0,4; 1,9]	0,004	1,0 [-0,2; 2,3]	0,106	1,4 [0,6; 2,2]	0,001	2,1 [1,2; 3,1]	<0,001
Komponent psychiczny - ogółem	1,2 [-0,1; 2,6]	0,063	1,7 [-0,3; 3,8]	0,099	0,8 [-0,4; 2,0]	0,215	1,0 [-0,5; 2,5]	0,177

Komponent***	Faza 1*		Faza 2*		Faza 3*		Faza 4*	
	MD _{BL} ** [CI95%]	p	MD _{BL} ** [CI95%]	p	MD _{BL} ** [CI95%]	p	MD _{BL} ** [CI95%]	p
MEI-SF***								
Ogółem	2,4 [0,0; 4,7]	0,053	4,3 [0,6; 7,9]	0,024	3,0 [0,7; 5,2]	0,011	3,3 [0,8; 5,8]	0,009
FACIT-Fatigue***								
Ogółem	1,5 [0,2; 2,8]	0,024	2,5 [0,6; 4,3]	0,010	2,3 [1,1; 3,5]	<0,001	2,6 [1,3; 3,9]	<0,001
FACT-Th***								
Ogółem	1,5 [0,9; 2,2]	<0,001	2,2 [1,3; 3,1]	<0,001	2,1 [1,5; 2,7]	<0,001	2,1 [1,5; 2,8]	<0,001

*Faza 1 - inicjacja leczenia; Faza 2 – redukcja/wycofywanie leczenia dodatkowego ITP; Faza 3 - optymalizacja dawki; Faza 4 - leczenie zoptymalizowaną dawką leku; **MD_{BL} – średnia zmiana vs baseline; *** dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Grotzinger 2012; *** opisy skal przedstawiono pod tabelą 21

W badaniu jednoramiennym EXTEND wykazano poprawę jakości życia dla populacji ogólnej badania, względem wartości (*baseline*) początkowych za pomocą kwestionariusza:

- FACIT-Fatigue i FACT-Th6 - we wszystkich ocenianych fazach leczenia;
- MEI-SF – w fazie 2 (redukcja/wycofywanie leczenia dodatkowego ITP),3 (optymalizacja dawki) i 4 (leczenie zoptymalizowaną dawką leku) badania;
- SF-36 V2 - dla komponentów:
 - funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz komponent fizyczny ogółem – w fazie 1, 3 i 4 badania;
 - ogólna percepcja zdrowia, witalność – w fazie 2, 3 i 4 badania.

Należy zwrócić uwagę, iż wyniki zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Skuteczność praktyczna

Tabela 23. Analiza skuteczności praktycznej, badanie Mazza 2016, pacjenci bez splenektomii.

Punkt końcowy	czas [tyg.]	ELT
		n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (CR + PR)	bd	59/62 (95)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, PLT ≥ 100 tys./mm ³)	bd	29/62 (47)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, PLT = 30–100 tys./mm ³ i ≥2x baseline)	bd	30/62 (48)
Brak odpowiedzi na leczenie (NR, PLT < 30 tys./mm ³ lub ≤2x baseline)	bd	3/62 (5)
Zabieg SPL po niepowodzeniu ELT	bd	4/62 (6)

W badaniu skuteczności praktycznej Mazza 2016, wśród pacjentów leczonych ELT i bez splenektomii odpowiedź ogólna na leczenie wystąpiła u 95% chorych, całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 47% chorych, częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 48% chorych, brak odpowiedzi na leczenie wystąpił u 5% chorych, natomiast zabieg splenektomii został wykonany u 6% chorych po niepowodzeniu terapii ELT. W badaniu brak danych o pełnym okresie obserwacji.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

W tabelach poniżej przedstawiono informacje na temat zgonów, które nastąpiły w trakcie trwania badań.

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa, badania RCT, ELT vs PLC, pacjenci bez splenektomii - zgony

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p-value
			ELT	PLC			
Zgon	Bussel 2007	12	1/32 (3)	0/15 (0)	1,45 [0,06; 33,75]	RD = 0,03 [-0,09; 0,15]	bd
	Bussel 2009	12	0/45 (0)	0/24 (0)	nd	nd	bd
	Metaanaliza	12	1/77 (1)	0/39 (0)	1,01 [0,09; 10,90] I ² = 0,00%	RD = 0,01 [-0,05; 0,07] I ² = 0,00%	0,699

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa, badania jednoramienne, pacjenci bez splenektomii - zgony

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ELT
			n/N (%)
Zgon	REPEAT	30	1/46 (2)*
	EXTEND	100	1/185 (1)*

*Zgony uznane za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem. REPEAT: Pacjent z zachowaną śledziona (6,5 miesięcy po przerwaniu terapii ELT) zmarł z powodu raka trzustki. EXTEND: 77-letnia kobieta z zachowaną śledziona (42 dni po przerwaniu terapii ELT) zmarła z powodu wielonarządowej niewydolności, która wystąpiła wtórnie do sepsy pochodzenia płucnego.

W badaniach randomizowanych zmarła 1 osoba z grupy ELT (Busse 2007). W badaniach nierandomizowanych raportowano łącznie 2 zgony. W badaniu REPEAT zmarł 1 pacjent spośród 46 natomiast w badaniu EXTEND zmarł 1 pacjent spośród 185. W przypadku obu zgonów uznano je za nie związane z przyjmowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa, badania RCT, ELT vs PLC, pacjenci bez splenektomii – zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p-value
			ELT	PLC			
AEs ogółem	RAISE*	30	69/85 (81)	36/41 (88)	0,92 [0,79; 1,08]	-0,07 [-0,20; 0,06]	bd

* dane opubl kowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010

W badaniu RAISE nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami dla punktu końcowego zdarzenia niepożądane (AE) ogółem.

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa, badania jednoramienne, pacjenci bez splenektomii - zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ELT
			n/N (%)
AE ogółem - zdarzenia zakrzepowo zatorowe	EXTEND	124	10/187 (5)
AE ogółem - krwawienia		bd	49/187 (26)
SAE ogółem - krwawienia		bd	7/187 (4)
AEs prowadzące do trwałego zaprzestania terapii - krwawienia		bd	1/187 (<1)
AEs prowadzące do utraty z badania - zwłóknienie szp ku		196	1/117 (<1)

W badaniu jednoramiennym EXTEND, AE zakrzepowo-zatorowe wystąpiły 5% pacjentów, AE związane z krwawieniami u 26% pacjentów natomiast SAE związane z krwawieniami u 4% pacjentów. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane występowały u <1% pacjentów.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa, badanie RAISE, ELT vs PLC, pacjenci bez splenektomii – poszczególne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	czas [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]
		ELT	PLC		
AE stopnia 3–4. wg CTCAE*					
Anemia	30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Ból głowy	30	4/85 (5)	0/41 (0)	4,40 [0,24; 79,75]	0,05 [-0,01; 0,11]
Katarakta	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nudności	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Utrata przytomności	30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Wzrost stężenia ALT	30	2/85 (2)	1/41 (2)	0,96 [0,09; 10,33]	-0,001 [-0,06; 0,06]
Wzrost stężenia AST	30	0/85 (0)	0/41 (0)	nd	nd
Zatorowość płucna	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zmęczenie	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
SAE stopnia 3–4. wg CTCAE*					

Punkt końcowy		czas [tyg.]	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]
			ELT	PLC		
Ból głowy	RAISE	30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Katarakta		30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Utrata przytomności		30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Wzrost stężenia ALT		30	1/85 (1)	1/41 (2)	0,48 [0,03; 7,52]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Zatorowość płucna		30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]

* dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010.

W powyższej tabeli przedstawiono dane z badania RAISE dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Dla żadnego ww. PK nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Należy zwrócić uwagę, iż wynik został opublikowany jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa, badania jednoramiennie, pacjenci bez splenktomii - poszczególne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ELT
			n/N (%)
Krwawienia z nosa	EXTEND	bd	11/187 (6)
Krwawienia z ust			2/187 (1)
Krwiomocz			7/187 (4)
Siniak			7/187 (4)
Słuczenia			7/187 (4)
Wybroczyny			4/187 (2)

W jednoramiennym badaniu EXTEND najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia z nosa (6% pacjentów) oraz krwiomocz, siniaki i słuczenia (każde z nich dotyczyło 4% pacjentów).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELT w populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revolade do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą ból głowy, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

Wnioskodawca dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadził na podstawie danych pozyskanych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego na stronach: Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA), Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). W jego wyniku odnaleziono 1 komunikat dotyczący agonistów TPO-R (baza VigiBase, zarządzana przez WHO Uppsala Monitoring Centre) oraz 2 komunikaty dotyczące ELT (FDA 2010, MHRA 2018). Dodatkowo wnioskodawca wykonał niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, które ukierunkowano na ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów stosujących TPO-R.

W komunikacie FDA wydanym 4 maja 2010 roku, powołując się na dane z badania RCT (ELEVATE), poinformowano o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych i/lub zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących ELT (Promacta, produkt leczniczy dostępny tylko w USA). W wydanym ostrzeżeniu FDA zaleca rozpoczęcie terapii ELT od mniejszej dawki (25 mg/dobę) oraz ściśle monitorowanie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka

zakrzepicy. Podkreślono również, że ELT nie jest wskazany w leczeniu trombocytopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby oraz nie powinien być stosowany w celu normalizacji liczby płytek krwi.

W komunikacie MHRA wydanym 17 lipca 2018 roku, poinformowano o możliwości zakłócenia wyników testów laboratoryjnych kreatyniny i bilirubiny u pacjentów stosujących ELT, ze względu na fakt, że ELT jest silnie zabarwiony (czerwonawo-brązowe zabarwienie). W wydanym ostrzeżeniu, w sytuacji gdy wyniki badań bilirubiny i/lub kreatyniny są niezgodne z obserwacjami klinicznymi, MHRA zaleca ponowne testowanie za pomocą innej metody w celu ustalenia ważności wyniku badań. MHRA apeluje do pracowników służby zdrowia, aby uwzględniali możliwość zakłóceń poziomu bilirubiny (wyniki fałszywie niskie/prawidłowe) oraz kreatyniny (wyniki fałszywie wysokie/prawidłowe) u pacjentów stosujących ELT.

Zgodnie z danymi z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) na rynek (rok 2010) zgłoszono 8 468 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”. Szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 6.1 tabl. 45, s. 56-57).

W ramach wyszukiwania własnego (dnia 14.06.2019 r. przeszukano strony URPL, EMA oraz FDA) nie odnaleziono innych dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Revolade. W związku z powyższym informacje przedstawione przez wnioskodawcę uznano za kompletne.

4.3. Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest nie przeprowadzenie porównania względem finansowanych w Polsce aktywnych form leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Przedstawiono jedynie wyniki z badań RCT porównujących ELT vs PLC. W tych badaniach jedynie od 21% do 50% pacjentów z grup PLC otrzymywało aktywne leczenie (pozostali otrzymywali placebo) w związku z czym, nie można tych wyników uznać za reprezentatywne dla aktualnie dostępnej i finansowanej ze środków publicznych praktyki klinicznej w Polsce.

Dodatkowo w ramach wykonanych przez wnioskodawcę strategii wyszukiwania nie uwzględniono kwerend odnoszących się do finansowanych w Polsce aktywnych form leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, w związku z czym za ich pomocą nie było możliwe odnalezienie wszystkich badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo refundowanych komparatorów.

Odnaleziono łącznie 6 przeglądów systematycznych dotyczących terapii ITP za pomocą TPO-R (ELT i ROM). Dokonano w nich oceny efektywności klinicznej i/lub bezpieczeństwa powyższych interwencji w populacji ogólnej pacjentów z ITP. Tylko w 2 pracach (Wang 2016, Bylsma 2018) analizowano wyniki w populacji bez SPL. W przeglądzie Bylsma 2018 w populacji pacjentów z ITP bez SPL wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ELT a PLC odnośnie ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT). W przeglądzie Wang 2016 nie wykazano IS różnicy w odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami z i bez splenektomii dla porównania ELT vs PLC. W przeglądzie wykazano IS różnice pomiędzy agonistami TPO-R a PLC odnośnie odpowiedzi trwałej w populacji pacjentów z ITP bez SPL.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności leku Revolade (eltrombopag) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) „wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane”.

Jako komparator dla eltrombopagu (ELT) w AE wnioskodawcy wskazano:

- terapię odpowiadającą standardowej praktyce klinicznej w Polsce, określane w analizach wnioskodawcy jako „najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. best supportive care)”: IVIg, rytuksymab, danazol, winkrystyna oraz leki immunosupresyjne: azatiopryna i mykofenolan mofetylu (ze względu na fakt, iż w badaniu, na podstawie którego określono rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanego w ramach leczenia standardowego (badanie PLATE), mykofenolan mofetylu stosowało 0,2% pacjentów: w obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci z zastosowaniem leków immunosupresyjnych otrzymują azatioprynę);
- romiplostym (ROM).

W AE wnioskodawcy dla porównania ELT vs leczenie standardowe wykonano analizę kosztów-użyteczności. „Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwił przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym (obejmującym 663 cykle o długości 4 tygodni).” Natomiast dla porównania ELT vs ROM przeprowadzono zestawienie kosztów i konsekwencji (analiza kosztów-konsekwencji) oraz dodatkowo analizę minimalizacji kosztów.

