



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Nplate (romiplostym)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie dorosłych chorych na pierwotną
małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.21.2019

Data ukończenia: 4 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen 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: Amgen 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

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIEOP	włoskie stowarzyszenie hematologii i onkologii dziecięcej (wł. Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica)
ALK	analiza kliniczna
AML	ostra białaczka szpikowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASH	Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne (ang. American Society of Hematology)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
BCSH	brytyjskie stowarzyszenie hematologów (The British Committee for Standards in Haematology)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAN	danazol
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EHA	Europejskie stowarzyszenie hematologów, European Hematology Association
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FACT-Th6	ocena funkcjonowania w terapii przeciwnowotworowej – trombocytopenia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Thrombocytopenia)
FACIT-Fatigue	ocena funkcjonowania w terapii w chorób przewlekłych – domena zmęczenia (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue);
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Ig	immunoglobulina
Ig anty-D	Immunoglobulina anty-D
INF-γ	interferon gamma

ISEH	Międzynarodowe Towarzystwo Hematologii Eksperymentalnej, International Society for Experimental Hematology
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. primary immune thrombocytopenia)
ITP-PAQ	kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ang. ITP - patient assessment questionnaire)
IVIg	Immunoglobulina dożylna
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowej
KIT	kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ang. Kids' immune thrombocytopenia tool)
KKS	kortykosteroidy
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.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDS	zespoły mielodysplastyczne
MEI-SF	kwestionariusz oceny jakości życia pod względem motywacji i energii – krótka wersja (ang. Motivation and Energy Inventory – Short Form)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite
p	poziom istotności statystycznej
PBAC	Pharmaceutical Benefits Scheme
PDSA	Platelet Disorder Support Association
PFS	przeżycie wolne od progresji
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRS	Przeżycie po nawrocie choroby (ang. post-recurrence survival,)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
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)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
SF-36v2	kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja (ang. Short Form-36, Version 2)
SMC	The Scottish Medicines Consortium
SMPT	Rejestr powikłań i działań niepożądanych występujących w trakcie realizacji programu oraz kwalifikacji i monitorowania leczenia świadczeniobiorcy w programie lekowym
SOC	terapia standardowa (ang. standard of care)
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	trombopoetyna
TPO-R	antagonista receptora trombopoetyny
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL / URPLWMiPB	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 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
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.

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	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
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	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
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	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
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	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	79
14.	Źródła.....	80
15.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 16.05.2019 r.
PLR.4600.4561.2018.17.MN,
PLR.4600.4563.2018.17.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994;
 - Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139
- Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (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:

[REDAKTOWANE]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDAKTOWANE]

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

Amgen Europe B.V.,
Minerwum 7061, 4817 ZK Breda
Holandia

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o., Villa Metro Business House
ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2019 r, znak PLR.4600.4561.2018.17.MN, PLR.4600.4563.2018.17.MN (data wpływu do AOTMiT 16.05.2019 r.), 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 produktu leczniczego:

- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994;
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139

w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (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 7.06.2019 r., znak OT.4331.21.2019.KMu.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.09.2019 pismem znak AOTM-19/2019 z dnia 12.09.2019.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r.
- ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r.
- ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r.
- ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r.
- ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Warszawa, 20.09.2019 r.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994; Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139 										
Kod ATC	B02BX04 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne)										
Substancja czynna	romiplostym										
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”										
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.</p> <p>Nplate powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><u>Dawka początkowa</u></p> <p>Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg /kg m.c., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.</p> <p><u>Obliczenie dawki</u></p> <p>Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu.</p> <p>Tabela 2. Zasady obliczania indywidualnej dawki i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi</p> <table border="1"> <tr> <td>Dawka indywidualna dla pacjenta (µg)</td> <td>Dawka indywidualna dla pacjenta (µg) = masa ciała (kg) x dawka w µg /kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. <ul style="list-style-type: none"> U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. </td> </tr> <tr> <td>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 µg</td> <td>Rozpuścić liofilizowany produkt w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 µg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (µg)/500 µg /ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</td> </tr> <tr> <td>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 µg</td> <td>Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 µg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (µg)/125 µg /ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</td> </tr> </table> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg /kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą ≥ 50 x 10⁹/l. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek ≥ 50 x 10⁹/l utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg /kg mc.</p> <p>Tabela 3. Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba płytek krwi (x 10⁹/l)</th> <th>Działanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50</td> <td>Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg m.c.</td> </tr> </tbody> </table>	Dawka indywidualna dla pacjenta (µg)	Dawka indywidualna dla pacjenta (µg) = masa ciała (kg) x dawka w µg /kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. <ul style="list-style-type: none"> U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. 	Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 µg	Rozpuścić liofilizowany produkt w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 µg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (µg)/500 µg /ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).	Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 µg	Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 µg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (µg)/125 µg /ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).	Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /l)	Działanie	< 50	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg m.c.
Dawka indywidualna dla pacjenta (µg)	Dawka indywidualna dla pacjenta (µg) = masa ciała (kg) x dawka w µg /kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. <ul style="list-style-type: none"> U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. 										
Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 µg	Rozpuścić liofilizowany produkt w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 µg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (µg)/500 µg /ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).										
Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 µg	Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 µg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (µg)/125 µg /ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).										
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /l)	Działanie										
< 50	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg m.c.										

	> 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg m.c.
	> 250	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10 ⁹ /l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg m.c.
<p>Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości 50 x 10⁹/l. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę (200 x 10⁹/l) lub przerywa leczenie (400 x 10⁹/l) według oceny lekarza.</p> <p>Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn.</p> <p><u>Przerwanie stosowania produktu leczniczego</u></p> <p>Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 µg/kg m.c. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego 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. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.</p>		
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.</p> <p>Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.</p>	

Oprócz wnioskowanych prezentacji, lek Nplate dostępny jest również w postaci:

- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 4 fiole. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 05909990767007;
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiole. proszku, kod EAN 05909990693870;
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 4 fiole. proszku, kod EAN 05909990766970;
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 1 fiole. proszku, kod EAN 05909990693887;
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 4 fiole. proszku, kod EAN 05909990766987;
- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 1 fiole. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 05909990767021;
- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 4 fiole. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 05909990767038.

Źródło: ChPL Nplate, strona URPL

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4.02.2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Nplate jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Status leku sierocego	Tak - w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Nplate

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Nplate (romiplostym) był już przedmiotem oceny w Agencji.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 398/2017 z dnia 11.12.2017 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD-10: D69.3), u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Lek ten, będący antagonistą receptora trombopoetyny (TRO_R), zwiększa wprawdzie liczbę płytek krwi i zmniejsza liczbę krwawień, w tym ciężkich krwawień, lecz nie przekłada się to na liczbę zgonów. W odległej obserwacji sięgającej 4 lat nie obserwowano znaczących działań niepożądanych związanych z samą terapią, ani z przebiegiem choroby podstawowej. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest akceptowalna. Dodatkowe wydatki związane z refundacją antagonistów TRO_R – romiplostymu i eltrombopagu, są w znacznej mierze równoważone oszczędnościami w zakresie finansowania mniej skutecznych immunoglobulin i rytuksymabu oraz kosztami leczenia ciężkich krwawień. U większości chorych leku nie można odstawić, tak więc wydatki będą się kumulować. U chorych po splenektomii jest to terapia trzeciego rzutu i nie ma dla niej alternatywy. Rada rekomendowała uprzednio finansowanie w ramach RDTL innego leku antagonisty TRO_R eltrombopagu. Wskazania do stosowania obydwu leków i ich skuteczność wydaje się bardzo zbliżone. Wytyczne traktują oba leki jako równoważne. W ramach RDTL powinien być stosowany tańszy z obydwu leków.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 245/2014 z dnia 18.08.2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 ampu.-stryk. + 1 łącznik fiol. + 1 igła + 1 strzyk. + 4 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki niewielej liczby badań klinicznych z randomizacją wskazują, że stosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów z małopłytkością pierwotną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem, długotrwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej a także liczby tygodni z odpowiedzią płytkową. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku placebo. Romiplostym we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w światowej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje krajowych i międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych. Wprowadzenie terapii romiplostymem, będzie wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, jednakże dodatkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona przez AOTM, wskazuje na niepewność w tym zakresie, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek i zużywaniu większej liczby opakowań leku. W związku z tym, Rada proponuje wprowadzenie mechanizmu zabezpieczającego przed wzrostem wydatków budżetowych.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2012 z dnia 15.10.2012 r.	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990767021) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie warunkując włączenia do programu wykonania splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii np. na drodze</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>laparoskopowej. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 z dnia 15.10.2012 r.</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie warunkując włączenia do programu wykonania splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkowością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii np. na drodze laparoskopowej. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 16/2017 z dnia 15.12.2017 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD10: D69.3).</p> <p>W odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych autorzy najnowszego przeglądu systematycznego Cines 2017 wskazują, że romiplostym wykazał: korzystny profil bezpieczeństwa (bez względu na przebieg zabiegu splenektomii lub jej brak przed leczeniem romiplostymem), skuteczność w ramach utrzymania liczby płytek krwi w docelowym zakresie w obu grupach (po i bez splenektomii). Dodatkowo romiplostym nie zwiększa ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo i standardowej opieki.</p> <p>W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do powyżej wymienionego przeglądu) porównujących romiplostym z placebo wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych: trwała odpowiedź płytkowa, ogólna odpowiedź płytkowa, wymóg doraźnego leczenia ratunkowe, trwała odpowiedź i stała dawka, ogólna częstość zastosowania splenektomii, ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, częstość występowania objawów krwawienia.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 195/2014 z dnia 18.08.2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate, (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.- strz., EAN 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Wyniki jedyne zidentyfikowanego badania RCT (porównującego romiplostym z placebo) wskazują, że stosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów z małopłytkowością pierwotną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do placebo w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem, długotrwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej, a także liczby tygodni z odpowiedzią płytkową. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo.</p> <p>Wprowadzenie terapii romiplostymem, będzie wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, jednakże dodatkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona przez AOTM, wskazuje na niepewność w tym zakresie, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek i zużywaniu większej liczby opakowań leku. Równocześnie, w związku z niepewnością w zakresie obciążeń dla budżetu po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii, zasadnym jest zastosowanie mechanizmu zabezpieczającego przed wzrostem wydatków budżetowych, np. w postaci instrumentu podziału ryzyka. Prezes Agencji popiera propozycję Rady odnośnie wprowadzenia następujących uściśleń w programie lekowym: określenie progowej liczby płytek, świadczącej o nieskuteczności splenektomii, zawarcia informacji dotyczących stosowania leczenia w ciąży i podczas karmienia piersią, określenie sposobu stosowania leczenia u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek oraz u pacjentów powyżej 60 roku życia z objawami układowymi, jak również bardziej dokładne monitorowanie leczenia, np. monitorowanie funkcji wątroby. Romiplostym we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w światowej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje krajowych i międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 84/2012 z dnia 15.10.2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. Kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10 D69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa terapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04 – zmodyfikowany program lekowy (II)).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii.</p> <p>Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombopagu poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększają niepewność ostatecznego wnioskowania.</p> <p>Prezes również przychylił się do stanowiska Rady, iż oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 83/2012 z dnia 15.10.2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii.</p> <p>Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombopagu poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększają niepewność ostatecznego wnioskowania.</p> <p>Prezes również przychylił się do stanowiska Rady, iż oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994: [redacted] • Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139: [redacted]
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>program lekowy</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>bezpłatny</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>nowa grupa limitowa</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. wiek \geq 18 lat; 2. rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3. nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/μl i objawami skazy krwotocznej; 4. niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. <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 pełnoletność, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego – pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>Leczenie w ramach programu lekowego może zostać czasowo przerwane, zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wznowienie leczenia nie będzie wymagało ponownej kwalifikacji.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. nadwrażliwość na romiplostym, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>Escherichia coli</i>; 2. zaburzenia czynności wątroby (wynik \geq 7 w skali Child-Pugh); 3. ciąża; 4. karmienie piersią; 5. brak odpowiedzi na leczenie, pomimo stosowania leku w maksymalnej dawce (10 μg/kg m.c.) przez okres kolejnych 4 tygodni leczenia.
Dawkowanie romiplostymu	<ol style="list-style-type: none"> 1. romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne; 2. początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 μg/kg m.c., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia; 3. następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego – zgodnie z zasadami ustalonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji do leczenia romiplostymem	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. ocena czynności wątroby (bilirubina całkowita, czas protrombinowy lub INR, stężenie albumin we krwi); 3. biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja (wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego) – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami; 4. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym

Monitorowanie leczenia z zastosowaniem romiplostymu	Oznaczenie morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> 1. co tydzień, aż do czasu uzyskania stabilnej liczby płytek ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez przynajmniej 4 tygodnie); 2. po uzyskaniu powyższej odpowiedzi, oznaczanie morfologii krwi z rozmazem krwi, co 1 miesiąc; 3. w przypadku pojawienia się innych niż małopłytkowość, istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi z rozmazem – trepanobiopsja szp ku kostnego wraz z oceną włóknienia retikuliny; 4. w razie czasowej przerwy w podawaniu leku – oznaczanie morfologii krwi z rozmazem 1 w tygodniu przez okres 4 tygodni.
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

W przedłożonych przez wnioskodawcę analizach uwzględniono [redacted]

W analizie klinicznej uwzględniono wyniki z badań klinicznych dla populacji pacjentów po splenektomii, jednak nie były one dostępne dla wszystkich punktów końcowych. W związku z powyższym część wniosku jest przeprowadzona w oparciu o wyniki dla populacji ogólnej pacjentów (z i bez splenektomii). 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.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. immune/idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytą chorobą immunologiczną, charakteryzującą się izolowanym obniżeniem liczby płytek krwi obwodowej do wartości poniżej $100\ 000/\mu\text{l}$, bez 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. [Szczeklik 2018, Zawilska 2011]

Klasyfikacja

Podział ITP ze względu na przyczynę:

- pierwotna (liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ przy braku chorób i innych czynników mogących mieć związek z trombocytopenią),
- wtórna (małopłytkowość w przebiegu chorób).

Podział pierwotnej ITP ze względu na czas trwania:

- nowo rozpoznana (ndITP): do 3 miesięcy,
- przetrwała (pITP): powyżej 3 miesięcy, do 12 miesięcy,
- przewlekła (clITP): powyżej 12 miesięcy.

[Jackowska 2016]

Epidemiologia

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3-3,5/100 000, a chorobowość na 9,5-12/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet. [Szczeklik 2018]

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 patogenez

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 platekowej 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 platekowym 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 platekowe i zwiększać ich immunogenność. Opłaszczane 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 przeciwplatekowych 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 \geq 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 przeciwplatekowych nie jest zalecane do rutynowej diagnostyki, gdyż nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych na ITP. Oznaczanie

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 ciążyowy 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 $>50\ \text{tys./mm}^3$ 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

Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ – pacjenci dorośli

Rok	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa), którzy mieli przeprowadzony zabieg splenektomii (ICD-9: 41.5)	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa), którzy nie mieli przeprowadzonego zabiegu splenektomii (ICD-9: 41.5)	Liczba dorosłych pacjentów leczonych eltrombopagiem w ramach programu lekowego: B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”
2016	39	3841	-
2017	47	4104	-
2018	51	3881	62

W powyższych oszacowaniach ze względu na brak dostępu do danych, nie uwzględniono bazy danych SMPT.

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinie.

Tabela 9. Liczebność populacji na podstawie ekspertów ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Prof. zw. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Dorośli chorzy na pierwotną małopłytkowość immunologiczną po nieskutecznej splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)	
Obecna liczba chorych w Polsce	~6000 (dane szacunkowe)
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	~1000 (dane szacunkowe)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Poniżej 100 w pierwszym roku
Obecna liczba chorych w Polsce	Poniżej 100 w pierwszym roku
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	Poniżej 100
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Poniżej 100

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- G.I.N Database <https://www.g-i-n.net/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>
- 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/>;
- 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/>

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając słów: "thrombocytopenia", "european", "international", "world", "guideline", "management", "recommendation", "consensus" lub "małopłytkowość", "europejskie", "międzynarodowe", "wytyczne", "zalecenia", "rekomendacje", "konsensus".

Wyszukiwanie przeprowadzono 02.08.2019 r., w jego wyniku odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia pacjentów z ITP.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTHiT 2010 (Polska)</p>	<p><u>II linia leczenia chorych z ITP</u></p> <p>Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-R) mają udowodnioną skuteczność zarówno u pacjentów poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną (A, Ib). Utrzymująca się odpowiedź na agonistów TPO-R umożliwia redukcję dawki albo odstawienie innych leków stosowanych w terapii. Przerwanie leczenia prowadzi w większości przypadków do nawrotu ITP.</p> <p>Jak wykazują dowody oparte na analizie licznych, niekontrolowanych badaniach rytuksymab wykazuje skuteczność u ponad połowy chorych z nawrotem ITP lub w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie (B, IIa).</p> <p>W przypadku braku skuteczności innych metod leczenia zaleca się stosowanie leków immuno-supresyjnych, takich jak: mykofenolan mofetylu, cyklofosamid, azatiopryny.</p> <p>Danazol oraz dapson jest wskazany u pacjentów w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii (B, IIa/IIb).</p> <p>Zastosowanie cyklosporyny w monoterapii lub w terapii skojarzonej z prednizonem powoduje wzrost liczby płytek krwi. Objawy niepożądane mogą ograniczyć jej zastosowanie u części chorych (B).</p> <p><u>Leczenie chorych z ITP opornym na leczenie I i II linii</u></p> <p>Agoniści TPO-R (romiplostym oraz eltrombopag) mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub opornej chorobie niereagującej na inne, liczne metody leczenia (A, Ib).</p> <p>Inne metody stosowane jako ostatnia linia leczenia obejmują wielolekową chemioterapię, Campath-1H i przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. Toksyczność ww. metod leczenia może być duża, a dowody na ich skuteczność są ograniczone.</p> <p><i>W wytycznej nie wskazano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</i></p>
<p>IC 2010 (Świat)</p>	<p><u>II linia leczenia chorych z ITP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • agoniści TPO-R: romiplostym i eltrombopag stosowane zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii (A Ib), • rytuksymab zalecany u pacjentów z nawrotową/oporną chorobą (B, IIa), • leki immunosupresyjne, takie jak: mykofenolan mofetylu, cyklofosamid, azatiopryna mogą być stosowane u pacjentów po niepowodzeniu innych terapii. Danazol i dapson (leki zmniejszające dawki kortykosteroidów) mogą być użyteczne u starszych osób i z przeciwwskazaniem do splenektomii (B, IIa/IIb), • cyklosporyna A w monoterapii lub skojarzeniu z prednizonem; działania niepożądane mogą ograniczać jej użycie (np. u osób starszych i z niewydolnością nerek) (B, IIa/IIb), • alkaloidy Vinca, • splenektomia. <p><u>Opcje leczenia dla chorych z ITP po niepowodzeniu I i II linii leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • agoniści TPO-R: romiplostym i eltrombopag wykazują dobrą odpowiedź zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii, w tym w nawrotowej/opornej chorobie, nieodpowiadającej na liczne, inne terapie (A, Ib), • inne terapie, w tym: Campath-1, skojarzenie terapii stosowanych w I i II linii, chemioterapia wielolekowa, przeszczepienie komórek krwiotwórczych (B, IIb). <p><i>Poziom zaleceń: A – rekomendacja wymagająca badania RCT o dobrej jakości, spójnego ze specyficznym zaleceniem, B – rekomendacja wymagająca dobrze przeprowadzonych badań klinicznych (ale nie RCT), C – rekomendacja wymagająca raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych władz (wskazuje brak bezpośrednich klinicznych badań dobrej jakości, możliwych do zastosowania).</i></p>

	<p><i>Poziom dowodów: Ia – dowody oparte na metaanalizie badań RCT, Ib – dowody uzyskane z ≥ 1 badania RCT, IIa – dowody uzyskane z ≥ 1 dobrze zaprojektowane badania kontrolowanego bez randomizacji, IIb – dowody uzyskane z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania opisowego (porównawczego, skorelowanego i przypadku), IV – dowody z raportów komitetu ekspertów lub opinii i/lub doświadczeń klinicznych szanowanych władz.</i></p>
AMB 2018 (Brazylia)	<p>Zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z pierwotną ITP, którzy nie odpowiedzieli na leczenie I linii może spowodować osiągnięcie całkowitej lub częściowej odpowiedzi w umiarkowanym czasie.</p> <p>Zastosowanie dapsonu, azatiopryny, immunoglobuliny G, cyklosporyny A, danazolu, winkrystyny lub mykofenolanu mofetylu u dorosłych pacjentów z ITP wykazuje trwałą odpowiedź w niektórych przypadkach, ale ze różną skutecznością.</p> <p>Zastosowanie agonistów TPO-R (eltrombopagu lub romiplostymu) w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP jako II linii leczenia, powoduje redukcję krwawienia, zmniejszenie potrzeby leczenia awaryjnego oraz wzrost liczby płytek krwi z podtrzymaniem ograniczenia do okresu, w którym można ich użyć.</p> <p>U dorosłych chorych z ciężką, przewlekłą i oporną na leczenie ITP zarezerwowane jest leczenie kombinacją leków immunosupresyjnych.</p> <p>Mimo, że allogeniczny lub autologiczny przeszczep szpiku kostnego był przeprowadzony jako opcja terapeutyczna w cytopeniach autoimmunologicznych, nie zbadano jego zastosowania w określonych populacjach z opornym ITP, by móc określić jakiegokolwiek zalecenia.</p> <p><i>Rekomendacje przygotowano na podstawie przeglądu systematycznego wg EBM.</i></p>
BHS 2013 (Belgia)	<p>Pacjenci nowozdiagnozowani lub z nawrotem po długim okresie bez leczenia, mogą mieć zastosowaną terapię kortykosteroidami z lub bez IVlg.</p> <p>Leczenie agonistami TPO-R jest zalecane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem po splenektomii, lub niekwalifikujących się do splenektomii, niezależnie od trwania ITP.</p> <p>Potencjalnymi opcjami leczenia, w szczególności u pacjentów opornych na leczenie agonistami TPO-R są: rytuksymab, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu i winkrystyna/winblastyna.</p> <p><i>W wytycznej nie podano informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>
ASH 2011 (USA)	<p>W leczeniu pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na lub mieli nawrót po wstępnej terapii kortykosteroidami zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • splenektomię u osób z niepowodzeniem po kortykosteroidach (stopień 1B), • TPO-R u osób z ryzykiem krwawień, którzy mieli nawrót po splenektomii lub z przeciwwskazaniem do splenektomii oraz którzy mieli niepowodzenie co najmniej 1 innej terapii (stopień 1B). <p>W leczeniu pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na lub mieli nawrót po wstępnej terapii kortykosteroidami sugeruje się rozważenie zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TPO-R u osób z ryzykiem krwawień, którzy mieli niepowodzenie co najmniej 1 linii leczenia, takiej jak: kortykosteroidy lub IVlg oraz którzy nie mieli splenektomii (stopień 2C), • rytuksymab u osób z ryzykiem krwawień, którzy mieli niepowodzenie co najmniej 1 linii leczenia, takiej jak kortykosteroidy, IVlg lub splenektomia (stopień 2C). <p><i>Poziom zaleceń: 1B – rekomendacje (silne) zalecane, 2C – rekomendacje (słabe) sugerowane,</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych określono w oparciu o klasyfikację GRADE.</i></p>