Komentarz analityka Agencji: Ze względu na fakt, iż romiplostym nie jest aktualnie w Polsce refundowany we wnioskowanym wskazaniu, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia opisu metodyki i wyników porównania ELT vs ROM.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego: Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przedstawiono wyłącznie w ramach analizy wrażliwości. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż „jedyna różnica dotyczy współpłacenia za leki stosowane podczas leczenia powikłań ITP (krwawień). Element ten ma minimalny wpływ na wyniki obliczeń (...)”.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (**Komentarz analityka Agencji:** Nie wskazano długości horyzontu czasowego. Na podstawie modelu można wnioskować, iż wnioskodawca założył, że pacjenci dożywają maksymalnie 100 lat).

Obliczenia wykonano z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel. Analizę oparto na dostosowanym kohortowym modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosiła 4 tygodnie. „W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu dla efektów zdrowotnych.”

Obliczenia w modelu polegają na wprowadzeniu do modelu kohorty pacjentów, a następnie w każdym z cykli zdefiniowana kohorta, „zgodnie z rozkładem prawdopodobieństwa określonym przez macierz przejść między stanami, przechodzi do kolejnych stanów. Macierz przejścia wyznaczona jest na podstawie zdefiniowanych zależności pomiędzy stanami modelu charakteryzujących prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami w modelu”.

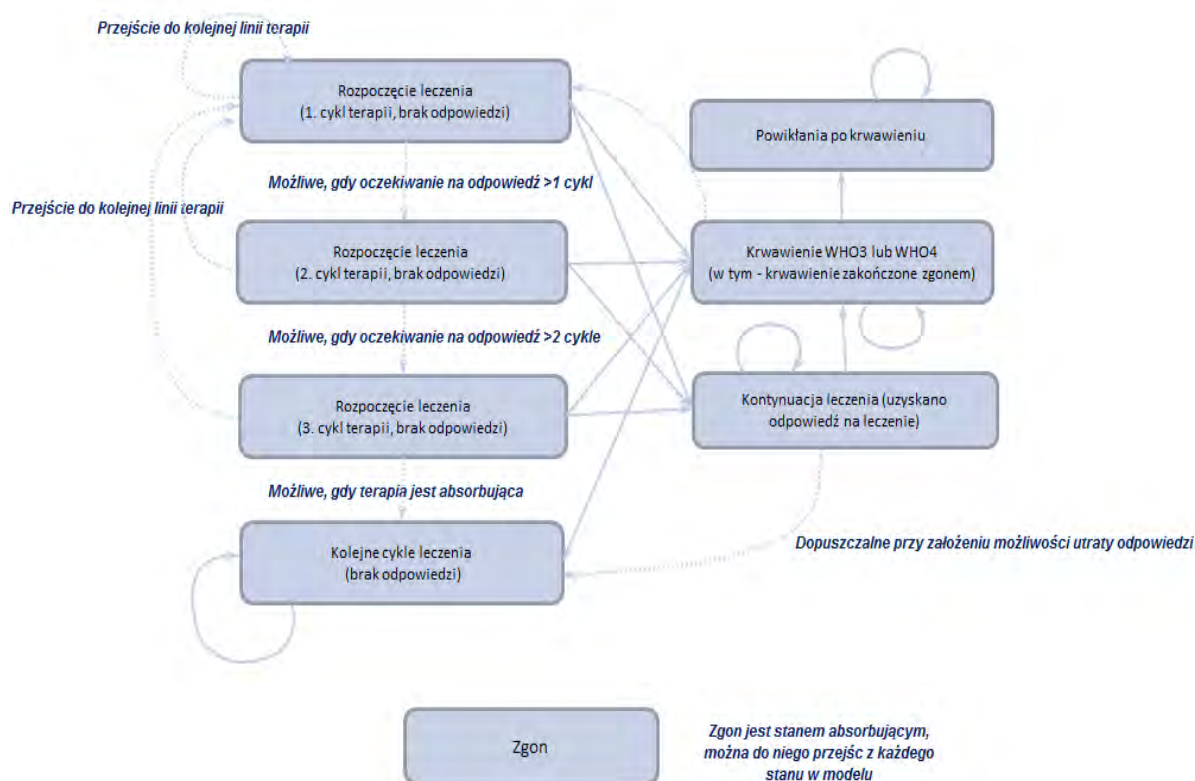
W modelu uwzględniono następujące stany: „Leczenie – 1 cykl terapii”, „Leczenie – 2 cykl terapii”, „Leczenie – 3 cykl terapii”, „Leczenie – > 3 cykl terapii”, „Leczenie – remisja”, „Krwawienia WHO 3”, „Krwawienia WHO 4”, „Zgon z powodu krwawienia”, „Powikłania” oraz „Zgon” (z powodów niezwiązanych z ITP).

„Symulacja życia kohorty pacjentów rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Leczenie – pierwszy cykl terapii”. Następnie w kolejnych cyklach (co 4 tygodnie), część pacjentów zgodnie z rozkładami prawdopodobieństwa przechodzi do któregoś z pozostałych stanów w modelu. Pacjent pozostaje w danej linii terapii do czasu wystąpienia jednego ze zdarzeń”:

- wystąpienie krwawień – przejście do stanu „Krwawienia WHO 3”, „Krwawienia WHO 4” lub „Zgon z powodu krwawienia”,
- przerwanie terapii z powodu nie uzyskania odpowiedzi na leczenie w założonym okresie oczekiwania na tę odpowiedź,
- zgon – przejście do stanu „Zgon”.

„W stanach „Krwawienia WHO3” i „Krwawienia WHO4” pacjent przebywa przez jeden cykl modelu. Ze stanów tych pacjenci przechodzą do kolejnej linii terapii (jeśli dopuszczona została taka możliwość), pozostają na danym poziomie schematu leczenia (jeśli linia leczenia, w czasie której wystąpiło krwawienie jest ostatnią dopuszczalną w założonym schemacie terapii), bądź przechodzą do stanu „Powikłania po krwawieniach”. Możliwa jest ponadto sytuacja, w której zdarzenia krwotoczne wystąpią bezpośrednio po sobie, wówczas pacjent ponownie przechodzi do któregoś ze stanów odpowiadających krwawieniom.”

Uproszczony schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na rycinie poniżej.



Ryc. 1. Struktura modelu wnioskodawcy – schemat uproszczony

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- uzyskanie odpowiedzi na leczenie (na podstawie AKL wnioskodawcy),
- występowanie krwawień (uzależniono je od uzyskania przez pacjenta odpowiedzi na leczenie, ich częstość określono w oparciu o wyniki badań RAISE i EXTEND),
- jakość życia (uwzględniona została poprzez przypisanie odpowiednich wartości użyteczności (na podstawie publikacji Iskedjian 2012 i Arnold 2009) do stanów uwzględnionych w modelu) oraz

- zastosowanie leczenia ratunkowego (uzależnione od odpowiedzi na leczenie, dane dla tego parametru określono na podstawie oceny raportu HTA dla eltrombopagu przeprowadzonej dla NICE w 2013 r.).

Dane dotyczące skuteczności ELT zaczerpnięto z publikacji Bussel 2007 i Bussel 2009, w których przedstawiono wyniki odnoszące się do odpowiedzi na leczenie po 6 tygodniach terapii ELT w podgrupie pacjentów bez splenektomii. Przyjęto, że efektywność ta „odpowiada odpowiedzi na leczenie w 2 cyklu, przy czym koszty terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli po 6 tygodniach terapii, nie są już naliczane”. Założono, iż wyniki w 3 cyklu terapii są identyczne z wynikami po 6 tygodniach terapii (w 2. cyklu). Natomiast ze względu na brak danych dotyczących odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach terapii, „do określenia odpowiedzi na leczenie w pierwszym cyklu leczenia zastosowano dane o nowej odpowiedzi w drugim cyklu modelu z poprzedniej wersji analizy do danych o prawdopodobieństwie odpowiedzi w drugim cyklu dotyczących populacji bez SPL”. Długoterminową skuteczność terapii ELT zaczerpnięto z badania RAISE dla populacji całkowitej oraz z badania EXTEND (kontynuacja badań Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, REPEAT) (**komentarz analityka Agencji: nie wskazano dla jakiej populacji**). Założono, iż niezwiązane z krwawieniami ryzyko utraty odpowiedzi na terapię ELT jest zerowe oraz, że „pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, pod warunkiem, że nie wystąpią u nich krwawienia, zachowują stabilny poziom płytek do końca założonego horyzontu czasowego analizy lub do zgonu.”

„Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w Polsce ustalono na podstawie wyników badania ankietowego PLATE przeprowadzonego w 42 ośrodkach hematologicznych w Polsce w okresie październik 2007 – wrzesień 2008.” [Zawilska 2009] W odniesieniu do leczenia standardowego, założono, że jego efektywność „jest równa efektywności placebo z badań klinicznych dla ELT” (bez wskazania w odniesieniu do jakiej populacji). Uwzględniono wyniki dotyczące odpowiedzi po 6 tygodniach terapii w populacji po splenektomii, natomiast wyniki dla populacji wnioskowanej (bez splenektomii) testowano w ramach analizy wrażliwości. Takie podejście uzasadniono uzyskaniem nieznacznie niższej wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie standardowe w pierwszym cyklu u pacjentów bez splenektomii w porównaniu z pacjentami po splenektomii.

„W analizie podstawowej przyjęte zostało, że pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dowolną terapią, nie tracą tej odpowiedzi w założonym horyzontie czasowym (za wyjątkiem sytuacji, w której wystąpi u nich krwawienie).” W odniesieniu do ELT założenie to uzasadniono wynikami badania EXTEND, w którym „długotrwałe stosowanie ELT skutecznie wpływa na liczbę płytek krwi i zmniejsza ryzyko krwawień” oraz wynikami „3-letniego obserwacyjnego badania opisanego w publikacji Kovaleva 2011”, które wskazują „na stabilność uzyskiwanych wyników klinicznych po zastosowaniu ELT”. W odniesieniu do leczenia standardowego „założenie to uzasadnione może być danymi z badania Kuter 2008 – przedstawiony na wykresie rozkład wartości uzyskiwanego przez analizowaną populację poziomu płytek utrzymywał się przez cały okres badania na stałym poziomie”.

Założono brak różnic w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych dla porównania ELT vs leczenie standardowe, w związku z czym w AE wnioskodawcy nie uwzględniono wpływu działań niepożądanych na koszty terapii i na użyteczności.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty świadczeń związanych z terapią (wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje),
- koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia),
- koszty leczenia ratunkowego.

Cenę preparatu Revolade (eltrombopag) określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. Uwzględniono również zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka (RSS). W analizie podstawowej, na podstawie badania RAISE, „przyjęto, że dzienne dawka ELT wynosi [redacted], zaś terapia trwa do czasu utraty odpowiedzi na leczenie”. W ramach analizy wrażliwości „obliczenia przeprowadzono dla dawki DDD określonej w indeksie WHO”.

„Koszt BSC określono z uwzględnieniem kosztów jednostkowych terapii odpowiadającej standardowej praktyce klinicznej w Polsce” (**komentarz analityka Agencji: patrz. rozdz. 5.3.1. i 6.3.1.**). Koszty stosowania leczenia standardowego „ustalono na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych, zaś dawkowanie określono w oparciu o dane z odnalezionych opracowań/wytycznych”, a średni czas terapii określono na podstawie danych z badania ankietowego Sequence 2009. Wszystkie leki stosowane w ramach leczenia standardowego w AE rozpatrywano łącznie, a koszty „naliczono w pierwszym cyklu leczenia, niezależnie

od średniego czasu trwania leczenia”. W analizie podstawowej nie uwzględniano kosztów podania leków, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie kosztów podania terapii standardowej.

Koszty związane z leczeniem ratunkowym oszacowano na podstawie danych z badania ankietowego wnioskodawcy z 2013 r. i wyznaczono je „jako średni koszt interwencji takich, jak dożylnie podanie kortykosteroidów, immunoglobulin lub przetoczenie składników krwi”. Uwzględnione dane, dotyczące liczby i zakresu poszczególnych interwencji, odnosiły się do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. Zgodnie z AE wnioskodawcy, nie odnaleziono danych dotyczących kosztów leczenia ratunkowego we wnioskowanej populacji oraz wskazano: „wydaje się, że leczenie ratunkowe nie różni się znacznie u pacjentów z zachowaną śledzioną i pacjentów po splenektomii” (jednakże nie wskazano uzasadnienia takiego założenia).

„Koszty realizacji świadczeń związanych z terapią w ramach programu lekowego ustalono na podstawie aktualnego programu lekowego obejmującego stosowanie ELT po nieskutecznej SPL.” „W analizie założono, że terapia wszystkich pacjentów, którzy leczeni będą ELT, związana będzie z 1 wizytą ambulatoryjną raz na 4 tygodnie (...). Założenie to nie obejmuje jedynie pacjentów inicjujących leczenie (przez pierwszy miesiąc terapii), których stan – zgodnie z programem lekowym – oceniany jest raz na tydzień.” W odniesieniu do leczenia standardowego, „założono, że monitorowanie leczenia ogranicza się do jednej wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie”, przyjęto, że „wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę)”.