DGHO/ÖGHO/ SGH/GPOH/D GTI2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)	<p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie jest ustalony próg liczby płytek krwi, poniżej którego należy rozpocząć leczenie II linii lub powyżej którego nie należy stosować terapii. Taką decyzję należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3). • U pacjentów bez lub z minimalnym krwawieniem (WHO 0-I) zaleca się leczenie II linii po niepowodzeniu wcześniejszej terapii linii I. Możliwe jest również zastosowanie strategii „obserwuj i czekaj”. Jeśli pacjent zgodzi się na ww. strategię, realizacja jej nie jest niewłaściwa lub uznana za błąd medyczny, nawet jeśli nastąpi obniżenie liczby płytek krwi. Jednak większość pacjentów bez skłonności lub z małą skłonnością do krwawień, z uwagi na ryzyko wystąpienia krwawienia w przyszłości, wybierze terapię II linii. • Leczenie II linii może być oferowane pacjentom z umiarkowanym krwawieniem (WHO II), z powodu indywidualnego obciążenia objawami z powodu krwawienia. Jednak w przypadku tych pacjentów, strategia „obserwuj i czekaj” również nie jest traktowana, jako nieodpowiednia. • Pacjenci z ciężkimi krwawieniami (WHO III,IV) niezależnie od liczby płytek krwi, zawsze wymagają leczenia. W tym przypadku zaleca się hospitalizację. • Oferuje się stosowanie agonistów TPO-R w leczeniu II linii (poziom zaleceń: A, poziom dowodów: 2). • U wszystkich pacjentów z uporczywą lub przewlekłą małopłytkowością i ciężkimi krwawieniami (WHO III, IV), u których nie ma odpowiedzi lub jest ona niewystarczająca na wszelkie inne metody leczenia wskazana jest splenektomia. Nie istnieją przekonujące zalecenia do splenektomii w przypadku pacjentów z przewlekłą, oporną na leczenie ITP, u których nie występuje krwawienie łagodne lub umiarkowane (WHO 0,I,II). Nie należy wykonywać splenektomii przed 12 miesiącem. Pacjent nie powinien poczuwać się do poddania się splenektomii z powodów ekonomicznych (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3). <p><u>III linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu III linii może być zastosowany rytuksymab, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami oraz agonistami TPO-R (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodów:2). • Tradycyjne leczenie ITP lekami zarejestrowanymi (azatiopryna, cyklofosfamid, alkaloidy Vinca) lub off-label (cyklosporyna, danazol, dapson, hydrochlorochina, mykofenolan mofetylu) należy stosować tylko w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami, agonistami TPO-R i rytuksymabu (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3). <p>Pacjentom z wieloopornym ITP oferuje się terapię skojarzoną, np. rytuksymab z kortykosteroidami i agonistami TPO-R.</p> <p><i>Poziom zaleceń: A – silna rekomendacja (trzeba), B – rekomendacja „powinno się”, 0 – rekomendacja otwarta „można”, EC (konsensus ekspertów) – nie ma wystarczających danych (jednakże należy wydać zlecenie, które zdaniem większości zaangażowanych ekspertów jest najbliższe dobrej praktyce klinicznej).</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych określono na podstawie Oxford Centre of Evidence-Based Medicine.</i></p>
--	--

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych agoniści receptora trombopoetyny: romiplostym lub eltrombopag są zalecane, m.in. u pacjentów z II lub III linii leczenia ITP po splenektomii. Innymi, najczęściej zalecanymi lekami stosowanymi w przypadku oporności na inne sposoby leczenia są: rytuksymab, leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid oraz azatiopryna), danazol, dapson, cyklosporyna, alkaloidy Vinca. W ramach ostatniej linii leczenia zwrócono uwagę na możliwość zastosowania: wielolekowej chemioterapii, terapii skojarzonej wcześniej stosowanymi lekami w ramach I i II linii, Campath-1H czy przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. zw. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Aktualnie stosowane	eltrombopag; azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu; rytuksymab;
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	eltrombopag;
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Rokowanie u dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną po splenektomii, [redacted] jest bardzo złe, zagrażają im ciężkie powikłania krwotoczne m.in. zgon z powodu krwotoku wewnętrznego, choroba w znaczący sposób pogarsza także ich jakość życia. Dotychczas stosowane leczenie tych pacjentów jest trudne, zagrażające groźnymi powikłaniami, kosztowne i mało skuteczne.

3.5. Refundowane technologie medyczne

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

- w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”: eltrombopag;
- w ramach refundacji aptecznej: azatiopryna, danazol, cyklofosfamid, cyklosporyna, kortykosteroidy (prednison, metyloprednizolon);
- w ramach chemioterapii: winkrystyna.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Eltrombopag	Pacjenci po niepowodzeniu splenektomii „Ponieważ rozważana populacja docelowa dla ROM obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) w niniejszej analizie, należy uwzględnić jako komparatory dla ROM jedynie leki stosowane po niepowodzeniu tych terapii. Jak wspomniano powyżej, analiza polskich i zagranicznych wytycznych wskazuje, że we wskazanej populacji komparatorem dla romiplostymu powinien być eltrombopag. Lek ten należy do tej samej klasy co wnioskowana interwencja oraz zalecany jest w tej samej linii leczenia co ROM. Ponadto zgodnie z treścią Obwieszczenia MZ w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), eltrombopag jest obecnie refundowany w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (Załącznik B.97.). Wybór eltrombopagu jako komparatora dla romiplostymu stosowanego we wnioskowanej populacji jest zatem zgodny z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.”	Wybór zasadny Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wnioskowanym i aktualnie obowiązującym programem lekowym kryteria wyłączenia dla substancji czynnej eltrombopag obejmują „zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 ”, a kryteria wyłączenia dla substancji czynnej romiplostym: „zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh)”. W związku z czym, istnieje grupa pacjentów z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6, którzy nie mogą być leczeni eltrombopagiem. Podgrupy tych pacjentów nie uwzględniono w kryteriach selekcji badań pierwotnych, ani nie wskazano dla niej żadnego komparatora. [redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Wybór zasadny</p>
-------------------	-------------------	----------------------

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

Zgodnie z AKL wnioskodawcy „celem analizy klinicznej dla leku Nplate (ROM, romiplostym) stosowanego w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną; ITP, ang. *immune thrombocytopenic purpura*), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.”

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po wykonanej splenektomii u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) – populacja A.</p> <p>Komentarz: Do analizy włączano jedynie badania, w których wyszczególniono wyniki dla chorych po splenektomii.”</p> <p>„Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)</p> <p>Komentarz:</p>	„Niezgoda z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.”	Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada populacji wnioskowanej.
Interwencja	„Zgodnie z treścią proponowanego Programu lekowego i ChPL Nplate: romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie	„Inna niż wymieniona.”	Brak uwag.

Interwencja	<p>podskórne. Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała chorego na początku leczenia. Następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi (u chorych dorosłych i dzieci) oraz zmiany masy ciała (jedynie w populacji pediatrycznej) – zgodnie z zasadami ustalonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.”</p>		
Komparatory	<p>„Populacja A Eltrombopag Dawkowanie: U dorosłych zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.”</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>„W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolną interwencją kontrolną, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.”</p> <p>„Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.”</p>	„Inna niż wymieniona.”	<p>Populacja A - brak uwag;</p> <p>[Redacted]</p> <p>Agencja uznaje powyższe uzasadnienia dla nieuwzględnienia winkrystyny jako komparatora za zasadne.</p>
Punkty końcowe	<p>„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • częstość występowania odpowiedzi na leczenie; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • zmniejszenie krwawień; • zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego; • konieczność zastosowania leczenia ratunkowego; • profil bezpieczeństwa.” 	„Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.”	Brak uwag.

Typ badań	„Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)” „Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)” „Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)”* Komentarz: w przypadku odnalezienia dużej liczby badań jednoramiennych dla badanej interwencji w populacji docelowej, w analizie uwzględnione będą jedynie badania przedstawiające dane dla możliwie największej liczby chorych.”**	„Badania wtórne, opisy przypadków.”	Brak uwag.
Inne kryteria	„Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne. Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki dla kluczowych punktów końcowych dla chorych z populacji docelowej z publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.”*** „Publikacje w językach: polskim i angielskim”	„Publikacje niezgodne z założonymi.” „Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.”	Brak uwag.

* „Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora”;

** „W wyniku przeprowadzonego przeglądu w populacji chorych dorosłych (populacja A), do analizy włączono ostatecznie badania jednoramienne w których uczestniczyło N>100 chorych, aby przedstawić dane dla możliwie największej liczby chorych”

*** „Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: jakość życia, częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zmniejszenie krwawień, zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego, konieczność zastosowania leczenia ratunkowego i profil bezpieczeństwa”

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach danych Medline (przez Pubmed), Embase (przez OVID) oraz Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano również zasoby: *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register).

„W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).”
W strategii zastosowano deskryptory dot. tytułów, abstraktu, słów kluczowych i nazwy handlowe

Szczegółowe strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 7.2 AKL wnioskodawcy.

W trakcie wyszukiwania „nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego (...) umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii ROM z refundowanym w Polsce komparatorem, którym jest eltrombopag.”

„Aby umożliwić wykonanie pełnej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem ELT, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii ROM vs ELT.” Szczegółowe kryteria włączenia oraz strategie wyszukiwania dla tego wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.5 i 7.2 AKL wnioskodawcy.

Jako datę wyszukiwania podano 16 października 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie zastosowanych haseł wyszukiwania, użycia operatorów logicznych, uwzględnionych baz danych oraz innych

źródeł danych. Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. W trakcie weryfikacji strategii wyszukiwania nie wykryto w nich błędów.

„Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.”

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez OVID) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4 czerwca 2019.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dla populacji pacjentów po splenektomii (populacja A z tabeli 13 AWA):
 - dla ROM: 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Kuter 2008* (ROM vs PLC); 1 retrospektywne, obserwacyjne badanie *Mazza 2016* (ROM vs ELT); 2 jednoramienne, eksperymentalne badania *Janssens 2015* i *Bussel 2009*; 1 jednoramienne, obserwacyjne badanie *Steurer 2017* oraz publikacje *Rodeghiero 2013* (wraz z aktualizacjami *Cines 2015* i *Cines 2017*) „w której przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ROM u chorych na ITP na podstawie zbiorczego zestawienia wyników 13 badań klinicznych”;
 - dla ELT (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego): 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Cheng 2011* (ELT vs PLC);

Dodatkowo, w celu przeprowadzenia rozszerzonej analizy bezpieczeństwa, w AKL wnioskodawcy uwzględniono również: 4 publikacje EMA, 1 wpis w bazie ADRReports, 1 wpis w bazie WHO UMC, 1 publikację FDA, 2 doniesienia URPLWMIpB.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań dwuramiennych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ROM vs PLC			
<i>Kuter 2008</i> <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc. Thousand Oaks	Prospektywne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie 2 grup równoległych, kontrolowane placebo; 35 ośrodków (Francja, Hiszpania, Holandia, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, Wielka Brytania); Randomizacja 2:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS); Badanie podwójnie zaślepienie; Hipoteza badawcza: <i>superiority</i> ; Okres leczenia: 24 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 lat; - ITP, gdzie liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9/L$ (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała $35 \times 10^9/L$); - brak choroby nowotworowej oraz chorób związanych z zaburzeniami szpiku kostnego; - stężenie kreatyniny $\leq 176,8 \mu\text{mol/l}$, stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oraz hemoglobiny $\geq 90 \text{ g/L}$; - pacjenci w wieku > 60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP;	<u>Pierwszorzędowy:</u> Długotrwała odpowiedź płytkowa; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - jakość życia; - leczenie wspomagające i ratunkowe; - profil bezpieczeństwa.

	<p>Interwencje:</p> <p>ROM (romiplostym) w dawce początkowej 1µg/kg masy ciała/tydzień;</p> <p>vs.</p> <p>PLC (placebo) w dawce początkowej 1µg/kg masy ciała;</p> <p>By uzyskać założoną liczbę płytek krwi ($50 \times 10^9/l$ - $200 \times 10^9/l$), dawka mogła być zwiększana na podstawie następującego algorytmu: 2µg co tydzień, jeśli liczba płytek krwi $\leq 10 \times 10^9/l$ oraz 2µg co każde 2 tygodnie, jeśli $> 11 \times 10^9/l$. Kiedy liczba płytek krwi wzrastała do poziomu $50 \times 10^9/l$, wdrażano dawkowanie stabilizujące.</p> <p>Maksymalna dawka to 15µg/kg/tydzień.</p>	<p>- dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (KKS, AZA, DAN), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków;</p> <p>- ukończenie innych terapii ITP (IVIg, Anty-D – 2 tyg., AV – 8 tyg., RTX – 14 tyg., inne – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie określono;</p> <p><u>Liczba pacjentów (po splenektomii)</u> Liczebność grup (ITT/PP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 63/59; • ROM – n = 42/40; • PLC – n = 21/19; 	
ROM vs ELT			
<p>Mazza 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<p>Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe;</p> <p>6 ośrodków - apulijska sieć hematologiczna, sieć włoskich, regionalnych ośrodków referencyjnych dla dorosłych chorych na ITP;</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>;</p> <p>Okres obserwacji: 260 tygodni (5 lat);</p> <p>Interwencje:</p> <p>Dawka początkowa ROM: 1µg/kg/tydzień s.c.</p> <p>Następnie, dawkę dostosowywano na podstawie liczby płytek krwi lub tolerancji leku przez chorego. Dawka maksymalna wynosiła 10 µg/kg/tydzień. Po przekroczeniu dawki 750 µg/kg/tydzień, lek podawano w dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu. Zmiana schematu dawkowania miała na celu uniknięcie gwałtownego wzrostu liczby płytek krwi u chorych odpowiadających na leczenie.</p> <p>Dawka początkowa ELT :50 mg/dzień p.o.</p> <p>Dawkowanie dostosowywano do maksymalnie 75 mg/dzień lub do 25 mg/dzień, w zależności od uzyskanej liczby płytek krwi oraz tolerancji terapii przez chorego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dorośli chorzy na ITP;</p> <p>- chorzy leczeni agonistami receptora TPO (ROM lub ELT) w jednym z ośrodków badawczych;</p> <p>- brak możliwości utrzymania stabilnej liczby płytek krwi $>30 \times 10^9/l$ pomimo terapii co najmniej 2 lekami, w przypadku chorych, u których nie wykonano splenektomii lub pomimo wykonanej splenektomii;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- choroba klonalna lub dysplazja szp ku kostnego;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 124; • ROM – n = 55; • PLC – n = 69; <p>Wcześniejszą splenektomię wykonano u 11 (20,0%) pacjentów z grupy ROM oraz u 7 (10,1%) pacjentów z grupy ELT;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie – ocena po 260 tyg.</p>
ELT vs PLC			
<p>RAISE</p> <p>(Cheng 2011)</p> <p><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></p> <p>Okres leczenia: 26 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 4 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>- ELT: doustnie 50 mg/dobę jeśli liczba płytek krwi 200-400 tys./mm³, następowała redukcja dawki</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥ 18 lat;</p> <p>- ITP ≥ 6 mies.;</p> <p>- ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP.;</p> <p>- liczba płytek krwi $<30\ 000/mm^3$.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- HIV, HCV, HBV;</p> <p>- choroba układu krążenia, arytmia, zakrzepica lub ≥ 2 czynniki ryzyka (np. palenie papierosów, cukrzyca, hipercholesterolemia);</p> <p>w przeszłości: choroba nowotworowa, chemoterapia lub radioterapia;</p>	<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> <p>- odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako mediana liczby płytek u pacjentów z $\geq 75\%$ oznaczeniami;</p> <p>- czas trwania odpowiedzi; krwawienia;</p> <p>- jakość życia;</p>

	<p>- PLC</p> <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; <p>Wcześniejsze leczenie za pomocą immunoglobulin musiało być zakończone ≥ 1 tyg. przed rozpoczęciem badania, leczenie za pomocą rytuksymabu, cyklofosfamidu i splenektomii musiało być zakończone ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, natomiast leczenie za pomocą ROM musiało zostać zakończone na ≥ 30 dni przed rozpoczęciem badania.</p>	<p>- terapia ELT w przeszłości.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: n = 135 - PLC: n = 62 <p><u>Liczba pacjentów po splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ELT: 50 (37%); - PLC: 21 (33,9%); <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% 	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie dawek/zaprzestanie dodatkowych terapii ITP stosowanych w baseline; - zmniejszenie zapotrzebowania na terapie ratunkowe; - zdarzenia niepożądane.
--	--	---	---

Opis badań jednoramiennych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy

Populacja pacjentów po splenektomii (populacja A z tabeli 13. AWA)

Janssens 2015

Jednoramienne, otwarte badanie eksperymentalne sponsorowane przez Amgen Inc. oraz Amgen (Europe) GmbH. Okres obserwacji do 208 tyg. Do badania włączano dorosłych pacjentów z ITP, którzy byli wcześniej leczeni (pierwotny protokół zakładał ≥ 3 terapie, cztery kolejne poprawki protokołów włączały chorych z ≥ 1 wcześniejszą terapią) i mieli niską liczbę płytek krwi lub występowały u nich krwawienia które nie mogły być kontrolowane konwencjonalnym leczeniem (pierwotny protokół zakładał liczbę płytek $\leq 10 \times 10^9$, cztery kolejne poprawki protokołów włączały chorych z liczbą płytek $\leq 20 \times 10^9$ i $\leq 30 \times 10^9$). N = 407;

W badaniu brało udział 208 (51,1%) pacjentów po splenektomii. Pacjenci otrzymywali ROM s.c. w dawce 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ (wg pierwotnego protokołu) lub 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$ (wg zaktualizowanego protokołu). Kolejne dawki ROM dopasowywane na podstawie liczby płytek krwi oraz z góry sprecyzowanych zasad dostosowywania dawki.

W czasie badania chorzy mogli stosować leczenie wspomagające uznane za niezbędne do zapewnienia prawidłowej opieki, za wyjątkiem środków cytotoksycznych i alkaliujących, rytuksymabu oraz innych środków o domniemanym wpływie na liczbę płytek krwi.

Terapię ratunkową dopuszczano, gdy liczba płytek krwi spadła $< 10 \times 10^9/\text{l}$, wystąpiło krwawienie lub skaza krwotoczna, a także z wskazań medycznych. Jako leczenie ratunkowe dopuszczano IgIV, transfuzję płytek krwi, Ig anty-D, steroidy, danazol, azatioprynę, cyklofosfamid i winkrystynę oraz wzrost dawki i częstości podawania terapii wspomagającej.

Busse 2009

Jednoramienne, otwarte badanie eksperymentalne częściowo sponsorowane przez Amgen, z udziałem pacjentów z badań *Busse 2006*, *Newland 2006* i *Kuter 2008*. Średni czas leczenia wyniósł 68,5 tyg. (SD: 39,4 tyg.; zakres od 1 do 156 tyg.). W badaniu wzięli udział pacjenci, którzy ukończyli udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym ROM w leczeniu ITP, bez względu na to, czy byli leczeni ROM czy przyjmowali PLC. Do wcześniejszych badań kwalifikowano dorosłych pacjentów, z trombocytopenią w przebiegu ITP, z lub bez splenektomii. Po ukończeniu wcześniejszego badania chorzy mogli zostać włączeni do długookresowej jego kontynuacji, jeśli poziom płytek krwi $\leq 50 \times 10^9$. N = 143;

W badaniu brało udział 86 (60%) pacjentów po splenektomii. Pacjenci otrzymywali ROM s.c. raz w tygodniu w dawce początkowej zgodnej z otrzymywaną w poprzednim badaniu. Jeśli pacjent otrzymywał poprzednio placebo lub minęło więcej niż 24 tyg. od zakończenia wcześniejszej terapii, rozpoczynał leczenie ROM dawką początkową 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$ Dostosowanie dawki oparte było na poziomie odpowiedzi płytkowej.

Maksymalna dawka została ustalona na poziomie 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$, a następnie zredukowana do poziomu 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$ (ze względu na udowodniony w trakcie badania niski przyrost korzyści klinicznej wynikającej ze zwiększenia dawki leku powyżej tego poziomu).

Chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające (w tym leczenie ratunkowe).

Szczegółowy opis badania *Rodeghiero 2013* (wraz z aktualizacjami *Cines 2015* i *Cines 2017*) przedstawiono w AKL wnioskodawcy – rozdz. 7.5.4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych publikacji. „Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. The Newcastle-Ottawa), a badania jednoramiennie w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*). (...) Ponadto, zgodnie z wytycznymi HTA, ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook. (...) Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).”

Ocena badań RCT (*Kuter 2008* i *Cheng 2011*) zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook: „W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano także innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.”

„Badanie obserwacyjne *Mazza 2016* oceniono wg skali NOS (wersja dla badań kohortowych) na 4, 2 i 3 gwiazdki odpowiednio za dobór próby, porównywalność oraz punkty końcowe. [REDACTED]

„Jakość badań *Janssens 2015* oraz *Steurer 2017* oceniono na odpowiednio 6 i 8 z maksymalnie 8 możliwych do zdobycia punktów w skali NICE.

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

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w badaniu *Cheng 2011* trwała odpowiedź płytkowa dla ELT została oceniona w ramach analizy post-hoc, co może obniżyć wiarygodność wnioskowania na podstawie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego;
- w badaniu *Kuter 2008* większość danych odnośnie bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie. Populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane, a w publikacji *Kuter 2008* wskazano na brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi po splenektomii oraz bez splenektomii. Podejście takie jest zgodne z wytycznymi HTA, które wskazują na możliwość, a niekiedy nawet zasadność przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa w populacji szerszej niż wnioskowana – umożliwia to bowiem przedstawienie wszystkich dostępnych dowodów dot. bezpieczeństwa stosowania analizowanego leku;
- w ocenie jakości życia chorych, z powodu braku danych dotyczących liczebności grup chorych w podziale na splenektomię / brak splenektomii oraz interwencję (ROM/PLC) w publikacji *George 2009*, w celu przeprowadzenia obliczeń statystycznych przyjęto liczebność chorych we wspomnianych podgrupach zgodnie z populacją ITT przedstawioną w publikacji *Kuter 2008*. W przypadku domeny zdrowie reprodukcyjne kobiet jako N przyjęto liczbę kobiet w analizowanych podgrupach zgodnie z populacją ITT. Niemniej jednak uzyskane odsetki należy interpretować z ostrożnością;
- w populacji osób dorosłych część wyników badania *Kuter 2008*, *Cheng 2011* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono również dane pochodzące z publikacji zawierających dodatkowe wyniki do tych badań np. EMA 2008, STA 2008, GSK 2010
- w populacji osób dorosłych w badaniu *Kuter 2008* u chorych stosowano nieco odmienny schemat dostosowywania dawki ROM niż zalecany w ChPL (tj. w ramach inicjacji leczenia do czasu uzyskania liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ intensyfikacja dawki polegała na zwiększaniu dawki o $2 \mu g/kg$ m.c co 1 lub 2 tyg. zamiast o $1 \mu g/kg$ m.c.). Różnice zidentyfikowano także w odniesieniu do maksymalnej dopuszczalnej dawki ROM w ciągu tygodnia ($15 \mu g/kg$ zamiast $10 \mu g/kg$ m.c.). Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z wynikami badania *Kuter 2008*, u chorych po splenektomii średnia tygodniowa dawka ROM przez cały okres obserwacji (tj. do 24 tygodnia) wynosiła poniżej $5 \mu g/kg$ m.c. ();
- w populacji osób dorosłych w badaniu *Cheng 2011* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat rodzaju leków dozwolonych do stosowania w ramach terapii ratującej, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki;
- w badaniu *Cines 2017* część chorych otrzymała zamiast PLC terapię PLC/SOC (ang. *standard of care* – terapia standardowa). W badaniu *Mazza 2016* u niewielkiego odsetka chorych z populacji ogólnej zmieniono jednego agonistę receptora TPO na drugi. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu *Mazza 2016* wcześniejszą splenektomię wykonano jedynie u 20% chorych stosujących w badaniu ROM oraz u około 10% chorych otrzymujących ELT. Ponadto, wyniki z badania *Mazza 2016* należy traktować z ostrożnością, gdyż nie podano w nim informacji o stosowaniu się chorych do zaleceń terapeutycznych i czasie trwania terapii;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak oddzielnych wyników dla wszystkich ocenianych w badaniach RCT (*Kuter 2008* oraz *Cheng 2011*) punktów końcowych dla podgrupy pacjentów po 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].