„Dane dotyczące leczenia powikłań ITP – tj. różnego rodzaju krwawień określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich lekarzy hematologów w roku 2009. Uzyskane z ankiety częstości występowania poszczególnych typów krwawień występujących w ITP powiązано z odpowiadającymi im grupami JGP.” „Przyjęto, że poważne krwawienie to krwawienie w stopniu 3 lub 4 wg skali WHO. Założono, że krwawienia w stopniu 1–2 skali WHO nie generują kosztów dla NFZ”.

„Koszt leczenia powikłań po krwawieniach został obliczony jako koszt wystąpienia ewentualnego udaru w 5-letnim okresie następującym po wystąpieniu krwawienia wewnątrzczaszkowego.” Założono, iż koszt krwawienia wewnątrzczaszkowego odpowiada kosztom związanym z udarem. W modelu wnioskodawcy nie ma możliwości uwzględnienia wystąpienia ponownego krwawienia po przejściu do stanu powikłania, więc koszt związany z udarem rozłożono w czasie i przypisano stały koszt do każdego kolejnego cyklu, jaki pacjent pozostaje w stanie powikłania.

Szczegóły dotyczące uwzględnionych w AE wnioskodawcy kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło danych
eltrombopag	koszt opakowania (cena hurtowa)	25 mg: [redacted] 50 mg: [redacted]	obwieszczenie MZ z 26.10.2018 r., założenie wnioskodawcy, badanie RAISE
	koszt terapii/cykl	[redacted]	
leczenie standardowe		perspektywa NFZ: 7 156,32 PLN (z RSS: 6 668,10 PLN)	badanie Sequence 2009, obwieszczenie MZ z 26.10.2018 r.
koszt leczenia ratunkowego		[redacted]	[redacted]
koszt leczenia powikłań ITP (krwawienia)	WHO 3	perspektywa NFZ: 2 340,92 PLN perspektywa wspólna: 2 371,83 PLN	[redacted]
	WHO4	perspektywa NFZ: 5 296,90 PLN perspektywa wspólna: 5 338,17 PLN	
koszty leczenia powikłań po krwawieniach		53,07 PLN/cykl	[redacted]
koszty monitorowania leczenia	ETL/ROM	108,16 PLN	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL, Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ
	leczenie standardowe	35,64 PLN	

Użyteczności stanów zdrowia

Uwzględniono wartości użyteczności dla następujących stanów w modelu: remisja, brak remisji w poszczególnych cyklach, krwawienie w stopniu 3 na skali WHO (krwawienie WHO3), krwawienie WHO4,

powikłania po krwawieniu, zmiana terapii, zgon z powodu krwawienia oraz zgon. W analizie podstawowej użyteczności oszacowano na podstawie publikacji Iskedjian 2012 oraz Arnold 2009. Dla użyteczności w stanie odpowiedzi na leczenie wykorzystano użyteczność stanu zdrowia zdefiniowanego jako odpowiedź na terapię przy jednoczesnym braku działań niepożądanych innych niż krwawienia. „Przyjęto, że wartość użyteczności w stanie braku odpowiedzi na leczenie to średnia ważona spośród dwóch wartości opisujących jakość życia chorych, u których nie występują działania niepożądane (...). Wagi oszacowane zostały na podstawie wyników badania ankietowego Sequence 2009, gdzie określony został odsetek pacjentów z małopłytkowością, u których występują krwawienia i wyniósł on 21%. Dla wszystkich stanów skojarzonych z krwawieniem przyjęto jedną użyteczność zgodną z wartością charakteryzującą stan poważnego krwawienia”.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności (odchylenia od średniej wartości użyteczności przedstawionych w analizie podstawowej).

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania ELT vs leczenie standardowe (analiza kosztów użyteczności).

Należy zwrócić uwagę, iż w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono skuteczności dla aktualnie refundowanych leków we wnioskowanym wskazaniu (patrz. rozdz. 4.1., 4.3. oraz 5.3.2. niniejszej AWA), w związku z czym, **efekty zdrowotne dla uwzględnionego w AE komparatora mogą być niedoszacowane.**

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej ELT vs. leczenie standardowe

Parametr	eltrombopag bez / z RSS	leczenie standardowe bez / z RSS
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna*		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

* W AE wnioskodawcy wyniki z perspektywy wspólnej zostały przedstawione jako jeden z wariantów analizy wrażliwości.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie eltrombopagu w miejsce leczenia standardowego

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), w perspektywie NFZ, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w perspektywie NFZ:
 - za opakowanie 28 x 25 mg: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]),
 - za opakowanie 28 x 50 mg: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]),
- w perspektywie wspólnej:
 - za opakowanie 28 x 25 mg: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]),
 - za opakowanie 28 x 50 mg: [REDACTED] (z RSS: [REDACTED]).

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ELT nad technologią dotychczas refundowaną w danym wskazaniu. W analizie wnioskodawcy uwzględniono badania RCT, w których porównywano ocenianą technologię z placebo, pomimo istnienia leków, które są refundowane w szerszym wskazaniu niż wnioskowane (patrz rozdz. 4.1. niniejszej AWA).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową, deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych,
- uwzględnienie perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent),
- horyzont czasowy (24 tygodnie, na podstawie RCT dotyczących porównania ELT vs. ROM),
- alternatywne wartości efektywności w 1 cyklu leczenia,
- alternatywne prawdopodobieństwa krwawienia na cykl uwzględniające wiek pacjentów (na podstawie publikacji Cohen 2000),
- alternatywne wartości użyteczności odnoszące się do odpowiedzi na leczenie, braku odpowiedzi na leczenie oraz krwawienia lub powikłania (na podstawie publikacji Szende 2010),
- alternatywny koszt krwawienia WHO 4 i alternatywny odsetek powikłań po krwawieniu WHO 4,
- uwzględnienie utraty odpowiedzi niezwiązanej z krwawieniami,
- dawkowanie ELT zgodnie z DDD,
- alternatywne prawdopodobieństwa leczenia ratunkowego,
- alternatywne koszty leczenia standardowego,
- alternatywne koszty leczenia ratunkowego,
- dopuszczenie 1 lub 2 terapii leczenia standardowego po niepowodzeniu leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.1.3. i 5.2.3. AE wnioskodawcy.

¹ 139 953 PLN/QALY

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości ELT vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ, bez RSS / z RSS

Testowany parametr	Wartość parametru					Inkrementalny koszt [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana % ICUR względem analizy podstawowej
Analiza podstawowa								
Scenariusz 3: horyzont czasowy	24 tygodnie							
Scenariusz 5: prawdopodobieństwo krwawienia na cykl	wiek	WHO 3, pp>50 tys./mcl	WHO 3, pp<50 tys./mcl	WHO 4, pp>50 tys./mcl	WHO 4, pp<50 tys./mcl			
	<40 lat	0,19%	0,00%	0,00%	0,00%			
	40-60 lat	0,55%	0,00%	0,12%	0,00%			
	>60 lat	8,25%	0,00%	5,29%	0,00%			
Scenariusz 6: alternatywne wartości użyteczności	odpowiedź na leczenie: 0,836 brak odpowiedzi na leczenie: 0,818 krwawienie lub powikłania: 0,386							
Scenariusz 13b: koszt leczenia ratunkowego	28 258,63 PLN							

pp – poziom płytek

W analizie wrażliwości najwyższe wartości ICUR, bez względu na zastosowanie RSS, uzyskano podczas testowania [redacted]. Natomiast najniższe wartości ICUR, bez względu na zastosowanie RSS, [redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, [redacted]

Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości znajdują się w rozdz. 5.1.2., 5.1.3. (wariant z RSS) oraz 5.2.2. i 5.2.3. (wariant bez RSS) AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Wnioskodawca jako komparator wskazał „terapię odpowiadającą standardowej praktyce klinicznej w Polsce: najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)”, podczas gdy w rzeczywistości w modelu uwzględniono dane z badań, w których porównywano ELT względem placebo.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W opinii analityków Agencji w analizach wnioskodawcy nieprawidłowo zdefiniowano refundowany komparator jako BSC. Refundowane w Polsce substancje czynne stosowane w leczeniu wnioskowanej populacji stanowią aktywne leczenie (po ich zastosowaniu raportowano odpowiedź na leczenie) i są wymieniane w aktualnych, polskich wytycznych klinicznych jako możliwa do zastosowania II linia leczenia po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami i immunoglobulinami.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Należy zwrócić uwagę, na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z leczeniem standardowym. W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy porównywano ELT z placebo (patrz. rozdz. 4.1.2., 4.1.3.2. i 4.1.4. niniejszej AWA), w badaniach tych dopuszczano możliwość zastosowania leczenia towarzyszącego. Zakres dopuszczalnego leczenia w poszczególnych badaniach był różny: w grupie ELT od 33 do 47% pacjentów stosowało leczenie towarzyszące, a w grupie placebo: 21-50%. Pozostali pacjenci w grupie placebo otrzymywali wyłącznie placebo (nie otrzymywali aktywnego leczenia). W AKL nie przedstawiono wyników odnoszących się do efektywności rzeczywistego leczenia standardowego, refundowanego w Polsce. W związku z powyższym, wykonana analiza kosztów użyteczności jest mało wiarygodna.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyłącznie perspektywę NFZ, natomiast wyniki dla perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Oszacowane współpłacenie ze strony pacjentów przy kosztach ponoszonych przez NFZ jest znikome, w związku z czym zastosowane przez wnioskodawcę podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Natomiast zgodnie z ustawą o refundacji i rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań analiza ekonomiczna powinna być przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał jedynie stosowanie technologii wnioskowanej do placebo, aktywne leczenie w grupach kontrolnych we włączonych badaniach otrzymywało 21-50% pacjentów. W ramach AKL nie przeprowadzono przeglądu systematycznego pozwalającego na określenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności, co biorąc pod uwagę fakt, iż leczenie pacjentów z ITP trwa przez całe życie jest zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

Ograniczenia według wnioskodawcy (wybrane):

- „Badania uwzględnione w analizie klinicznej przeprowadzone zostały w relatywnie krótkim okresie czasu, co wpływa na niepewność ekstrapolacji danych.”
- „W poszczególnych odnalezionych badaniach w sposób odmienny definiowana była odpowiedź na leczenie. Wyznaczona na podstawie przyjętych uproszczeń efektywność analizowanych interwencji może być obciążona pewnym błędem i ewentualne różnice w faktycznej skuteczności analizowanych leków mogą potencjalnie znacznie zmieniać wyniki analizy.”
- „Do estymacji prawdopodobieństwa rozkładu wystąpienia krwawień posłużono się badaniami opartymi na drugorzędowym punkcie końcowym (poziom płytek we krwi) przeprowadzanych w populacji o różnych profilach stosowanych interwencji (w przypadku oszacowania prawdopodobieństwa w oparciu o opracowanie Cohen 2000 – również interwencji nieuwzględnionych w modelu – immunoglobuliny, splenektomii, itp.). Należy uwzględnić możliwość, że populacje chorych leczonych

konkretnymi analizowanymi opcjami terapeutycznymi mogą różnić się pod względem częstości występowania krwawień od populacji, w oparciu o którą obliczane było prawdopodobieństwo poważnych krwotoków przy tych samych osiągniętych wartościach poziomu płytek we krwi.”

- „Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzone w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa krwawień prowadzone były w sposób niesystematyczny.”
- „Model nie umożliwia przejścia ze stanu powikłania do stanów innych niż zgon. W rzeczywistości, wpływ krwawienia na jakość życia chorego i ponoszone koszty po pewnym czasie może słabnąć, z drugiej strony, również u pacjentów w tym stanie mogą występować ponowne krwawienia. Ze względu jednak na niewielką grupę chorych, którzy przechodzą do stanu powikłania i relatywnie krótki czas przebywania w tym stanie (czas średni na pacjenta w modelu), założono upraszczająco, że pacjenci pozostają w nim aż do zgonu (albo końca założonego horyzontu analizy). Dodatkowo, metodologia obliczania kosztów leczenia tych powikłań uwzględnia wydatki ponoszone na ewentualne przyszłe zdarzenia krwotoczne, więc koszt tych zdarzeń jest, pośrednio, uwzględniony w modelu. Obniżona użyteczność tego stanu sprawia natomiast, że nie faworyzuje on pod względem jakości życia chorych z powikłaniami względem tych, u których występują krwawienia.”
- „Przyjęto koszt leczenia udaru, jako koszt leczenia (hospitalizacji i rehabilitacji) krwawień wewnątrzczaszkowych, ze względu na brak dokładnych danych dotyczących leczenia krwawień wewnątrzczaszkowych.”
- „W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z działaniami niepożądanymi analizowanych terapii (brak danych o statystycznie istotnych różnicach pomiędzy terapiami). W ten sposób zaniżone zostały koszty terapii dla wszystkich uwzględnionych opcji leczenia. Nieuwzględnienie w opracowaniu działań niepożądanych skutkuje ponadto potencjalnym zawyżaniem użyteczności przypisywanych pacjentom w modelu.”
- „Częstość leczenia ratunkowego oparto na danych z analizy raportu HTA dla eltrombopagu przygotowanej dla NICE, przy czym bezpośrednio przedstawione w tej publikacji dane dotyczą jedynie państw z PKB per capita > 20 tys. £. Dla obliczenia prawdopodobieństwa zastosowania leczenia ratunkowego w populacji pacjentów w pozostałych regionach konieczne było zastosowanie dodatkowych obliczeń, w których nie wszystkie parametry mogły być określone precyzyjnie.”
- „Koszt leczenia ratunkowego określono na podstawie informacji o interwencjach doraźnych zastosowanych u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii opisanych przez lekarzy biorących udział w badaniu ankietowym Sequence z roku 2013. (...) w analizie nie uwzględniono zróżnicowania na typ leczenia ratunkowego w zależności od poziomu płytek, przy którym leczenie to zostało zastosowane. Prawdopodobnie przy wyższym poziomie płytek we krwi można zastosować tańsze leczenie ratunkowe. Pominięcie tego rozróżnienia jest założeniem konserwatywnym w zakresie porównań z BSC i rytuksymabem (...).”
- „Z powodu braku odpowiednich danych założono, że dawka przyjmowanych stale leków jest niezmienna w ciągu życia chorego. W rzeczywistości wartość ta może być dynamicznie dopasowywana w trakcie terapii. Dotyczyć to może nie tylko dostosowania dawki przy inicjacji leczenia (które w kontekście wieloletniej analizy ma minimalne znaczenie), ale również potencjalnych zmian dawki w dłuższym okresie stosowania leku.”
- „Koszty BSC oszacowano na podstawie rozpowszechnienia aktualnie stosowanych interwencji określonego w analizie wpływu na budżet. Oszacowanie kosztów BSC w analizie wpływu na budżet związane jest z szeregiem założeń, które stanowią ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności największy wpływ na koszt BSC ma założenie odnośnie czasu trwania terapii w kontekście wlewów immunoglobulin (najdroższa z analizowanych w ramach BSC interwencji).”
- „W analizie upraszczająco założono naliczanie kosztów BSC jedynie w pierwszym cyklu modelu. W rzeczywistości część interwencji może być stosowana jako terapia przewlekła.”