Część danych dla ROM w populacji pacjentów po splenektomii została opublikowana w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, poster).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących romiplostym względem eltrombopagu w populacji docelowej (zarówno w przypadku osób dorosłych jak i dzieci);
- homogeniczność badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego ROM vs ELT w populacji chorych dorosłych i dzieci można ocenić na co najwyżej średnią w związku z czym wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością (...). Pomimo wskazanych różnic porównanie to zdecydowano się wykonać w celu przedstawienia dostępnych dowodów naukowych odpowiadających na pytanie określone w schemacie PICO dla niniejszej analizy;
- w populacji chorych dorosłych, u których wykonano splenektomię pośrednie porównanie skuteczności ROM względem ELT było możliwe tylko dla 2 punktów końcowych tj. częstości występowania odpowiedzi płytkowej i trwałej odpowiedzi płytkowej. Nie zidentyfikowano wspólnych punktów końcowych (z uwagi na zastosowane różne kwestionariusze pomiaru jakości życia chorych) pozwalających porównać jakość życia chorych w tej populacji, dlatego też dla tego punktu końcowego zestawiono dostępne wyniki dla obu leków oraz podjęto próbę zinterpretowania wyników dostępnych dla obu leków;
- w populacji chorych dorosłych, u których wykonano splenektomię pośrednie porównanie bezpieczeństwa ROM vs ELT było możliwe tylko dla oceny częstości występowania krwawień. Wyniki porównania pośredniego dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla populacji obejmującej łącznie chorych po splenektomii oraz bez wykonanej splenektomii;
- w przypadku wyników z włączonych do analizy badań jednoramiennych oraz danych ze zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych większość danych odnośnie bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie, niemniej jednak wyniki te przedstawiono jedynie w ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa ROM, a więc ponownie w ten sposób zaprezentowano wszystkie dostępne dane dot. bezpieczeństwa stosowania ROM;



- część wyników (oznaczonych odpowiednim komentarzem pod tabelami z wynikami) przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
- część danych uwzględnionych w raporcie z publikacji *Bussel 2015a*, *Cines 2015*, *Cines 2017*, *Gernsheimer 2010*, *GSK 2010*, *STA 2008*, *Tarantino 2016* i *Weitz 2012*, przedstawiono w ramach analizy post-hoc.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W trakcie weryfikacji AKL wnioskodawcy nie odnaleziono dodatkowych ograniczeń. Jakościowa synteza wyników została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. W analizie przeanalizowano

heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do przeglądu. Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja pacjentów po splenektomii (populacja A z tabeli 13. AWA)

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badań ROM vs PLC, badań jednoramiennych dla ROM oraz porównania pośredniego ROM vs ELT, które po weryfikacji zostały przedstawione poniżej.

„Ze względu na zastosowanie odmiennych kwestionariuszy oceny jakości życia we włączonych do analizy badaniach dla ROM i dla ELT, nie wykonano porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.” W badaniu dla porównania ROM vs PLC jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ oraz EQ-5D. Z kolei, w badaniu dla porównania ELT vs PLC zastosowano kwestionariusze SF-36v2, FACT-Th6, MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.

Porównanie bezpośrednio ROM vs PLC

Odpowiedź na leczenie i leczenie ratunkowe

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania bezpośredniego ROM vs PLC (badanie RCT), dla punktów końcowych (PK) dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz leczenia ratunkowego.

Różnice IS na korzyść ROM wykazano dla wszystkich niżej przedstawionych PK z wyjątkiem „częstości występowania redukcji dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%”, gdzie różnica była nieistotna statystycznie.

Tabela 15. Analiza skuteczności klinicznej, badanie RCT, ROM vs PLC (Kuter 2008), pacjenci po splenektomii - odpowiedzi na leczenie i leczenie ratunkowe.

Punkt końcowy	Czas	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		ROM	PLC			
Trwała odpowiedź płytkowa [^]	8 tyg.*	16/42 (38,1)	0/21 (0,0)	7,23 (2,19; 23,87)	0,38 (0,22; 0,54)	3 (2; 5)
Odpowiedź płytkowa ogółem ^{^^}	24 tyg.**	33/42 (78,6)	0/21 (0,0)	22,20 (7,84; 62,83)	0,79 (0,65; 0,92)	2 (2; 2)
Przemijająca odpowiedź płytkowa ^{^^^}	24 tyg.**	17/42 (40,5)	b/d	nd	nd	nd
Trwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM	8 tyg.*	13/42 (31,0)	0/21 (0,0)	6,42 (1,78; 23,20)	0,31 (0,16; 0,46)	4 (3; 7)
Częstość zaprzestania stosowania leczenia wspomagającego	12 tyg.	8/12 (66,7)	0/6 (0,0)	12,81 (1,88; 87,06)	0,67 (0,35; 0,99)	2 (2; 3)
Częstość występowania redukcji dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%	12 tyg.	4/12 (33,3)	1/6 (16,7)	2,50 (0,21; 29,25)	0,17 (-0,23; 0,57)	nd
Częstość przyjmowania leczenia ratunkowego	24 tyg.	11/42 (26,2)	12/21 (57,1)	0,27 (0,09; 0,80)	-0,31 (-0,56; -0,06)	4 (2; 17)

* oceniane w 18.-25 tyg. trwania badania;

**oceniane w 2.- 25. tyg. trwania badania;

[^] cotygodniowa odpowiedź płytkowa trwająca przez co najmniej 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia. Osoby, otrzymujące doraźne leczenie ratunkowe w dowolnym momencie podczas badania, nie mogły zostać uwzględnione, jako osoby, u których wystąpiła trwała odpowiedź płytkowa;

^{^^} trwała odpowiedź płytkowa lub przemijająca odpowiedź płytkowa (co najmniej 4 cotygodniowe odpowiedzi płytkowe (liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ podczas wizyty raz w tygodniu) w dowolnym czasie podczas tyg. 2.-25. (nie uwzględniano odpowiedzi, które wystąpiły w czasie 8 tygodni od zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego));

^{^^^} wystąpienie co najmniej 4 cotygodniowych odpowiedzi płytkowych (bez trwałej odpowiedzi płytkowej) pomiędzy 2. i 25. tygodniem badania;

Tabela 16. Analiza skuteczności klinicznej, badania RCT, ROM vs PLC, pacjenci po splenektomii – czas trwania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Czas [tyg.]	ROM		PLC		MD (95% CI)
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	24	42	12,3 (7,78)*	21	0,2 (0,46)*	12,10 (9,74; 14,46)

* SD obliczono na podstawie podanych przez autorów publikacji wartości SEM;

Badania jednoramienne ROM

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki badań jednoramiennych dla ROM dla PK dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz leczenia ratunkowego.

Tabela 17. Analiza skuteczności klinicznej, badania jednoramienne ROM - odpowiedź na leczenie i leczenie ratunkowe

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ROM
			n/N (%)/mediana (zakres)
Podwojenie początkowej liczby płytek krwi oraz uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	Janssens 2015	Maks. 208 tyg.	183/208 (88,0)
Wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych			191/208 (91,8)
Uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$	Kuter 2013	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	86/95 (90,5)
Uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz podwojenie wartości początkowych bez leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ostatnich 8 tygodni	Bussel 2009	52 tyg.	35/57 (61,4)
Liczba płytek [$\times 10^9/l$]			80 (4; 304)
Leczenie ratunkowe ogółem	Kuter 2013	104 tyg.	86 (b/d)
		12 tyg.*	24/95 (25,3)

* pierwsze 12 tyg. leczenia;

Porównanie pośrednie ROM vs ELT

Jakość życia

„Chorzy po splenektomii (z badania Kuter 2008, okres obserwacji 24 tyg. – komentarz analityka Agencji) w wyniku zastosowania terapii romiplostymem wykazali istotnie statystycznie większą poprawę w wynikach kwestionariusza ITP-PAQ, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w 4 z 10 skal ITP-PAQ, tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem. (...). Na podstawie danych z raportu STA 2008 oceniano również zmianę wyników dla skal EQINDEX i EQVAS kwestionariusza EQ-5D. W grupie stosującej ROM w obu skalach po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku względem wartości początkowych, z kolei u chorych stosujących PLC nastąpiło pogorszenie wyniku. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

W badaniu Cheng 2011 (okres obserwacji 26 tyg. – komentarz analityka Agencji). również zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść ELT w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36v2 dla domeny oceniającej ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalności, ograniczeń związanych ze stanem emocjonalnym oraz komponenty psychiczne ogółem. Dodatkowa ocena jakości życia przeprowadzona w badaniu Cheng 2011 za pomocą innych kwestionariuszy wskazała na istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do wyniku ogólnego w skali FACT-Th6, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny ogólnej wg kwestionariusza MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.”

Szczegółowe wyniki z poszczególnych kwestionariuszy przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 3.11).

Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego ROM vs ELT, dla punktów końcowych (PK) dotyczących odpowiedzi na leczenie.

Różnice IS na korzyść ROM względem ELT wykazano dla PK „odpowiedź płytkowa ogółem”.

Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej, porównanie pośrednie ROM vs ELT, pacjenci po splenektomii - odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Czas	ROM (n=42) vs PLC (n=21)		ELT (n=50) vs PLC (n=21)		ROM vs ELT		
		OR (95% CI)	RD (95%CI)	OR (95% CI)	RD (95%CI)	OR (95% CI)	RD (95%CI)	NNT (95% CI)
Odpowiedź płytkowa ogółem	8 tyg.	22,20 (7,84; 62,83)	0,79 (0,65; 0,92)	14,25 (2,99; 68,02)	0,50 (0,32; 0,69)	1,56 (0,24; 10,18)	0,29 (0,06; 0,52)	4 (2; 17)
Trwała odpowiedź płytkowa		7,23 (2,19; 23,87)	0,38 (0,22; 0,54)	13,33 (1,65; 107,43)	0,35 (0,19; 0,52)	0,54 (0,05; 6,01)	0,03 (-0,20; 0,26)	n/d

Skuteczność praktyczna

W badaniu *Mazza 2016* nie wykazano IS różnic między ROM i ELT dla żadnego z ocenianych PK. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Analiza skuteczności praktycznej, badanie Mazza 2016, ROM vs ELT, pacjenci po splenektomii

Punkt końcowy	Czas	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		ROM (N=11)	ELT (N=7)		
Odpowiedź na leczenie ogółem*	260 tyg.	8 (72,7)	5 (71,4)	1,07 (0,13; 8,79)	0,01 (-0,41; 0,44)
Całkowita odpowiedź na leczenie		4 (36,3)	3 (42,8)	0,76 (0,11; 5,28)	-0,06 (-0,53; 0,40)
Częściowa odpowiedź na leczenie		4 (36,3)	2 (28,6)	1,43 (0,18; 11,09)	0,08 (-0,36; 0,52)
Brak odpowiedzi na leczenie		3 (27,2)	2 (28,6)	0,94 (0,11; 7,73)	-0,01 (-0,44; 0,41)

* odpowiedź całkowita lub częściowa;

Punkt końcowy	Czas	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		ROM (N=11)	ELT (N=7)		
Odpowiedź na leczenie ogółem*	260 tyg.	8 (72,7)	5 (71,4)	1,07 (0,13; 8,79)	0,01 (-0,41; 0,44)
Całkowita odpowiedź na leczenie		4 (36,3)	3 (42,8)	0,76 (0,11; 5,28)	-0,06 (-0,53; 0,40)
Częściowa odpowiedź na leczenie		4 (36,3)	2 (28,6)	1,43 (0,18; 11,09)	0,08 (-0,36; 0,52)
Brak odpowiedzi na leczenie		3 (27,2)	2 (28,6)	0,94 (0,11; 7,73)	-0,01 (-0,44; 0,41)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja pacjentów po splenektomii (populacja A z tabeli 13. AWA)

Porównanie bezpośrednie ROM vs PLC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego dla PK dotyczących bezpieczeństwa dla porównania ROM vs PLC, dla pacjentów po splenektomii. Dla żadnego z ocenianych PK nie wykazano różnic IS.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa, badanie RCT, ROM vs PLC, pacjenci po splenektomii

	Czas	n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		ROM (N=42)	PLC (M=21)		
Zgony	24 tyg.	0 (0,0)	3* (14,3)	0,05 (0,00; 0,52)	-0,14 (-0,30; 0,01)
Zdarzenia niepożądane ogółem		42 (100,0)	20 (95,2)	6,22 (0,24; 159,40)	0,05 (-0,06; 0,16)
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia		15 (35,7)	7 (33,3)	1,11 (0,37; 3,36)	0,02 (-0,22; 0,27)
Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu		2 (4,8)	0 (0,0)	2,65 (0,12; 57,82)	0,05 (-0,05; 0,14)
Krwawienia ogółem		28 (66,7)	15 (71,4)	0,80 (0,25; 2,51)	-0,05 (-0,29; 0,19)
Krwawienia o ≥ 2 . stopniu nasilenia		9 (21,4)	8 (38,1)	0,44 (0,14; 1,40)	0,17 (-0,41; 0,08)
Krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia		4 (9,5)	4 (19,0)	0,45 (0,10; 2,00)	-0,10 (-0,29; 0,09)

* u 1 z chorych zgon nastąpił 5 tygodni po zakończeniu badania, po krwawieniu śródczaszkowym spowodowanym urazem

Badania jednoramiennie ROM

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki badań jednoramiennych dla ROM dla PK dotyczących bezpieczeństwa.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa, badania jednoramiennie ROM

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ROM		
			n/N (%)	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Zgony					
Zgony ogółem	<i>Janssens 2015</i>	Maks. 208 tyg.	8 /208(3,8)	b/d	b/d
	<i>Kuter 2013</i>	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	b/d	b/d	0,02
	<i>Bussel 2009</i>	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1/86 (1,2)	b/d	b/d
Zgon z powodu działań niepożądanych	<i>Janssens 2015</i>	Maks. 208 tyg.	0/86 (0,0)	b/d	b/d
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych			2/208 (1,0)	b/d	b/d
			6/208 (2,9)	b/d	b/d
Działania niepożądane					
Ciężkie działania niepożądane ogółem	<i>Kuter 2013</i>	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	b/d	b/d	0,17
Ciężkie działania niepożądane: zakrzepowo-zatorowe	<i>Janssens 2015</i>	Maks. 208 tyg.	2/208 (1,0)	b/d	b/d
Ciężkie działania niepożądane: związane ze szpikiem kostnym			2/208 (1,0)	b/d	b/d
Zdarzenia niepożądane					
Ciężkie zdarzenia niepożądane: zakrzepowo-zatorowe	<i>Janssens 2015</i>	Maks. 208 tyg.	5/208 (2,4)	b/d	b/d
Zdarzenia niepożądane zakrzepowo-zatorowe			5/208 (2,4)	b/d	b/d

Punkt końcowy	Badanie	czas [tyg.]	ROM		
			n/N (%)	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentotygodni
Zdarzenia niepożądane związane ze szpikiem kostnym			3/208 (1,4)	b/d	b/d
Zdarzenia niepożądane ogółem	Kuter 2013	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	b/d	b/d	23,8

Porównanie pośrednie ROM vs ELT

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego ROM vs ELT, dla punktów końcowych (PK) dotyczących bezpieczeństwa. Nie wykazano IS różnic między ROM i ELT dla żadnego z ocenianych PK.

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa, porównanie pośrednie ROM vs ELT, pacjenci po splenektomii

Punkt końcowy	Czas	ROM (n=42) vs PLC (n=21)		ELT (n=50) vs PLC (n=21)		ROM vs ELT	
		OR (95% CI)	RD (95%CI)	OR (95% CI)	RD (95%CI)	OR (95% CI)	RD (95%CI)
Krwawienia o ≥2. stopniu nasilenia	24 tyg. (ROM) vs 26 tyg. (ELT)	0,44 (0,14; 1,40)	-0,17 (-0,41; 0,08)	0,37 (0,08; 1,65)	-0,11 (-0,29; 0,07)	1,19 (0,18; 7,96)	-0,06 (-0,36; 0,24)
Krwawienia o ≥3. stopniu nasilenia		0,45 (0,10; 2,00)	-0,10 (-0,29; 0,09)	0,03 (0,002; 0,69)	-0,10 (-0,23; 0,04)	15,00 (0,56; 399,97)	0,00 (-0,23; 0,23)

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

ChPL Nplate

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostrym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostrym wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na romiplostrym w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nplate do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy; reakcja uczuleniowa (nadwrażliwość); zakażenie górnych dróg oddechowych.

Inne dokumenty dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadził na podstawie danych pozyskanych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego na stronach: Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych leków).

W dokumencie PRAC 2016 wskazano, iż „na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek ryzyka do korzyści dla produktu leczniczego Nplate w zatwierdzonym wskazaniu (wskazaniach) pozostaje niezmienny. W kolejnym raporcie PSUR podmiot odpowiedzialny powinien dokładnie monitorować przypadki eozynofilii i objawów układowych, agranulocytozy, czerwienicy, niehematologicznych nowotworów złośliwych, zaćmy, krwotoku siatkówkowego, śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc.”

W dokumencie FDA 2017 zamieszczono informacje, że stosowanie ROM, może być związane z ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej, powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, utraty odpowiedzi na ROM. Informacje te są spójne z informacjami z ChPL Nplate.

„W komunikacie wydanym przez URPLWMIpB w 2010 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Nplate poinformowano, iż u chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny odnotowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej. W komunikacie wskazano, iż wartości progowe liczby płytek krwi, przy których należy zmniejszyć dawkę romiplostymu i przerwać leczenie zostały obniżone odpowiednio do $>150 \times 10^9/l$, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zakrzepów / zakrzepów z zatorami. Wskazano także, iż romiplostymu nie należy stosować u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami TPO.”

„W komunikacie wydanym przez URPLWMIpB w 2011 roku wskazano, iż w oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania klinicznego z udziałem chorych z małopłytkowością, której towarzyszą zespoły mielodysplastyczne stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u chorych leczonych romiplostymem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. W komunikacie wskazano także, iż pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Nplate wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Produktu leczniczego Nplate nie wolno stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u chorych dorosłych u w podeszłym wieku powinno zostać potwierdzone poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością. Obecność zespołów mielodysplastycznych musi zostać wykluczona. U chorych w wieku powyżej 60. r.ż., u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Nplate oraz w czasie trwania choroby i leczenia”

Na stronach internetowych ADRReports i WHO UMC odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nplate w postaci liczby przypadków poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wartości przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 3.32.5 i 3.31.6).

W ramach wyszukiwania własnego (dnia 30.09.2019 r. przeszukano strony URPL, EMA oraz FDA) nie odnaleziono innych dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Nplate. W związku z powyższymi informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę uznano za kompletne.

4.3. Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednich oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ROM względem uwzględnionych w analizach komparatorów dla obu ocenianych populacji. W związku z powyższym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie zostało oparte na porównaniu pośrednim (dla populacji pacjentów po splenektomii) [redacted]

[redacted] Należy również zwrócić uwagę na występującą między włączonymi badaniami RCT wysoką heterogeniczność dotyczącą częstości stosowania leczenia wspomagającego wśród pacjentów oraz heterogeniczność badań jednoramiennych. W związku z powyższym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ROM w wnioskowanych populacjach na podstawie wyników AKL wnioskodawcy obarczone jest ryzykiem błędu.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono 6 przeglądów systematycznych (*Zhang 2018a*, *Cooper 2012* i *Cooper 2014*, *Keating 2012*, *Lam 2010*, *Cersosimo 2009*, *Ipema 2009*) dotyczących terapii ITP za pomocą TPO-R (ELT i ROM) u dorosłych pacjentów. Dokonano w nich oceny efektywności klinicznej i/lub bezpieczeństwa powyższych interwencji w populacji ogólnej pacjentów z ITP. „W większości analizowanych przeglądów systematycznych nie przedstawiano oddzielnych wniosków dla populacji dorosłych chorych po splenektomii. (...) Przeglądy, których cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy to przegląd *Cooper 2012* wraz z aktualizacją z 2014 r. dla populacji dorosłych chorych na ITP po splenektomii i *Zhang 2018a* dla populacji dorosłych chorych na ITP. (...) W przeglądzie *Cooper 2012*, w populacji chorych dorosłych wykazano, iż ROM znacząco poprawia wskaźniki ogólnej odpowiedzi płytkowej w porównaniu do ELT, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej dla porównania pośredniego. (...) W przeglądzie *Zhang 2018a* porównanie pośrednie wykazało, że terapia ROM wiąże się z podobną skutecznością w odniesieniu do trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz bezpieczeństwem jak terapia ELT, w tym w odniesieniu do występowania krwawień ogółem i krwawień istotnych klinicznie.” Wyniki przeglądów systematycznych są zbieżne z wnioskami ALK wnioskodawcy.

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 było określenie opłacalności stosowania w Polsce romiplostymu (Nplate) w leczeniu „dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia”.

Jako komparator dla romiplostymu (ROM) w AE wnioskodawcy wskazano:

- eltrombopag (ELT) – w populacji dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (tj. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny);
- [REDACTED]

W AE wnioskodawcy, zarówno dla porównania ROM vs ELT i [REDACTED] wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Jako uzasadnienie przyjętego podejścia wskazano „wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy [REDACTED] w populacji dorosłych oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY)”. Należy zwrócić uwagę, iż w AKL wnioskodawcy IS różnice wykazano jedynie w ramach porównania pośredniego ROM vs ELT. Dodatkowo przeprowadzona została również analiza kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis, CCA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego: Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Natomiast wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) zostały zaprezentowane wyłącznie w modelu elektronicznym. Jako uzasadnienie takiego podejścia wnioskodawca wskazał, iż „różnice pomiędzy wynikami obu perspektyw są znikome, gdyż jedyną kategorią kosztową różniącą obie perspektywy jest koszt leczenia glikokortykosteroidami”.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat, co odpowiada 521 cyklom).

W analizie wykorzystano niejednorodny, adaptowany do warunków polskich, model Markowa wykonany w programie MS Excel 2016. [REDACTED]



Ryc. 1. Struktura modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy.



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

--	--	--

Pozostałe dane wejściowe

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe dane wejściowe do modelu wnioskodawcy wraz ze wskazaniem ich źródeł.