Komentarz analityka Agencji: stosowanie takiego leczenia jako terapii przewlekłej i związane z tym ponoszenie dodatkowych kosztów, wskazuje, że przynosi ono pacjentom korzyści.

- „W analizie podstawowej nie uwzględniono sekwencyjnego stosowania interwencji.”
- „Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej są określone z badania dotyczącego jakości życia w przypadku terapii ROM oraz przyjęcia metody leczenia na zasadzie „W&R”. Nie odnaleziono

badania dotyczących jakości życia podczas stosowania ELT. Do analizy przyjęto wyniki wyznaczone łącznie dla ROM i W&R, spodziewając się, że są najbardziej zbliżone do średniej jakości życia w ITP (z występowaniem krwawień lub bez) niezależnej od sposobu terapii i zastosowanych leków.”

Wszystkie wskazane przez wnioskodawcę ograniczenia znajdują się w rozdz. 9. AE wnioskodawcy (str. 88-90).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W AE wnioskodawcy wskazano szereg ograniczeń, które wpływają na uzyskane wyniki (patrz rozdz. 5.3 niniejszej AWA).

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano: „W analizie klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne pozwalające na bezpośrednie porównanie ELT i BSC. Dla tego porównania wykazano, że ELT charakteryzuje się wyższą skutecznością w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, występowania krwawień i częstości stosowania leczenia ratunkowego. W związku z tym porównanie ELT z BSC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.” Należy jednak zauważyć, iż jednocześnie w AE wnioskodawcy, w odniesieniu do skuteczności ELT wskazano: „kumulacja wyników badań wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów stosujących ELT odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo – w populacji bez SPL (...)”, co wskazuje, że w ramach AKL wnioskodawcy wykazano przewagę ELT nad placebo, a nie nad aktualnie refundowanymi technologiami stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie wnioskodawcy założono, że efektywność terapii standardowej „jest równa efektywności placebo z badań klinicznych dla ELT”. Wnioskodawca wskazał na fakt, iż „część pacjentów w grupie placebo w uwzględnionych w analizie efektywności badaniach randomizowanych (Busse 2007, Busse 2009, Kuter 2008) stosowała w trakcie terapii standardowo przyjmowane leki podwyższające poziom płytek we krwi (głównie sterydy)”. Należy jednak zauważyć, że część pacjentów w grupie ELT również przyjmowała te leki, co mogło wpływać na wzmocnienie skuteczności terapii ELT. Wskazano również na opinie ekspertów, z których „można wnioskować o stosunkowo niskiej efektywności terapii standardowej”. Jednakże, zgodnie z wytycznymi, rytuksymab może być stosowany po niepowodzeniu I linii leczenia (AMB 2018, IC 2010) i antagonistami TPO-R, jako III linia leczenia (DGHO/ÓGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018, BHS 2013). Przyjęcie założenia o zrównaniu efektywności terapii standardowej do efektywności placebo może istotnie wpływać na zaniżenie skuteczności komparatora (w rozumieniu leków aktualnie refundowanych, które można zastosować w ocenianym wskazaniu) w analizie wnioskodawcy i mieć wpływ na wnioskowanie.

W opinii analityków Agencji uwzględnione w AKL wnioskodawcy badania nie pozwalają na oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa aktualnie finansowanego ze środków publicznych komparatorów dla wnioskowanej technologii. W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie eltrombopagu względem placebo. Dopuszczano w nich stosowanie leczenia towarzyszącego, przy czym w poszczególnych badaniach zakres takiego leczenia był różny. We włączonych badaniach jedynie od 21 do 50% pacjentów z grup kontrolnych otrzymywało aktywne leczenie (pozostali otrzymywali tylko placebo), w związku z czym, nie można tych wyników uznać za reprezentatywne dla aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Ponadto, w ramach AKL nie przeprowadzono wyszukiwania odnoszącego się do skuteczności i bezpieczeństwa standardowego leczenia – w ramach wyszukiwania nie uwzględniono haseł odnoszących się do komparatora nazwanego w analizach wnioskodawcy BSC (patrz rozdz. 4.1.2. niniejszej AWA). W związku z powyższym, w AKL wnioskodawcy nie wykazano różnic znamienych statystycznie na korzyść ELT względem leczenia standardowego, tym samym nie można stwierdzić, czy wybór analizy kosztów użyteczności jako techniki analitycznej jest zasadny.

Należy uznać, że w AE wnioskodawcy nie oszacowano wyników zdrowotnych dla każdej technologii, w tym przypadku dla aktualnie refundowanego w Polsce leczenia standardowego (co jest niezgodne z zapisami rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dawkę wnioskowanej technologii ustala się indywidualnie. W analizie podstawowej AE przyjęto dawkowanie ELT na podstawie danych z badania RAISE (), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawkę DDD określonej w indeksie WHO (50 mg). Natomiast w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy pacjenci mogli przyjmować maksymalną dawkę ELT wynoszącą 75 mg, wartości tej nie testowano w ramach analizy wrażliwości.

W AE wnioskodawcy założono, że krwawienia w stopniu 1-2 skali WHO nie generują kosztów dla NFZ. Natomiast, nie odniesiono się do kosztów dotyczących tego parametru ponoszonych w perspektywie wspólnej. W związku z tym, koszty leczenia krwawień mogą być niedoszacowane.

Należy zauważyć, że w badaniach włączonych w ramach AKL wnioskodawcy, pacjenci mogli otrzymywać leczenie towarzyszące, również w grupie ELT (stosowało je od 33 do 47%). Zakres tego leczenia był różny, dopuszczano stosowanie m.in.: glikokortykosteroidów, azatiopiryny, danazolu, cyklosporyny A, mykofenolanu mofetylu, immunoglobulin. Natomiast w AE wnioskodawcy w ramieniu ELT nie uwzględniono kosztów stosowania leczenia towarzyszącego, co może wpływać na niedoszacowanie kosztów leczenia wnioskowaną technologią.

Założono, iż osiągnięta odpowiedź na leczenie dowolną terapią nie jest tracona w założonym horyzoncie czasowym (wyjątek stanowi sytuacja, w której wystąpi krwawienie). W odniesieniu do ELT jako uzasadnienie tego założenia wskazano publikację Kovaleva 2011 (publikacja w języku rosyjskim, w języku angielskim dostępny tylko abstrakt), należy jednak zauważyć, że przedstawione w niej wyniki dotyczyły pacjentów po splenektomii. Natomiast w odniesieniu do terapii standardowej, założenie uzasadniono danymi z badania Kuter 2008, w którym grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący placebo.

W AE wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów diagnostyki we wnioskowanym programie lekowym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak jest badań porównujących ocenianą technologię z aktualnie refundowanym w Polsce komparatorem oraz nie uwzględniono w ramach AKL i AE wnioskodawcy badań oceniających skuteczność leczenia standardowego we wnioskowanej populacji.

Wnioskodawca wskazał, iż „koszt BSC określono z uwzględnieniem kosztów jednostkowych terapii odpowiadającej standardowej praktyce klinicznej w Polsce”. Natomiast wnioskodawca nie uwzględnił w AE wszystkich aktualnie refundowanych w Polsce opcji leczenia: cyklosporyny i cyklofosfamidu. Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii można stosować danazol i dapson (aktualnie nie jest refundowany w Polsce). W analizie wnioskodawcy, dane dotyczące rozpowszechnienia aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP oparto na wynikach badania ankietowego PLATE przeprowadzonego w ośrodkach hematologicznych Polsce w latach 2007-2008, obejmującego szerszą populację niż wnioskowana. Wnioskodawca nie przedstawił aktualniejszych danych (np. opinii ekspertów klinicznych), w związku z czym dane pochodzące sprzed 10 lat mogą nie w pełni odzwierciedlać aktualną praktykę w Polsce.

Ze względu na brak danych dotyczących odpowiedzi na terapię ELT na leczenie w pierwszym cyklu modelu, oszacowania odsetków pacjentów dla tego parametru zostały dokonane na podstawie danych odnoszących się do II cyklu oraz danych zaimplementowanych z poprzedniej analizy wnioskodawcy przeprowadzonej dla pacjentów po splenektomii, czyli innej populacji niż wnioskowana. Natomiast dane dotyczące długoterminowej skuteczności ELT uwzględnione w AE wnioskodawcy obejmują szerszą populację niż wnioskowana - populację ogólną z ITP (z i bez splenektomii), pomimo, że w badaniu RAISE były przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów bez splenektomii. W związku z tym, przyjęte przez wnioskodawcę założenie, iż w długim okresie „niezwiązane z krwawieniami ryzyko utraty odpowiedzi przez pacjentów leczonych ELT jest zerowe”, może być obarczone niepewnością. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy wrażliwości testowano prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie wynoszące 1% w każdym cyklu. Nie wskazano jednak źródła przyjętego odsetka.

Największy wpływ na wyniki oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości miało testowanie: [redacted] (najwyższy ICUR) oraz [redacted] (najniższy ICUR).

Ograniczenia badań wskazane w rozdziale 4.1.3. niniejszej AWA mają zastosowanie w ocenie analizy ekonomicznej.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z 30 kwietnia 2019 r. w sprawie leków refundowanych, zmieniły się ceny leków Azathioprine VIS, Imuran oraz Danazol Polfarmex, ponadto lek Vincristin-Richter został usunięty z listy refundacyjnej. Należy jednak zaznaczyć, iż ww. zmiany nie mają istotnego wpływu na wyniki AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej „przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów”, a także „sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych”. Wnioskodawca

wskazał, iż wszystkie błędy wykryte podczas walidacji zostały poprawione. Jednakże nie przedstawiono wyników przeprowadzonej walidacji wewnętrznej, w związku z czym analitycy Agencji nie mogli zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 2 analizy ekonomiczne (Tremblay 2017 i Lee 2013), jednakże obie dotyczyły porównania eltrombopagu z romiplostymem, który nie jest aktualnie w Polsce refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca wskazał, iż nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako uzasadnienie wskazano nieodnalezienie „badań obserwacyjnych, które pozwoliłyby na porównanie wyników modelowania (częstości występowania krwawień lub zgony w modelu) z bezpośrednimi danymi empirycznymi przebiegu leczenia małopłytkowości immunologicznej”. W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania Mazza 2016 oceniającym skuteczność praktyczną, jednakże dla podgrupy pacjentów bez splenektomii brak było danych dla pełnego okresu obserwacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali brak możliwości modyfikacji cen poszczególnych leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, możliwe jest jedynie wprowadzanie alternatywnych wartości całkowitego kosztu tych leków. Nie zidentyfikowano większych błędów w formułach użytych w modelu, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, jednakże nie zostało to uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca nie przedłożył stosownych uzupełnień w zakresie wyliczeń zgodnych z zapisami art. 13 ustawy o refundacji i Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Mając na uwadze, że w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych dla aktualnie w Polsce refundowanych opcji leczenia (azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, danazol, winkrystyna i w ramach RDTL: rytuksymab), które można zastosować w ocenianym wskazaniu, analitycy Agencji nie mieli możliwości wykonania stosownych obliczeń.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, iż produkt leczniczy Revolade (eltrombopag) w porównaniu z leczeniem standardowym jest technologią [redacted].

Należy podkreślić, iż ze względu na brak badań porównujących ocenianą technologię ze standardowym leczeniem rozumianym jako terapie odpowiadające standardowej praktyce klinicznej w Polsce, nieuwzględnieniu wszystkich aktualnie refundowanych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz nieprzedstawieniem w AKL wnioskodawcy badań oceniających skuteczność leczenia standardowego we wnioskowanej populacji, a także przyjęte założenie o zrównaniu efektywności leczenia standardowego do skuteczności placebo oraz nieuwzględnienie kosztów leczenia towarzyszącego wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy cechują się dużą niepewnością.