Tabela 30. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło danych	
Dawka	ROM			
	ELT			
	doraźne leczenie ratujące	IVIg		
		metylprednizolon	średnia dawka: 2,50 g	PTHiT 2010
Horyzont czasowy		dożywotni (50 lat)	założenie	

Parametr		Wartość		Źródło danych	
Stopa dyskonta		5% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych		Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	
Długość cyklu w modelowaniu		[redacted]		[redacted]	
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie		52,67 lat		Kuter 2008	
Średnia masa ciała chorych		[redacted]		[redacted]	
Jakość życia chorych – uwzględnione użyteczności		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]		
Cena leków	ROM za fiolkę (brutto)	Nazwa handlowa	[redacted]	[redacted]	dane wnioskodawcy
		Nplate, fiolka 250 µg	[redacted]	[redacted]	
		Nplate, fiolka 125 µg	[redacted]	[redacted]	
	ELT za 1 mg (koszt ważony udziałem)	3,42 PLN		dane DGL za okres styczeń 2018 – marzec 2019	
doraźne leczenie ratujące	IVIg – za przetoczenie 1 g	195,00 PLN		Zarządzenie Prezesa NFZ nr 102/2019/DSOZ	
	metyprednizolon (brutto/1 mg)	z perspektywy NFZ: 0,0615 PLN z perspektywy wspólnej: 0,0966 PLN		dane DGL za okres styczeń – marzec 2019, obwieszczenie MZ*	
Koszt przepisania i podania leków	ROM		108,16 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 100/2019/DGL, ChPL Nplate, Kuter 2010	
	ELT		do 2 cyklu: 216,32 PLN od 3 cyklu: 108,16 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 100/2019/DGL	
	doraźne leczenie ratujące	IVIg	270,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 102/2019/DSOZ	
		metyprednizolon	średnia cena: 34,00 PLN koszt podań w terapii: 85,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ	
Koszt	ROM		1 718,00 PLN	założenie	

Parametr		Wartość	Źródło danych
monitorowania i oceny skuteczności leczenia	ELT	1 718,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 100/2019/DGL
	doraźne leczenie ratujące	IVIg	[redacted]
		metryloprednizolon	[redacted]
Koszt leczenia krwawień – poważne krwawienia	krwotok śródmózgowy	9 284,00 PLN	Weitz 2012, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 77/2019/DSOZ, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ
	krwawienie z przewodu pokarmowego	4 144,00 PLN	
	inne krwawienia wymagające hospitalizacji	4 382,00 PLN	
Koszt leczenia krwawień – słabe krwawienia (niewymagające hospitalizacji)		średnia cena: 34,00 PLN koszt terapii: 68,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ

* W AE wnioskodawcy w rozdz. 7.2. oraz w modelu elektronicznym jako źródło ceny metyloprednizolonu wskazano dane DGL, natomiast w tabeli 52. (rozdz. 8.5. AE wnioskodawcy) wskazano, iż uwzględniono cenę z obwieszczenia MZ.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania ROM vs ELT oraz dla porównania [redacted] (analiza kosztów-użyteczności).

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej [redacted]

Parametr	ITP po splenektomii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia		[redacted]	
	ROM	ELT	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

W AE wnioskodawcy, w rozdz. 9.2. przedstawiono dodatkowo wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji dla porównania ROM vs ELT [REDACTED].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W odniesieniu do porównania ROM vs ELT, 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, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED] wynosi:

o [REDACTED].

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ROM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. eltrombopagiem). W analizie wnioskodawcy uwzględniono RCT, w których porównywano ocenianą technologię z placebo. Należy też zwrócić uwagę, iż zgodnie z Cochrane Handbook, porównania pośrednie nie są porównaniami randomizowanymi, opierają się na założeniu, że włączone badania są porównywalne pod każdym względem za wyjątkiem zastosowanej interwencji, a ryzyko błędu wynikające z porównania pośredniego może być porównywalne z ryzykiem błędu badań obserwacyjnych.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- horyzont czasowy (25 lat);
- uwzględnienie wieku pacjentów rozpoczynających terapię ROM lub placebo z badania Kuter 2008;

¹ 139 953 PLN/QALY

² wartość progowa ceny zbytu netto leku Nplate 125 µg została przedstawiona wyłącznie w modelu ekonomicznym dołączonym do AE wnioskodawcy

- alternatywne wartości masy ciała pacjentów (średnia masa ciała Polaków w wieku 51+ określona na podstawie badania Estymator oraz masa ciała pacjentów leczonych ROM w badaniu Kuter 2008);
- uwzględnienie alternatywnych odsetków kobiet z badania Kuter 2008;
- alternatywna dawka IVIg zużywana podczas jednej terapii ratunkowej (na podstawie ChPL Gammagard S/D 50 mg/ml);
- uwzględnienie alternatywnych rozkładów w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie;

alternatywne dawkowanie ROM

- alternatywne wartości użyteczności (na podstawie publikacji Lee 2013 i Sanz 2011);
- uwzględnienie ceny ELT z obwieszczenia MZ;
- w odniesieniu do porównania ROM vs ELT:

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresów tornado: dla porównania ROM vs ELT (rys. 4.) , z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na fakt, iż wyniki analizy podstawowej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu z oboma komparatorami, niezależnie od uwzględnionej perspektywy, jest interwencją dominującą, nie było możliwości przedstawienia wyników analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. W związku z tym, w tabelach poniżej przedstawiono warianty, których testowanie powodowało zmianę wnioskowania w porównaniu z wynikami analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 10.2. AE wnioskodawcy (tabele nr 70.-77.).

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości ROM vs ELT, perspektywa NFZ,

Testowany parametr	Wartość parametru	Inkrementalny koszt [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana % ICUR względem analizy podstawowej
Analiza podstawowa				

Dla porównania ROM vs ELT, w perspektywie NFZ , zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej – wnioskowana interwencja była bardziej skuteczna i droższa – powodowało testowanie

Natomiast w perspektywie NFZ zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej (wnioskowana technologia stawała się interwencją dominującą) powodowało uwzględnienie wariantu

Tabela 33.

Testowany parametr	Wartość parametru	Inkrementalny koszt [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana % ICUR względem analizy podstawowej
Analiza podstawowa				1
				1
				1

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Należy zwrócić uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z terapią ELT. W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy porównywano ROM z placebo oraz przeprowadzono porównanie pośrednie.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz z ustawą o refundacji i rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W odniesieniu do porównania ROM vs ELT oparto się na wynkach przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy porównania pośredniego, którego wyniki należy traktować z ostrożnością.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności (50 lat), co biorąc pod uwagę, 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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo. Odnaleziono tyko jedną publikację do oceny jakości życia pacjentów. [Redacted]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	[Redacted]
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA). Nie przedstawiono również odpowiedniej argumentacji dotyczącej decyzji o braku uwzględnienia PSA, co nie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

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

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- „W konstrukcji modelu przyjęto, że jakość życia chorych oraz wszelkie prawdopodobieństwa wystąpienia krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej zależą będą nie od stosowanej interwencji natomiast od poziomu płytek krwi chorego. Dlatego też wykorzystywano punkty końcowe przedstawione w *Analizie klinicznej* i opisywanych publikacjach, które różnicowały nie tyle stosowane interwencje co grupę chorych uzyskującą odpowiedź na leczenie z grupą nie uzyskującą odpowiedzi (chorzy z płytkami powyżej i poniżej 50 000/ μ l).”
- „Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 652 cyklom w modelu dla dorosłych (...). Przyjęto więc czas modelowania równy 50-letniemu horyzontowi czasowemu w przypadku populacji dorosłych (...) (przy czym 1 rok to 365,25 dni).”
- „Na podstawie wytycznych Provan 2010 przyjęto, że średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie ROM wynosi 1 – 4 tygodnie, ELT 2 tygodnie. W związku z tym przyjęto, że wszyscy chorzy po pierwszym cyklu leczenia bezpowrotnie opuszczą stan początkowy modelu (poziom płytek poniżej 50 000/ μ l), przechodząc albo do stanu Odpowiedź na leczenie albo do stanu Brak odpowiedzi na leczenie.”
- „W sytuacji, gdy chory znajdzie się w stanie Brak odpowiedzi na leczenie przestaje otrzymywać terapię stałą (czyli ROM, ELT) i przechodzi na doraźne leczenie ratujące (nie ma możliwości powrotu na terapię stałą). Chory taki może jednak na okres jednego cyklu osiągnąć poziom płytek powyżej 50 000/ μ l w wyniku zastosowania terapii ratunkowej (...) – wówczas adekwatne są dla niego wszystkie prawdopodobieństwa (krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej) i jakość życia jak dla chorego Odpowiadającego na leczenie, jednak po jednym cyklu chory automatycznie wraca do poziom płytek poniżej 50 000/ μ (dla uproszczenia samego opisu modelu przyjęto, że chorzy cały czas pozostają w stanie Brak odpowiedzi na leczenie).”
- „Ponieważ nie odnaleziono publikacji, w których wskazana została skuteczność stosowania sterydów w terapii ratunkowej przyjęto, że skuteczność sterydów będzie taka sama jak dla stosowania surowicy anty-D. Założenie to jest analogiczne, jak w uprzednio weryfikowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) modelu i zostało wówczas przyjęte przez analityków AOTMiT.”
- „W niniejszej analizie przyjęto, że ryzyko zgonu chorego jest równe ryzyku w populacji generalnej. Jedyny wyjątek stanowią chorzy, u których stwierdzono wystąpienie poważnego krwotoku

wymagającego hospitalizacji. Dla odsetka chorych, u którego wystąpi taki krwotok wyznaczono dodatkowe prawdopodobieństwo zgonu związane z tym krwotokiem.”

- „Jedynym dożylnym lekiem zawierającym metyloprednizolon w ramach Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, który zgodnie z ChPL jest wskazany do stosowania w chorobach hematologicznych takich jak idiopatyczna plamica małopłytkowa jest Solu-Medrol. Założono zatem, że wszyscy chorzy w ramach terapii sterydami leczeni są z wykorzystaniem tego leku.”
- „Ponieważ wyniki odnośnie stosowania sterydów w ramach terapii ratunkowej nie były istotne statystycznie ze względu na stosowaną interwencję (porównanie ROM vs. PLC) przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo stosowania sterydów oraz immunoglobulin dożylnych w ramieniu ROM oraz ELT było identyczne jak dla PLC (chorzy z płytkami poniżej 50 000/ μ l).”
- „Inne ograniczenie jest związane z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z ELT na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (Analiza kliniczna). Za dodatkowe ograniczenie można uznać ekstrapolację danych poza zdefiniowany w badaniach horyzont czasowy. Ekstrapolacji dokonano jednak na podstawie najlepszych dostępnych danych pochodzących bezpośrednio z badań. Dane, na podstawie których ekstrapolowano wyniki skuteczności dla ELT i ROM były przedłużeniami badań randomizowanych (długoterminowe open label). Potwierdzeniem słuszności takiego podejścia jest utrzymywanie się efektu w czasie (czego dowodem są m.in. wyniki publikacji Kuter 2013).”
- „Dla ELT dane ekstrapolowano w oparciu o niewielką liczbę punktów (wskazujących odsetek odpowiedzi na leczenie w czasie). Należy jednak zaznaczyć, że dopasowanie danych do rozkładu w przypadku ELT ma na celu umożliwienie wskazania odpowiednich wartości odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych cykli ujętych jeszcze w horyzoncie samego badania klinicznego. Ponieważ Odpowiedź na leczenie w ostatnim raportowanym okresie dotyczyła już tylko 1,32% chorych błąd przy ekstrapolacji danych nie był istotnym ograniczeniem modelowania nawet pomimo uwzględnienia niewielkiej liczby dostępnych punktów Kaplana – Meiera.”

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, iż „z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy [redacted] pomiędzy ROM a ELT w populacji dorosłych oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności”.

W AE wnioskodawcy wskazano, iż „w ramach stanu odpowiedź na leczenie uwzględniano chorych, którzy odpowiadali na leczenie oraz nie występowały u nich zdarzenia niepożądane”, natomiast nie wskazano w którym stanie uwzględniani są pacjenci odpowiadający na leczenie i u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy, ROM będzie podawany w trybie ambulatoryjnym, w związku z tym w AE koszty ROM oszacowano w oparciu o ilość leku, która będzie podawana pacjentowi. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL Nplate, termin przydatności otwartego opakowania leku Nplate wynosi tylko 24h. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, straty leku wydają się być nieuniknione, co może generować koszty dla podmiotów, w których realizowany będzie wnioskowany program lekowy (NFZ ponosi koszty leku, który został pacjentom podany, natomiast niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu). W analizie wrażliwości nie testowano wariantu uwzględniającego straty leku.