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest także brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu oraz niedoszacowane efekty komparatora.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją eltrombopagu (Revolade) w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii jest przeciwwskazane. Założono, że ELT finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W AWB wnioskodawcy wskazano, że z uwagi na „niewielkie dopłaty pacjentów ograniczone tylko do leków aptecznych”, różnice w wydatkach z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej w sytuacji współpłacenia pacjenta za leki (uwzględniając NFZ i pacjenta) są znikome (różnice między perspektywami wskazano w rozdz. 6.2. AWA) i w związku z powyższym w AWB przedstawiono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego².

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy na lata 2019-2020 zakładając, że produkt Revolade zostanie objęty refundacją od 1 stycznia 2019 r.

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Revolade nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują immunoglobuliny, azatioprynę, rytuksymab, danazol lub winkrystynę. Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Revolade jest objęty finansowaniem w aktualnie istniejącej grupie limitowej: 1172.0 Eltrombopag i będzie przejmował rynek powyższych leków u pacjentów kwalifikowanych do programu B.97 „proporcjonalnie do ich obecnego udziału w rynku”. „Prognozowane rozpowszechnienie ELT w populacji docelowej ustalono częściowo arbitralnie” oraz posiłkując się m.in. danymi z badania Palandri 2016 dotyczącego wpływu wprowadzania nowych leków na kształtowanie się odsetka pacjentów ze splenektomią.

AWB wnioskodawcy uwzględniła warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozdz. 2.10. i A.1. AWB wnioskodawcy i 6.3.2. AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią pacjenci z ITP, u których wykazano niewystarczającą odpowiedź na leczenie farmakologiczne i mają przeciwwskazania do przeprowadzenia splenektomii.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w ramach obliczeń własnych, w oparciu o różne źródła danych. W celu uzyskania liczby chorych z ITP oraz odsetka dorosłych wykorzystano dane NFZ (pochodzące z analiz weryfikacyjnych Agencji: AWA Nplate 2012, AWA Nplate 2014, AWA Revolade 2017).

Do szacowania prognoz populacji wykorzystano regresję logarytmiczną.

Wnioskodawca szacując minimalny i maksymalny wariant analizy przyjął alternatywne oszacowanie populacji docelowej. Wariantem minimalnym jest wariant, w którym „odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych raportowany w publikacji Zawilska 2009 zmniejszono o 10%”, a wariantem maksymalnym – wariant, w którym

² Przekazany wraz z AWB wnioskodawcy model elektroniczny umożliwia oszacowanie wydatków z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków, podania leków i monitorowania choroby.

W odniesieniu do udziałów ELT w populacji docelowej w scenariuszu nowym, wnioskodawca wskazał, że

Wnioskodawca zastosował odsetek pacjentolat w celu uproszczenia przeprowadzanych obliczeń, gdyż „szacowanie oparte ściśle na liczbie pacjentów wymagałoby dodatkowo wprowadzenia parametrów opisujących tempo włączania pacjentów w ciągu roku kalendarzowego oraz parametrów opisujących wyłączenie pacjentów z leczenia”.

Rozpowszechnienie pozostałych leków w populacji docelowej ustalono na podstawie wyników badania PLATE (Zawilska 2009), w którym wskazano danazol, azatioprynę, mykofenolan mofetylu³ (nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu), immunoglobuliny, winkrystynę, rytuksymab oraz surowicę anti-D.

Alternatywną wartość udziałów ELT () została przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca nie uzasadnił przyjęcia takiego odsetka pacjentolat w scenariuszu alternatywnym.

Analizując poniżej podane wartości rozpowszechnienia leków należy mieć na uwadze, że dla eltrombopagu uwzględniono odsetki pacjentolat, natomiast dla pozostałych leków odsetki pacjentów.

Tabela 34. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
ELT	0%			
immunoglobuliny	21%		15%	15%
azatiopryna	27%		19%	19%
rytuksymab	3%		2%	2%
danazol	38%		27%	27%
winkrystyna	11%		8%	8%

Wartość średniej dziennej dawki eltrombopagu ustalono na poziomie na podstawie niepublikowanych danych z badania RAISE. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną wartość dawki przyjętą na podstawie dawki DDD eltrombopagu z indeksu WHO. Dane kosztowe dotyczące preparatu Revolade uzyskano od wnioskodawcy. „Przyjęto, że diagnostyka i wydanie leku realizowane będą w ramach tych samych wizyt rozliczanych jako świadczenia w programie lekowym. Koszty tych wizyt przypisane zostały w analizie wpływu na budżet do kategorii monitorowanie (...)”. Założono, że realizacja świadczenia związanego z terapią ELT będzie wykonywana w trybie ambulatoryjnym (zgodnie z wyceną świadczenia programu lekowego).

Dawkowanie immunoglobulin, azatiopryny, rytuksymabu, danazolu i winkrystyny określono w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych, dawki DDD, wytyczne PTHiT 2010 i ICR 2010 oraz podręcznik Szczeklik 2005. Ich koszty przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ z października 2018 r. ws. leków refundowanych i Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2018/DSOZ. Założono, że podanie rytuksymabu i winkrystyny (iniekcja dożylna) odbywa się w ramach hospitalizacji hematologicznej, leki podawane doustnie (danazol, azatiopryna) wydawane są w ramach wizyt ambulatoryjnych, natomiast podanie immunoglobulin realizowane jest w ramach hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych (w tym immunoglobulin).

³ „W scenariuszu istniejącym analizy nie uwzględniono stosowania surowicy anti-D, gdyż w badaniu wskazano ich stosowanie jedynie w ramach badań klinicznych. Dodatkowo, ze względu na znikome rozpowszechnienie mykofenolanu mofetylu, w analizie jego udziały wliczono do udziałów drugiego z wymienionych leków immunosupresyjnych – azatiopryny.”

Należy zaznaczyć, że rytuksymab nie jest terapią finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a wnioskodawca założył, że będzie on finansowany w populacji docelowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Koszty poszczególnych świadczeń realizowanych na potrzeby powyższych terapii przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ, 14/2018/DSOZ, 56/2018/DGL, 98/2018/DGL, 64/2018/DSOZ. „Dane o zużyciu poszczególnych opakowań uzyskano z danych sprzedażowych dotyczących refundacji w okresie od września 2017 do sierpnia 2018 r. dostępnych za pośrednictwem aplikacji IkarPro (www.ikarpro.pl).”

Przyjęto założenie, że pacjenci otrzymują tylko jedną linię leczenia na rok.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ^A	102	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

^A Populacja oszacowana przez wnioskodawcę obejmuje zarówno dzieci (40 pacjentów) jak i dorosłych (62 pacjentów). Dane dotyczą okresu I-XII 2018 r.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	bez RSS [PLN]		z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty ELT				
Koszty pozostałych leków ^A				
Koszty podania i monitorowania leczenia				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty ELT				
Koszty pozostałych leków ^A				
Koszty podania i monitorowania leczenia				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty ELT				
Koszty pozostałych leków ^A				
Koszty podania i monitorowania leczenia				
Koszty sumaryczne				

^A w tym: immunoglobuliny, rytuksymab, azatiopryna, danazol i winkrystyna

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te wyniosą: [] PLN w I roku i [] PLN w II roku (z RSS odpowiednio [] PLN i [] PLN).

Wyniki (inkrementalne) z perspektywy wspólnej są niższe od wyników z perspektywy NFZ odpowiednio o 1% w wariancie bez RSS i o 2% w wariancie z RSS w 2-letnim horyzoncie czasowym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały przez wnioskodawcę uzasadnione, natomiast należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych historycznych (dane NFZ i dane z badań) oraz ekstrapolował dane, co wpływa na niepewność tych oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że założenie to jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Na dzień złożenia wniosku założenia wydają się być poprawne, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ELT nie jest możliwe. Jak wskazał sam wnioskodawca w rozdz. 2.6. AWB „prognozowanie rozpowszechnienia terapii innowacyjnych w leczeniu opornych postaci ITP jest obarczone znacznymi trudnościami”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizach ekonomicznej i klinicznej wnioskodawca jako komparator uwzględnił również romiplostym – nierefundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych otrzymanych od NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku. Tym bardziej, że aktualnie toczą się postępowania ws. refundacji innych leków w tożsamym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej już grupy limitowej 1172.0 Eltrombopag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości. Natomiast nie testowano wydatków związanych z konsekwencjami działań niepożądanych, występowaniem wśród pacjentów poważnych krwawień i z leczeniem ratunkowym.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Chorobowość ITP w Polsce określono na podstawie danych NFZ prezentowanych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3, w związku z czym mogą one nie doszacować rzeczywistej skali rozpowszechnienia ITP w Polsce (ze względu szeroki zakres objawów i trudności diagnostyczne). Jedynym innym odnalezionym źródłem danych w tym zakresie jest badanie PLATE przeprowadzone w latach 2007–2008. Wydaje się jednak, że dane z tego badania uległy dezaktualizacji (...).
- Pozostałe parametry wykorzystane podczas oszacowania populacji docelowej (tj. odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych, częstość wykonywania SPL) pochodzą z publikacji Zawilska 2009 (badanie PLATE). Odsetki te dotyczą najprawdopodobniej pacjentów ogółem (nie tylko dorosłych), co potencjalnie może zaburzać przeprowadzone oszacowanie liczebność populacji docelowej, z uwagi na z reguły krótkotrwały przebieg ITP w populacji pediatrycznej i zdecydowanie wyższy odsetek samoistnych remisji niż wśród pacjentów dorosłych (w co najmniej dwóch trzecich przypadków ITP

u dzieci obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy), niższą częstość wykonywanych splenektomii oraz wyższe odsetki długotrwałych odpowiedzi na leczenie farmakologiczne u dzieci. Nie odnaleziono jednak innych danych umożliwiających przeprowadzenie obliczeń populacji pacjentów z niepowodzeniem leczenia farmakologicznego i przeciwwskazaniami do SPL.

- Eltrombopag jest stosowany w niewielkiej populacji pacjentów, w związku z czym dane dotyczące tempa zastępowania terapii alternatywnych są bardzo ograniczone. Oczekiwane rozpowszechnienie ustalono w związku z powyższym w oparciu o założenia własne.
- W analizie przyjęto, że eltrombopag będzie proporcjonalnie zastępować dotychczas stosowane opcje terapeutyczne leczenia ITP, ze względu na brak danych wskazujących, które z dostępnych interwencji zostaną zastąpione przez eltrombopag i jak szybko będzie to następowało.
- Rozpowszechnienie obecnie stosowanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki badania PLATE opublikowanego w 2009 roku. W związku z tym rzeczywiste udziały poszczególnych sposobów leczenia w rynku mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie.
- Nie rozróżniano pacjentów ze względu na etapy terapii, to jest na czas, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia terapii. W analizie przyjęto upraszczająco, że średnio stały odsetek pacjentów poddawanych jest terapii eltrombopagiem – bez szacowania przepływu pacjentów kwalifikowanych do terapii i wyłączanych z programu w kolejnych miesiącach. Ze względu na trudność oceny liczby pacjentów, którzy będą mogli kontynuować leczenie w programie, a także niepewność dotyczącą możliwości ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po uprzednim wyłączeniu go z terapii eltrombopagiem, wiarygodne modelowanie przepływu pacjentów przez kolejne etapy terapii jest obarczone znaczną niepewnością. Z tego powodu obliczenia przy założeniu przeciętnego stałego poziomu rozpowszechnienia wydają się być najbardziej adekwatnym rozwiązaniem (uproszczenie obliczeń bez dodatkowego poziomu niepewności).
- W analizie nie rozróżniano drugiej i kolejnych linii terapii, nie rozróżniano dodatkowo pacjentów stosujących interwencje aktualnie finansowane ze środków publicznych ze względu na etap terapii. Koszty terapii aktualnie finansowanych określono przy założeniu, że jeden pacjent przyjmuje jedną terapię w ciągu roku. Założenie to najprawdopodobniej nie jest spełnione w rzeczywistości. W świetle dostępności danych wydaje się jednak, że dokładniejsze modelowanie doprowadziłoby do uwzględnienia w obliczeniach znacznego poziomu niepewności i przyjęcia wielu dodatkowych arbitralnych założeń.
- W analizie nie uwzględniono wydatków na leczenie działań niepożądanych, wydatków związanych z krwawieniami oraz wydatków związanych z leczeniem ratunkowym. (...)
- Dawkowanie aktualnie stosowanych terapii określono zgodnie z wytycznymi leczenia ITP, podręcznika pod redakcją prof. Szczeklika oraz odnalezionymi publikacjami. W kwestii czasu trwania leczenia z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych posłużyło się dodatkowo badaniem ankietowym Sequence 2009. W rzeczywistości dawki i schematy leczenia dla większości leków z uwzględnionych w analizie są dobierane indywidualnie, zaś długość terapii dla większości stosowanych leków zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto u części pacjentów leczenie może być stosowane przewlekłe w celu zachowania efektu terapeutycznego, co wiąże się ze znacznym wzrostem kosztów terapii (w szczególności w przypadku cyklicznego stosowania IVIg). W analizie konserwatywnie pominięto możliwość przewlekłej kontynuacji terapii.

- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od listopada 2018 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty poszczególnych preparatów mogą ulec zmianom w najbliższych latach w związku z dynamicznie określanymi limitami dla refundacji. Na obecnym etapie nie można w sposób wiarygodny prognozować tych zmian. Ze względu na fakt, że głównym czynnikiem kształtującym wydatki NFZ na terapię w populacji docelowej są koszty ocenianego programu lekowego oraz interwencji stosowanych w warunkach szpitalnych (immunoglobuliny, rytuksymab) niepewność dotycząca cen jednostkowych preparatów dostępnych w lecznictwie otwartym ma relatywnie niewielkie znaczenie. (...)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano szereg ograniczeń mogących mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdziale powyżej). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Porównanie danych wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji docelowej z otrzymanymi przez Agencję danymi z NFZ nie pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań. Dane NFZ obejmują populację szerszą niż omawiana, nie uwzględniono w nich leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej (m.in. kortykosteroidów), a poza tym obejmują one populację szerszą niż docelowa.

W analizie nie uwzględniono wydatków związanych z konsekwencjami działań niepożądanych, wydatków związanych z występowaniem wśród pacjentów poważnych krwawień i z leczeniem ratunkowym (w badaniu EXTEND krwawienia 1. i 2. stopnia występowały najczęściej po 78 tyg. leczenia). Scenariusze uwzględniające ww. potencjalne koszty nie zostały przez wnioskodawcę uwzględnione również w ramach analizy wrażliwości.

Uwzględnienie w analizach danych z badania PLATE (przeprowadzonego ponad 10 lat temu) wiąże się z wieloma ograniczeniami. Poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę, należy zaznaczyć, że badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana.

Wnioskodawca w swojej AWB nie uwzględnił wszystkich refundowanych opcji leczenia – cyklosporyny i cyklofosfamid (obie opcje są zalecane w wytycznych klinicznych). Ponadto, wytyczne kliniczne wskazują, że danazol i dapsone są technologiami, które mają zastosowanie szczególnie u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii. Biorąc powyższe pod uwagę oraz fakt, że badanie PLATE dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana i było przeprowadzone w latach 2007-2008 (co wskazuje na ryzyko dezaktualizacji danych), dane dotyczące kształtowania się udziałów poszczególnych leków mogą nie odzwierciedlać stanu rzeczywistego. W związku z tym, wnioskowanie z niniejszej analizy obarczone jest niepewnością.

Ograniczenie stanowi również fakt, że rozpowszechnienie ELT w populacji docelowej ustalono w oparciu o założenia własne. Arbitralnie przyjęto także, że ELT dotychczas dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu ITP będzie zastępował proporcjonalnie.

Ponadto, założenie o zwiększeniu chorobowości opisanej w badaniu PLATE o 10% dla uwzględnienia pacjentów leczonych w ośrodkach specjalistycznych nieujętych w tym badaniu przyjęto arbitralnie.

W prognozie szacowania populacji wykorzystano regresję logarytmiczną, przy czym nie podano uzasadnienia dla wyboru tej linii oraz nie testowano wariantu alternatywnego tego parametru. Brak argumentacji dla wyboru linii trendu oraz łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Według aktualnego obwieszczenia MZ (z dn. 30.04.2019 r.) wśród leków refundowanych nie znajduje się produkt Vincristin-Richter uwzględniony w szacowaniu ceny winkrystyny oraz zmieniły się ceny leków Azathioprine VIS, Imuran oraz Danazol Polfarmex. Uwzględnienie powyższych zmian nie ma istotnego wpływu na wyniki AWB (<0,01% różnicy w wynikach inkrementalnych).

W toku prowadzonej oceny, analitycy Agencji zweryfikowali również ceny leków według najnowszych komunikatów DGL na I-XII 2018 i I-III 2019 r. W porównaniu do cen uzyskanych przez wnioskodawcę (z okresu od IX 2017 r. do VIII 2018 r. opracowanych za pośrednictwem aplikacji IkarPro) ceny azatiopryny, danazolu, rytuksymabu i winkrystyny nie zmieniły się istotnie (różnice 0,002-0,5%). Uwzględnienie powyższych zmian cen

nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy. Natomiast należy mieć na uwadze, iż dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ w związku z aktualnie obowiązującymi RSS dla niniejszych leków.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry		Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)	
		[mIn PLN]	
		I rok	II rok
Wariant podstawowy			
Oszacowanie populacji docelowej	wartość minimalna (2019: [redacted] pacjentów, 2020: [redacted] pacjentów)		
	wartość maksymalna (2019: [redacted] pacjentów, 2020: [redacted] pacjentów)		
Wzrost liczebności populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym ([redacted]) do [redacted] w 2019 r. i [redacted] w 2020 r.			
Alternatywna wartość dla rozpowszechnienia ELT: [redacted]			
Alternatywne dawkowanie przyjęte na podstawie DDD: [redacted]			
Uwzględnienie 2 cykli w terapii immunoglobulinami			

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływałyby w wysokim stopniu na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego głównie na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy i badaniu PLATE przeprowadzonego ponad 10 lat temu, co może nie odzwierciedlać aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Należy zaznaczyć jednocześnie, że [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie takich rozwiązań, „których wdrożenie spowoduje uwolnienie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (...) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.”

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w jednej grupie limitowej (1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna), w której oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia na rynek odpowiednika leku oryginalnego Aranesp (darbepoetyna alfa), któremu wygasa prawo ochrony patentowej.

Na podstawie danych sprzedażowych NFZ zaczerpniętych z serwisu IkarPro przeprowadzono prognozę sprzedaży Aranespu na okres styczeń 2019 – grudzień 2020 („wykorzystano metodę regresji liniowo-logarytmicznej lub przyjmowano, że liczba zrefundowanych opakowań będzie na identycznym poziomie jak w okresie ostatnich 12 miesięcy”, tj. od września 2017 r. do sierpnia 2018 r.). Do obliczeń wykorzystano ceny leków przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ (z 26.10.2018 r.) i przyjęto, że wprowadzenie odpowiedników spowoduje spadek limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o 25%.

Zastosowanie zaproponowanego rozwiązania miałyby pozwolić na wygenerowanie od [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Niniejszy program jest nowym programem lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10: D69.3)”.

Proponowany program lekowy dotyczący leczenia eltrombopagiem jest zgodny z ChPL Revolade oraz większością europejskich wytycznych klinicznych (w polskich wytycznych nie odniesiono się do diagnostyki ITP).

Na podstawie ChPL Revolade proponuje się dopisanie do kryteriów monitorowania leczenia eltrombopagiem oceny stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizę moczu u pacjentów z zaburzeniami nerek.

W kryteriach wyłączenia z leczenia eltrombopagiem w ramach ocenianego programu lekowego wskazano, m.in. brak odpowiedzi na leczenie, jednak nie podano jej definicji. Tym samym proponuje się dodanie do programu lekowego definicji odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem.

W ChPL Revolade podano, że leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

Jednym z kryteriów wyłączenia z ocenianego programu lekowego jest zaburzenie czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 . Aby móc dokonać oceny tą skalą, należy wziąć pod uwagę następujące parametry: bilirubinę, albuminę, czas protrombinowy/INR, wodobrzusze, encefalopatię wątrobową. Wśród badań wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do leczenia eltrombopagiem spośród ww. podano jedynie bilirubinę. Tym samym proponuje się w ramach oceny czynności wątroby dopisanie tych brakujących. Według publikacji Kucharska 2014⁴ wodobrzusze rozpoznaje się zwykle na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i badań opartych na technikach obrazowych, ale w celu ustalenia etiologii wodobrzusza należy wykonać paracentezę diagnostyczną. Według polskich wytycznych z 2017 r.⁵ podstawą rozpoznania encefalopatii wątrobowej jest wnikliwy wywiad oraz dokładne badanie przedmiotowe. W niektórych przypadkach, szczególnie w celu wykluczenia innych przyczyn zaburzeń neuropsychiatrycznych, pomocne może być wykonanie oznaczenia stężenia amoniaku we krwi, elektroencefalografii, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu, a niekiedy badania PET.

⁴ Kucharska M., Simon K., Algorytmy diagnostyki i terapii u pacjenta z wodobrzuszem w przebiegu marskości wątroby, HEPATOLOGIA 2014; 14: 26–33

⁵ Hartleb M., et al., Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ, Lekarz POZ 4/2017

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Revolade (eltrombopag) we wskazaniu ITP przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.05.2019 przy zastosowaniu słów kluczowych „revolade” i „eltrombopag”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (NHS 2010/2016, PBAC 2011/2014, NICE 2013, Zorginstituut 2010 i HAS 2010), 2 rekomendacje negatywne (CADTH 2010 i NCPE 2010) oraz 1 zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny farmakoekonomicznej (NCPE 2018). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Revolade / eltrombopag

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE, Irlandia 2018	Leczenie ITP eltrombopagiem	NCPE przeprowadziło przyspieszoną ocenę w wyniku której stwierdzono, iż konieczne jest przeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej. Jako uzasadnienie wskazano cenę leku, której nie można porównać w ramach przyspieszonej oceny, z aktualnie dostępnymi terapiami w leczeniu ITP.
NHS Scotland, Szkocja 2010, 2016	Leczenie ITP eltrombopagiem	NHS Scotland rekomenduje, powołując się na wyniki badań klinicznych wskazujących na efektywność eltrombopagu w porównaniu z placebo, stosowanie leku Revolade w leczenie ITP u dorosłych pacjentów po splenektomii, u których następuje nawrót choroby po wcześniejszym aktywnym leczeniu. Revolade może być rozważony do stosowania jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów bez splenektomii, u których występują przeciwwskazania do operacji. W 2016 r. rozszerzono rekomendację refundacyjną eltrombopagu o dorosłych pacjentów bez splenektomii, u których nie ma przeciwwskazań do wykonania splenektomii.
PBAC, Australia 2011, 2014	Leczenie ITP eltrombopagiem	PBAC rekomenduje stosowanie eltrombopagu – przy obniżeniu ceny u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • po splenektomii i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją na zastosowane po operacji leczenie kortykosteroidami lub immunoglobulinami; • bez splenektomii i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją na zastosowane leczenie kortykosteroidami w dawce odpowiadającej 0,5-2 mg/kg/dzień prednizonu przez co najmniej 4-6 tygodni i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją leczenia immunoglobulinami i u których występują przeciwwskazania do splenektomii. <p>Jako uzasadnienie wskazano akceptowalną efektywność kosztową przy uwzględnieniu obniżonej ceny terapii. W 2014 PBAC odrzucił wnioski w sprawie umożliwienia zmiany terapii</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		z eltrombopagu na romiplostym u pacjentów ze stabilną chorobą.
NICE , Wielka Brytania 2013	Leczenie ITP eltrombopagiem	NICE rekomenduje stosowanie eltrombopagu: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z nawrotem choroby po zastosowaniu standardowego leczenia aktywnego lub terapii ratunkowej; lub • u pacjentów z ciężką postacią choroby i wysokim ryzykiem krwawień, którzy w związku z tym muszą być często leczeni terapią ratunkową. NICE rekomenduje stosowanie eltrombopagu pod warunkiem dostarczenia przez producenta eltrombopagu po obniżonej cenie (ustalonej w PAS).
CADTH , Kanada 2011	Leczenie ITP eltrombopagiem	CADTH nie rekomenduje finansowania leku Revolade powołując się na: <ul style="list-style-type: none"> • ocenianą w badaniach liczbę płytek krwi jako mniej istotną niż ilość krwawień; • brak wiarygodnych porównań porównujących eltrombopag z komparatorami; • wyniki analizy przedstawionej przez producenta, które wskazują, że leczenie eltrombopagiem nie jest kosztowo-efektywne.
Zorginstituut Holandia 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	Zorginstituut rekomenduje stosowanie leku Revolade w leczeniu ITP u dorosłych pacjentów po splenektomii, u których następuje nawrót choroby po wcześniejszym aktywnym leczeniu. Revolade może być rozważony do stosowania jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów bez splenektomii, u których występują przeciwwskazania do jej wykonania. Jako uzasadnienie wskazano, iż eltrombopag ma taką samą wartość terapeutyczną jak romiplostym w leczeniu pacjentów z małopłytkowością immunologiczną.
HAS Francja 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	Rada przejrzystości HAS rekomenduje finansowanie technologii przez National Health Insurance w ramach listy leków szpitalnych we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z ITP po splenektomii i z nawrotem choroby po zastosowaniu innego leczenia. Revolade może być rozważony do stosowania jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów bez splenektomii, u których występują przeciwwskazania do jej wykonania. Jako uzasadnienie wskazano, iż eltrombopag ma taką samą wartość terapeutyczną jak romiplostym w leczeniu pacjentów z małopłytkowością immunologiczną.
NCPE , Irlandia 2010	Leczenie ITP eltrombopagiem	NCPE nie rekomenduje finansowania leku Revolade w ramach „High Tech Drug”, powołując się na: niepewność wyników efektywności eltrombopagu przy porównaniu z romiplostymem.

Dodatkowo odnaleziono informacje, iż AWMSG z dniem 26.02.2010 r. podjął decyzję o przerwaniu oceny produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w związku ze spełnieniem przez oceniany produkt kryteriów wyłączenia AWMSG - prowadzona ocena NICE.

W 4 z odnalezionych pozytywnych wytycznych refundacyjnych bezpośrednio zalecono finansowanie ELT u pacjentów bez splenektomii:

- w 3 wytycznych (NHS 2010/2016, Zorginstituut 2010 i HAS 2010) wskazano iż ELT może być rozważony do stosowania jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów bez splenektomii, u których występują przeciwwskazania do jej wykonania;
- w rekomendacji PBAC 2010/2014 wskazano, iż ELT powinien być stosowany u pacjentów bez splenektomii i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją na zastosowane leczenie kortykosteroidami w dawce odpowiadającej 0,5-2 mg/kg/dzień prednizonu przez co najmniej 4-6 tygodni i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją leczenia immunoglobulinami i u których występują przeciwwskazania do splenektomii.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2013 nie odniesiono się do statutu splenektomii. Lek jest zalecany do finansowania u:

- pacjentów z nawrotem choroby po zastosowaniu standardowego leczenia aktywnego lub terapii ratunkowej;
- pacjentów z ciężką postacią choroby i wysokim ryzykiem krwawień, którzy w związku z tym muszą być często leczeni terapią ratunkową.

W rekomendacjach negatywnych nie odnoszono się do statutu splenektomii. Wskazywano w nich na niepewność porównań efektywności klinicznej i kosztowej ELT vs komparatorami.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	25 mg	nie podano	zgody indywidualne	tak
	50 mg	nie podano	zgody indywidualne	tak
Belgia	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Chorwacja	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Estonia	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
	50 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
Francja	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Grecja	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Hiszpania	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Holandia	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
Irlandia	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	25 mg	nie podano	zgody indywidualne	nie
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
Litwa	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
	50 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
Łotwa	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	25 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak

Państwo	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Norwegia	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Portugalia	25 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Słowacja	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	25 mg	niedostępny	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	25 mg	nie podano	zgody indywidualne	tak
	50 mg	nie podano	zgody indywidualne	nie
Szwecja	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	nie
Węgry	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
Wielka Brytania	25 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	50 mg	nie refundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	25 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak
	50 mg	nie podano	brak ograniczeń	tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revolade w dawce 25 mg jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 3 finansowanie Revolade w dawce 25 jest ograniczone do pacjentów u których wydano indywidualną zgodę na refundację. W 12 z rozpatrywanych krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revolade w dawce 50 mg jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 2 finansowanie Revolade w dawce 50 mg jest ograniczone do pacjentów u których wydano indywidualną zgodę na refundację. W 11 z rozpatrywanych krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych

- Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748204;
- Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748235;

w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”.

Wnioskodawca zaproponował finasowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Revolade we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji. Był on wcześniej oceniany 4 razy we wskazaniach dotyczących pacjentów z ITP oraz 2 razy w innych wskazaniach.

Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet.

Alternatywne technologie medyczne

Według polskich wytycznych u pacjentów z ITP po nieskuteczności I linii leczenia (czyli kortykosteroidach lub immunoglobulinach) zaleca się do stosowania agonistów TPO-R (eltrombopag i romiplostym). Leki te są skuteczne zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii. Pozostałymi lekami, które można zastosować w sytuacji nieskuteczności innych sposobów leczenia są: danazol, dapson (wskazane u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii), rytuksymab, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna. Wytyczne międzynarodowe i belgijskie dodatkowo wymieniają alkaloidy Vinca (w II linii leczenia), a wytyczne niemiecko-austriacko-szwajcarskie – hydrochlorochinę (po niepowodzeniu agonistów TPO-R i rytuksymabu). Według wytycznych polskich i międzynarodowych w ostatnich liniach leczenia można rozważyć zastosowanie wielolekowej chemioterapii, capath-1 lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych, które jednak mają ograniczone dowody naukowe, z tego też powodu w wytycznych brazylijskich nie odniesiono się do wydania zaleceń odnośnie przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.38 poz.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- 3) w ramach refundacji aptecznej
 - azatiopryna we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami), m.in.: w przewlekłej, opornej plamicy małopłytkowej/przewlekłej, opornej, samoistnej plamicy małopłytkowej),
 - cyklosporyna we wskazaniu: małopłytkowość oporna na leczenie,
 - cyklofosfamid we wskazaniu: małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami,
 - danazol we wskazaniu: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie,
- 4) w ramach chemioterapii
 - winkrystyna w rozpoznaniu D69.3: samoistna plamica małopłytkowa.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją (RCT): Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, w których przeprowadzono porównanie ELT vs PLC. W przeglądzie uwzględniono również 2 jednoramienne badania nierandomizowane (nRCT): REPEAT, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa powtarzalnej, krótkoterminowej terapii ELT oraz EXTEND przeprowadzone

w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELT wśród pacjentów biorących wcześniej udział w badaniach Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE lub REPEAT. Do przeglądu włączono również 1 badanie oceniające skuteczność praktyczną ELT: Mazza 2016. We włączonych badaniach jedynie dla części ocenianych punktów końcowych przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych bez splenektomii (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej przedmiotowego wniosku refundacyjnego).

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest nie przeprowadzenie porównania względem finansowanych w Polsce aktywnych form leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Przedstawiono jedynie wyniki z badań RCT porównujących ELT vs PLC. W tych badaniach jedynie od 21% do 50% pacjentów z grup PLC otrzymywało aktywne leczenie (pozostali otrzymywali placebo) w związku z czym, nie można tych wyników uznać za reprezentatywne dla aktualnie dostępnej i finansowanej ze środków publicznych praktyki klinicznej w Polsce.

We włączonych badaniach RCT dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, w populacji bez splenektomii, wykazano IS przewagę dla ELT względem PLC. W badaniu jednoramiennym REPEAT, w populacji pacjentów bez splenektomii, odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako: $PLT \geq 50 \text{ tys./mm}^3$ i $\geq 2x$ baseline w 1. cyklu, po 6 tyg. terapii wystąpiła u 86% pacjentów. W badaniu jednoramiennym EXTEND, w populacji pacjentów bez splenektomii, odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako: $PLT > 50 \text{ tys./mm}^3$ bez terapii ratunkowej, po 124 tyg. terapii wystąpiła u 89% pacjentów.

Odnaleziono łącznie 6 przeglądów systematycznych dotyczących terapii ITP za pomocą TPO-R (ELT i ROM). Dokonano w nich oceny efektywności klinicznej i/lub bezpieczeństwa powyższych interwencji w populacji ogólnej pacjentów z ITP. Tylko w 2 pracach (Wang 2016, Bylsma 2018) analizowano wyniki w populacji bez SPL. W przeglądzie Bylsma 2018 w populacji pacjentów z ITP bez SPL wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ELT a PLC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT). W przeglądzie Wang 2016 nie wykazano IS różnicy w odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami z i bez splenektomii dla porównania ELT vs PLC. W przeglądzie wykazano IS różnice pomiędzy agonistami TPO-R a PLC odnośnie odpowiedzi trwałej w populacji pacjentów z ITP bez SPL.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach randomizowanych raportowano 1 zgon w grupie (Bussel 2007), a w badaniach nierandomizowanych raportowano łącznie 2 zgony. W badaniu REPEAT spośród 46 pacjentów raportowano 1 zgon, natomiast w badaniu EXTEND - 1 spośród 185 pacjentów. Oba zgony uznano za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem.

W badaniu RCT RAISE nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (ELT vs PLC) dla zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem.

W badaniu jednoramiennym EXTEND, AE zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 5% pacjentów, AE związane z krwawieniami u 26% pacjentów natomiast SAE związane z krwawieniami u 4% pacjentów. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane występowały u <1% pacjentów.

W jednoramiennym badaniu EXTEND najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia z nosa (6% pacjentów) oraz krwiomocz, siniaki i stłuczenia (każde z nich raportowano u 4% pacjentów).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revolade do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą ból głowy, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

W komunikacie FDA wydanym 4 maja 2010 roku, powołując się na dane z badania RCT (ELEVATE), poinformowano o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych i/lub zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących ELT (Promacta, produkt leczniczy dostępny tylko w USA). W wydanym ostrzeżeniu FDA zaleca rozpoczęcie terapii ELT od mniejszej dawki (25 mg/dobę) oraz ściśle monitorowanie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono również, że ELT nie jest wskazany w leczeniu trombocytopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby oraz nie powinien być stosowany w celu normalizacji liczby płytek krwi.

W komunikacie MHRA wydanym 17 lipca 2018 roku, informuje o możliwości zakłócenia wyników testów laboratoryjnych kreatyniny i bilirubiny u pacjentów stosujących ELT, ze względu na fakt, że ELT jest silnie zabarwiony (czerwonawo-brązowe zabarwienie). W wydanym ostrzeżeniu, w sytuacji gdy wyniki badań bilirubiny i/lub kreatyniny są niezgodne z obserwacjami klinicznymi, MHRA zaleca ponowne testowanie za pomocą innej metody w celu ustalenia ważności wyniku badań. MHRA apeluje do pracowników służby zdrowia, aby uwzględniali możliwość zakłóceń poziomu bilirubiny (wyniki fałszywie niskie/prawidłowe) oraz kreatyniny (wyniki fałszywie wysokie/prawidłowe) u pacjentów stosujących ELT.

Zgodnie z danymi z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) na rynek (rok 2010) zgłoszono 8 468 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności leku Revolade (eltrombopag) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) „wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane”.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że stosowanie eltrombopagu w miejsce leczenia standardowego jest

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ELT nad technologią dotychczas refundowaną w danym wskazaniu. W analizie wnioskodawcy uwzględniono badania RCT, w których porównywano ocenianą technologię z placebo, natomiast nie przedstawiono wyników skuteczności leczenia standardowego we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie przedłożył stosownych uzupełnień w zakresie analizy progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Najważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy był brak badań porównujących ocenianą technologię ze standardowym leczeniem oraz badań oceniających skuteczność leczenia standardowego we wnioskowanej populacji, a także przyjęte założenie o zrównaniu efektywności leczenia standardowego do skuteczności placebo. Ponadto, ograniczeniem przedstawionych wyników jest także brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności eltrombopagu dla wnioskowanej populacji (pacjentów bez splenektomii).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii jest przeciwwskazane. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent, której nie opisywano w związku ze znikomymi różnicami w wynikach). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami z każdej analizowanej perspektywy bez względu na zastosowanie RSS. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku (z RSS odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN).

Analiza wrażliwości wykazała, że [redacted].

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Na podstawie ChPL Revolade proponuje się dopisanie do kryteriów monitorowania leczenia eltrombopagiem oceny stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizę moczu u pacjentów z zaburzeniami nerek.

W kryteriach wyłączenia z leczenia eltrombopagiem w ramach ocenianego programu lekowego wskazano, m.in. brak odpowiedzi na leczenie, jednak nie podano jej definicji. Tym samym proponuje się dodanie do programu lekowego definicji odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem.

W ChPL Revolade podano, że leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

Jednym z kryteriów wyłączenia z ocenianego programu lekowego jest zaburzenie czynność wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 . Aby móc dokonać oceny tą skalą, należy wziąć pod uwagę następujące parametry: bilirubinę, albuminę, czas protrombinowy/INR, wodobrzusze, encefalopatię wątrobową. Wśród badań wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do leczenia eltrombopagiem spośród ww. podano jedynie bilirubinę. Tym samym proponuje się w ramach oceny czynności wątroby dopisanie tych brakujących.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (NHS 2010/2016, PBAC 2011/2014, NICE 2013, Zorginstituut 2010 i HAS 2010), 2 rekomendacje negatywne (CADTH 2010 i NCPE 2010) oraz 1 zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny farmakoekonomicznej (NCPE 2018).

W 4 z odnalezionych pozytywnych wytycznych refundacyjnych bezpośrednio zalecono finansowanie ELT u pacjentów bez splenektomii:

- w 3 wytycznych (NHS 2010/2016, Zorginstituut 2010 i HAS 2010) wskazano iż ELT może być rozważony do stosowania jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów bez splenektomii, u których występują przeciwwskazania do jej wykonania;
- w rekomendacji PBAC 2010/2014 wskazano, iż ELT powinien być stosowany u pacjentów bez splenektomii i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją na zastosowane leczenie kortykosteroidami w dawce odpowiadającej 0,5-2 mg/kg/dzień prednizonu przez co najmniej 4-6 tygodni i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją leczenia immunoglobulinami i u których występują przeciwwskazania do splenektomii.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2013 nie odniesiono się do statutu splenektomii. Lek jest zalecany do finansowania u:

- pacjentów z nawrotem choroby po zastosowaniu standardowego leczenia aktywnego lub terapii ratunkowej;
- pacjentów z ciężką postacią choroby i wysokim ryzykiem krwawień, którzy w związku z tym muszą być często leczeni terapią ratunkową.

W rekomendacjach negatywnych nie odnoszono się do statutu splenektomii. Wskazywano w nich na niepewność porównań efektywności klinicznej i kosztowej ELT z komparatorami.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera niewłaściwy przegląd systematyczny badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie było możliwe odnalezienie wszystkich publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego refundowanych komparatorów (rozumianych jako leczenie standardowe, patrz uwaga pkt. 4 niniejszego pisma) stosowanych w ocenianym wskazaniu. W związku z powyższym w trakcie wyszukiwania konieczne jest zastosowanie haseł odnoszących się do poszczególnych, aktualnie refundowanych w Polsce substancji czynnych, stosowanych w leczeniu pacjentów z ocenianym wskazaniem	Nie	Wnioskodawca w ramach uzupełnień nie przeprowadził wyszukiwania z uwzględnieniem haseł odnoszących się do finansowanych w Polsce aktywnych form leczenia dostępnych dla populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. W związku z powyższym w AKL nie przedstawiono wszystkich dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów.
Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia kryteriów dotyczących porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 1 i 2 Rozporządzenia). Należy zwrócić uwagę, iż w analizach wnioskodawcy nieprawidłowo zdefiniowano refundowany komparator jako BSC. We włączonych badaniach jedynie od 32 do 50% pacjentów z grup kontrolnych otrzymywało aktywne leczenie (pozostali otrzymywali placebo) w związku z czym, nie można tych wyników uznać za reprezentatywne dla aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Refundowane w Polsce substancje czynne stosowane w leczeniu ocenianego wskazania stanowią aktywną formę terapii (po ich zastosowaniu raportowano w badaniach wyniki w postaci wystąpienia odpowiedzi na leczenie) i są uwzględnione w aktualnych wytycznych klinicznych jako II linia leczenia (po niepowodzeniu kortykosteroidów, immunoglobulin).	Nie	Wnioskodawca w ramach uzupełnień nie przedstawił porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz nie wskazał wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. We włączonych badaniach jedynie od 21 do 50% pacjentów z grup kontrolnych otrzymywało aktywne leczenie (pozostali otrzymywali placebo) w związku z czym, nie można tych wyników uznać za reprezentatywne dla aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Dodatkowo należy wskazać, iż w autorzy badań w publikacjach sami wskazali, iż grupy kontrolne otrzymywały placebo, natomiast leczenie towarzyszące było stosowane u pacjentów z wszystkich grup badań RCT.
Analiza podstawowa przedstawiona w analizie ekonomicznej (AE), nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Dostarczony przez wnioskodawcę dokument elektroniczny nie pozwala m.in. na przesłanie poszczególnych składowych wchodzących w koszt łączny komparatora (BSC) oraz nie umożliwia modyfikacji cen poszczególnych leków uwzględnionych jako leczenia BSC. Ponadto, w zakładce „Wyniki_tym” są podane wartości bez opisu, co uniemożliwia identyfikację tych danych.	NIE	Wnioskodawca wskazał, iż w modelu jest możliwość zmiany kosztów „BSC”. Jednakże nie skorygowano braku możliwości modyfikacji cen poszczególnych leków uwzględnionych jako leczenia BSC. Zawartość ukrytej zakładki „Wyniki_tym” jest bezpośrednio wykorzystywana do obliczeń wykonywanych w jawnej zakładce dotyczącej wyników deterministycznych.
Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca analizę z perspektywy wspólnej przedstawił jedynie jako jeden z wariantów analizy wrażliwości.	NIE	Wnioskodawca powołał się na zapisy w Wytycznych AOTMiT, które dopuszczają przedstawienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego. Jednakże zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie wskazano, czy zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony.
- Wybór komparatorów nie został uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia.
- W analizach wnioskodawcy przedstawiono wyniki analiz post-hoc.
- Do analizy efektywności eksperymentalnej nie włączono najwyższej jakości dowodów naukowych. W szczególności nie wyszukiwano dowodów dla komparatorów, w związku z czym nie jest możliwe spełnienie powyższego.

Analiza kliniczna:

- W związku z nieuwzględnieniem komparatora w strategiach wyszukiwania nie można stwierdzić, czy nie pominięto żadnych badań.
- Strategia wyszukiwania nie została opracowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu decyzyjnego. W szczególności nie wyszukiwano dowodów dla komparatora podstawowego.
- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku, jednak jest do niej zbliżona. Nie ma dostępnych publikacji z populacją w pełni zgodą z populacją wnioskowaną przedmiotowego wniosku refundacyjnego.
- Nie oceniono wiarygodności zewnętrznej wyników badań dla porównania ELT vs PLC.
- Ze względu na nieprzeprowadzenie wyszukiwania dowodów dla komparatora, nie można stwierdzić czy przedstawiono zestawienie kluczowych wyników odnośnie wnioskowania o efektywności interwencji i wiarygodności danych.

Analiza ekonomiczna:

- W modelu ekonomicznym nie ma możliwości modyfikacji cen poszczególnych leków składających się na leczenie standardowe, możliwe jest jedynie wprowadzenie alternatywnego kosztu całkowitego leczenia standardowego;
- Ze względu na fakt, iż w ramach AKL nie przeprowadzono wyszukiwania odnoszącego się do skuteczności i bezpieczeństwa standardowego leczenia – w ramach wyszukiwania nie uwzględniono haseł odnoszących się do komparatora nazwanego w analizach wnioskodawcy BSC, a uwzględnione w AKL wnioskodawcy badania nie pozwalają na oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa aktualnie finansowanego ze środków publicznych komparatorów dla wnioskowanej technologii nie można stwierdzić, czy wybór analizy kosztów użyteczności jako techniki analitycznej jest zasadny

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bussel 2007	Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocyto-penic purpura. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2007; 357(22):2237–2247
Bussel 2008	Bussel JB, Psaila B, Saleh MN, Vasey S, Mayer B, Stone NL, Arning M. Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment with Eltrombopag in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Abstract, poster. 16 listopad 2008; <i>Blood</i> ,112:3431–3431.
Bussel 2009	Bussel JB, Provan D, Shamsi T i in. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2009; 373(9664):641–648.
Bussel 2013	Bussel JB., Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP), <i>Br J Haematol</i> . 2013 Feb;160(4):538-46
Bylsma 2018	Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, Wasser JS. (2018) Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. <i>Am. J. Hematol</i> .
Cheng 2011	Cheng G., Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study, <i>Lancet</i> 2011; 377: 393–402
Grotzinger 2012	Grotzinger KM, Bussel JB, Saleh MN, Bieri C, Orlova Y, Brainsky A. Dynamics of Improvement in Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Long-Term Eltrombopag Treatment in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) in EXTEND. 16 listopad 2012; <i>Blood</i> ,120:2199–2199
Mazza 2016	The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a Breal life retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP), <i>Ann Hematol</i> (2016) 95:239–244
Olney 2010	Olney HJ., Efficacy of Eltrombopag In Splenectomized Versus Nonsplenectomized Patients with Chronic ITP In the RAISE Study, <i>Blood</i> 2010 116:2512;
Stasi 2009	Stasi,R. Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral Eltrombopag by splenectomy status: The RAISE study. <i>Haematologica</i> , Conference(var.pagings): 91. 2009.
Wang 2016	Wang L, Gao Z, Chen X-P, Zhang H-Y, Yang N, Wang F-Y, Guan L-X, Gu Z-Y, Zhao S-S, Luo L, Wei H-P, Gao C-J. (2016) Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. <i>Sci Rep</i> 6:39003
Wong 2017	Wong R., Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study, <i>Blood</i> . 2017 Dec 7;130(23):2527-2536

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTHiT 2010	Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytuczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> . 2010; 120 (Suppl)
IC 2010	Provan D., International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2010 Jan 14;115(2):168-86.
DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018	Matzdorff A., Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI, <i>Oncol Res Treat</i> 2018;41(suppl 5):1–30
BHS 2013	Janssens A., Primary immune thrombocytopenia in adults Guidelines for diagnosis and treatment anno 2013 proposed by the Belgian Hematological Society, <i>Belg J Hematol</i> 2013;1:11-20
ASH 2011	Neunert C.,2011 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) <i>Blood</i> 2011 117:4190-4207
AMB 2018	Castro Ozelo M., Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associac ão Brasileira de Hematologia, Hemoterapiae Terapia Celular. Project guidelines: Associac ão Médica Brasileira – 2018, <i>hematoltransfuscellther</i> . 2018;40(1):50–74
NCPE 2018	http://www.ncpe.ie/drugs/eltrombopag-revolade/

NHS 2010/2016	eltrombopag, 25mg and 50mg film-coated tablets (Revolade) No. (625/10) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/eltrombopag-revolade-fullsubmission-62510/
PBAC 2011/2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Eltrombopag olamine, tablets, 25 mg and 50 mg, Revolade® http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eltrombopag-march11
NICE 2013	Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205). http://publications.nice.org.uk/eltrombopag-for-treating-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-review-of-technology-ta293
CADTH 2011	Canadian Drug Expert Committee, Final Recommendation – Eltrombopag http://www.cadth.ca/media/cdr/relatedinfo/cdr_trans_Revolade_plain-lang-rec_Jan-6-12%20.pdf
Zorginstituut 2010	CFH-rapport 10/16 eltrombopag (Revolade®) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/11/24/gvs-advies-eltrombopag-revolade-bij-citp-aanpassing-nadere-voorwaarde
HAS 2010	Progrès thérapeutique important dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique en échec aux traitements habituels chez l'adulte. REVOLADE - CT 8151 - Version anglaise. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329635/fr/revolade-ct-8151-version-anglaise
NCPE 2010	Cost-effectiveness of eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Summary-for-Thrombocytopenic-purpura.pdf National Centre for Pharmacoeconomics

Pozostałe publikacje

ChPL Revolade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade
Hartleb 2017	Hartleb M., et al., Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamica dróg żółciowych dla lekarzy POZ, Lekarz POZ 4/2017
Kucharska 2014	Kucharska M., Simon K., Algorytmy diagnostyki i terapii u pacjenta z wodobrzuszem w przebiegu marskości wątroby, HEPATOLOGIA 2014; 14: 26–33
Podolak-Dawidziak 2009	Podolak-Dawidziak M. Patogeneza immunologicznej plamicy małopłytkowej. Acta Haematol. Pol. 2009;40: 837–842
Szczeklik 2017	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna
Zawilska 2009	Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. Acta Haematol. Pol. 2009;40(4): 843-849.
Zawilska 2011	Zawilska K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny. Post N Med 2011;24(7):577-584.
AWA AOTM-OT-4351-14/2014	Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”
AWA AOTM-OT-4351-19/2014	Analiza Weryfikacyjna Agencji „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”
ChPL Revolade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade (eltrombopag)
Komunikat DGL I-XII 2018	Komunikat DGL z dn. 25.03.2019 r. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do grudnia 2018 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7315.html [data dostępu: 13.06.2019 r.]
Komunikat DGL I-III 2019	Komunikat DGL z dn. 11.06.2019 r. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za miesiąc marzec 2019 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7373.html [data dostępu: 13.06.2019 r.]
Obwieszczenie MZ z 30.04.2019 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.

Obwieszczenie MZ z 26.10.2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
Zarządzenie Prezesa NFZ 66/2018/DSOZ	Zarządzenie nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Iskedjian 2012	Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. (2012) Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. <i>J Med Econ</i> 15(1369-6998 (Linking)):313–331.
Arnold 2009	Arnold DM, Tinmouth AT, Iskedjian M, Gafni A, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. (2009) Eliciting Health State Utilities for Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura: Results of a General Public-based Time Trade-Off Survey. <i>PSY38. ISPOR 12th Annual European Congress, Paris, France.</i>
NICE 2013	NICE TA293. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE 2013
Zawilska 2009	Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. <i>Acta Haematol. Pol.</i> 2009;40(4): 843-849.
Kovaleva 2011	Kovaleva L, Pustovaya E, Safonova T, Ryadnenko A, Kolosova E. (2011) Clinical statistics and effectiveness of different treatments od idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Terapevticheskiĭ Arkhiv</i> 83(4):61–65.
Kuter 2008	Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, Wolf JTM de, Bourgeois E, Guthrie TH, i in. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 371(9610):395–403.
Sequence 2009	(2009) Leczenie małopłytkowości samoistnej. Raport dla firmy HTA Consulting przygotowany przez Sequence HC Partners Sp. z o.o.
Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
Zarządzenie Nr 42/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 42/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zarządzenie Nr 73/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 73/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.
Kowalska 2010	Kowalska J, Szczepańska-Gieracha J, Piątek J. (2010) Zaburzenia poznawcze i emocjonalne a długość pobytu osób starszych w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznicznym o Profilu Rehabilitacyjnym. <i>Psychogeriatra Polska</i> 7(2):61–70.
Zarządzenie Nr 98/2018/DGL	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie w zakresie programy lekowe.
Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Cohen 2000	Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. (2000) The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. <i>Arch Intern Med</i> 160(0003-9926 (Linking)):1630–1638.
Szende 2010	Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. (2010) Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. <i>Curr Med Res Opin</i> 26(0300-7995 (Linking)):1893–1903.
Tremblay 2017	Tremblay G, Dolph M, Roy A, Neyra J, El Ouagari K, Forsythe A. (2017) A Canadian Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Assessing the Relative Value of with Eltrombopag Versus Romiplostim. <i>American Society of Hematology</i> 130(Suppl 1):3410.
Lee 2013	Lee D, Thornton P, Hirst A, Kutikova L, Deuson R, Brereton N. (2013) Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland. <i>Appl.Health Econ Health Policy</i> 11(1175-5652 (Linking)):457–469.

15. Załączniki

- Zał. 1. Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, Analiza problemu decyzyjnego, ██████████ ██████████ Kraków, grudzień 2018, wersja 1.0;
- Zał. 2. Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, Analiza efektywności klinicznej, ██████████ ██████████ Kraków, grudzień 2018, wersja 1.1;
- Zał. 3. Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, Analiza ekonomiczna, ██████████ ██████████, Kraków, grudzień 2018, wersja 1.0
- Zał. 4. Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████ ██████████, Kraków, grudzień 2018, wersja 1.1;
- Zał. 5. Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii, Analiza racjonalizacyjna, ██████████ ██████████, Kraków, grudzień 2018, wersja 1.0