W AE wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż w analizie klinicznej wnioskodawcy nie wykazano różnic między ROM a ELT [REDACTED] w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jedynie analizę jednokierunkową. Przyjęte zakresy zmienności dla poszczególnych wariantów zostały uzasadnione, jednakże nie w każdym przypadku mogą być odpowiednio szerokie, w związku z czym mogą nie w pełni uwzględniać niepewność związaną z analizowaną zmienną. Szczególnie może to dotyczyć testowanej maksymalnej dawki ROM określonej na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę (wynoszącej 4µg/kg m.c.). Wnioskodawca wskazał, iż „ [REDACTED]

[REDACTED]”. Jednakże należy zauważyć, że zgodnie z wnioskowanym programem lekowym pacjenci będą wyłączani z terapii przy braku „odpowiedzi na leczenie, pomimo stosowania leku w maksymalnej dawce (10 µg/kg m.c.) przez okres kolejnych 4 tygodni leczenia”. A zatem, właściwym byłoby testowanie maksymalnego dawkowania ROM, w którym przez co najmniej 4 cykle pacjent przyjmuje maksymalną dawkę wnioskowanej technologii. Również jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał wyższą średnią dawkę ROM, którą mogą stosować pacjenci: 4 µg/kg m.c. (3 – 8 µg/kg m.c.). Ponadto, w odniesieniu do dawki IVIg zużywanej podczas jednej terapii ratunkowej w ramach analizy wrażliwości testowano wyłącznie wariant minimalny (niższą dawkę IVIg niż przyjęto w analizie podstawowej), [REDACTED] dla porównania ROM vs ELT [REDACTED] w perspektywie NFZ parametr ten wpływał na zmianę wnioskowania z analizy.

Nie testowano horyzontu czasowego z badań uwzględnionych w ramach AKL wnioskodawcy.

Nie przeprowadzono wielokierunkowej analizy wrażliwości, która pozwoliłaby jednocześnie przetestować kilka parametrów i ocenić ich wspólny wpływ na wyniki analizy.

Wnioskodawca przeprowadził walidację modelu ekonomicznego [REDACTED] dla porównania ROM vs ELT.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskowanie z przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest ograniczone brakiem dostępności wysokiej jakości dowodów na efektywność ROM [REDACTED]. W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z eltrombopagiem, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie (patrz rozdz. 4.1.3. i 4.2.1. niniejszej AWA), którego wyniki należy traktować z ostrożnością. Ponadto, długotrwała skuteczność ROM może charakteryzować się niepewnością, gdyż najdłuższy okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy wynosił 260 tyg. w badaniu Mazza 2016, natomiast horyzont czasowy AE wynosił 50 lat.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach weryfikacji, analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżności między wartościami analizy wnioskodawcy a wartościami zawartymi w źródle tychże danych. Dawkowanie dożylnych immunoglobulin i sterydów stosowanych w ramach doraźnego leczenia ratunkowego, zostało w AE wnioskodawcy oszacowane na podstawie Polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (PTHiT 2010). Wnioskodawca wskazał: „Zalecaną dawką IVIg w stanach nagłych jest 1 g/kg przez 2 lub 3 dni, bądź 0,4 g/kg przez 5 dni. W analizie przyjęto średnią dawkę wynikającą z wszystkich trzech schematów. Zalecaną dawką metyloprednizolonu jest 30 mg/kg przez kolejne 2 do 3 dni, przy czym dawka maksymalna

wynosi 1 g/dzień. Z uwagi na masę ciała przyjętą w modelu w analizie przyjęto średnią dawkę wynikającą z podania 1 grama przez 2-3 dni.". Natomiast zgodnie z publikacją PTHiT 2010, rekomendowane dawki dożylnie podawanych IVIg w leczeniu ITP wynoszą 0,4 g/kg m.c./d przez 5 dni lub 1 g/kg m.c./d przez 1-2 dni, a metyloprednizolon zalecany jest w dawce 30 mg/kg m.c./d dożylnie przez 7 dni. **Uwzględnienie rzeczywistych dawek IVIg i metyloprednizolonu wskazanych w wytycznych PTHiT 2010 wpływa na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA).** W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne dawkowanie IVIg – uwzględniono wyłącznie niższe dawkowanie niż w analizie podstawowej – i parametr ten wpływał na wnioskowanie z analizy [redacted] dla porównania ROM vs ELT [redacted], w każdej z rozważanych perspektyw [redacted].

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

Ceny leków uwzględnionych w ramach AE wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku. Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku, jednakże ceny produktów leczniczych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy nie uległy zmianie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu. [redacted]

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzano, „czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów”. Wskazano, że „każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników”. Ponadto, dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była przeprowadzona analiza wrażliwości.

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono wyszukiwanie „innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego”. W jego wyniku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: Lee 2013 (dotycząca oszacowania opłacalności ROM w porównaniu z ELT i standardową opieką medyczną, w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP w Irlandii) i Mowatt 2009 (podsumowanie raportu NICE dotyczącego klinicznej i kosztowej efektywności leczenia ROM u pacjentów z ITP po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu).

Wnioskodawca przedstawił raport z walidacji „najbardziej istotnych parametrów modelu wraz ze wskazaniem kierunku zmian wyniku”.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, iż uwzględniono błędne częstotliwości podawania immunoglobulin i metyloprednizolonu wskazanych w Polskich zaleceniach dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (PTHiT 2010), które w istotny sposób wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników i zmieniają wnioskowanie z analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA).

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe obliczenia własne analityków Agencji uwzględniające dawkowanie immunoglobulin (0,4 g/kg m.c./d przez 5 dni lub 1 g/kg m.c./d przez 1-2 dni) i metyloprednizolonu (30 mg/kg m.c./d dożylnie przez 7 dni) wskazane w wytycznych PTHiT 2010, przeprowadzone z wykorzystaniem modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Tabela 35. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji [redacted]

Parametr	ITP po splenektomii, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia		[redacted]	
	ROM [redacted]	ELT [redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Po uwzględnieniu dawkowania IVIg i metyloprednizolonu wskazanego w wytycznych PTHiT 2010, zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, stosowanie romiplostymu w miejsce eltrombopagu, niezależnie od rozpatrywanych perspektyw [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, iż produkt leczniczy Nplate (romiplostym) w porównaniu z eltrombopagiem [redacted], niezależnie od przyjętej perspektywy, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [redacted]. Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż dla [redacted]

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy analitycy Agencji zidentyfikowali błędne zaimplikowanie czasu stosowania immunoglobulin i metyloprednizolonu (którego źródłem są polskie wytyczne PTHiT 2010) stosowanych w ramach doraźnego leczenia ratującego. Uwzględnienie rzeczywistych dawek IVIg i metyloprednizolonu wskazanych w wytycznych PTHiT 2010 wpływa na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej. Według obliczeń Agencji romiplostym [redacted] w porównaniu z ELT [redacted]

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

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.

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją romiplostymu (Nplate) w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) po wykonanym zabiegu splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ z objawami skazy krwotocznej i niedostateczną odpowiedzią na inne leczenie farmakologiczne (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny). Założono, że ROM finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W AWB wnioskodawcy wskazano, że z uwagi na niewielkie różnice w wydatkach z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej w sytuacji współpłacenia pacjenta za leki (uwzględniającą NFZ i pacjenta) w AWB przedstawiono perspektywę płatnika publicznego³.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako I i II rok refundacji).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Nplate nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują eltrombopag lub „doraźne leczenie ratujące”. Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Nplate jest objęty finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej i przejmuje udziały eltrombopagu (pacjenci po niepowodzeniu immunoglobulin i steroidów) [redacted]

[redacted] Wielkości dotyczące rozpowszechnienia ROM nie opierają się na żadnych referencjach, stanowią założenie wnioskodawcy.

W AWB wnioskodawcy przyjęto, że [redacted]

AWB wnioskodawcy uwzględniła warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano wybrane niepewne parametry analizy (rozdz. 3. AWB wnioskodawcy i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ITP, u których wykazano niewystarczającą odpowiedź na inne leczenie. Według wnioskodawcy populacja ta obejmuje chorych, którzy obecnie mogą być leczeni eltrombopagiem w ramach programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” oraz chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości po niepowodzeniu terapii eltrombopagiem.

³ Przekazany wraz z AWB wnioskodawcy model elektroniczny umożliwia oszacowanie wydatków z perspektywy wspólnej.

⁴ Uznano również, że „ [redacted] ”.

Liczebność populacji z niedostateczną odpowiedzią na leczenie sterydami oraz immunoglobulinami zarówno w wariancie podstawowym jak i minimalnym oraz maksymalnym analizy, przyjęto na podstawie [redacted]

Wskazano „

to dane

Przyjęto, że [redacted]

Wnioskodawca wskazał, że są (patrz. rozdz. 6.3. niniejszej AWA).

W analizie uwzględniono następujące koszty (modelowane w oparciu o model ekonomiczny, patrz. rozdz. 5. AWA):

- leków,
- przepisania i podania leków,
- diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,
- leczenia krwawień.

Koszty leków, monitorowania, podania i przepisania leku oraz krwawień zaciągnięto z modelu ekonomicznego, szczegółowy opis niniejszych kosztów przedstawiono w AE wnioskodawcy i rozdziale 5. AWA.

W odniesieniu do udziałów ROM w populacji docelowej w scenariuszu nowym, wnioskodawca wskazał, że [redacted]

” Jak wskazano w rozdz. 6.1.1 niniejszej AWA

[redacted] (szczegóły w rozdz. 6.3.2. AWA).

W związku z tym, że dawkowanie leków wymaga określenia masy ciała pacjenta, [redacted]

Dawkowanie ROM wyznaczono [redacted] oraz dostosowano wg zapisów ChPL Nplate (w leczeniu ITP dawka początkowa wynosi 1 µg/kg masy ciała raz w tygodniu; dawkę należy zwiększać o 1 µg/kg masy ciała do momentu osiągnięcia przez chorego liczby płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$; maksymalna dawka nie powinna przekroczyć 10 µg/kg masy ciała; szczegóły opisano w rozdz. 2.6.1.1. AWB wnioskodawcy).

Wnioskodawca wskazał, że dawkowanie dożylnych immunoglobulin i sterydów przyjęto na podstawie Polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej: „Zalecaną dawką IVIg w stanach nagłych jest 1 g/kg m.c. przez 2-3 dni, bądź 0,4g/kg m.c. przez 5 dni. W analizie przyjęto średnią dawkę wynikającą z wszystkich trzech schematów. Zalecaną dawką metyloprednizolonu jest 30 mg/kg m.c. przez kolejne 2 do 3 dni, przy czym dawka maksymalna wynosi 1 g/dzień. W analizie przyjęto średnią dawkę wynikającą z podania 1 grama przez 2-3 dni.”

Po zweryfikowaniu danych z przedstawionego źródła, tj. Zawilska 2010 (wytyczne PTHiT), zidentyfikowano, że zalecenia te podają następujące dawkowanie immunoglobulin: 1g/kg m.c. przez 1-2 dni lub 0,4 g przez 5 dni; metyloprednizolonu: 30 mg/kg m.c. przez 7 dni. Uwzględnienie ww. danych zmienia dawkowanie uwzględnione w leczeniu ratunkowym i ma wpływ na ostateczny wynik analizy.

AWB wnioskodawcy oparto o założenie „o stopniowym włączaniu chorych do leczenia terapią z wykorzystaniem ROM – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym 4-tygodniowym odstępie czasu)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca w ramach oszacowania liczebności populacji docelowej wskazał, że [REDACTED].

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	populacja z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie sterydami i immunoglobulinami	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	populacja z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie sterydami i immunoglobulinami	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	[REDACTED] [PLN]		[REDACTED] [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty stosowania ROM i leczenia ratującego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty stosowania ELT i leczenia ratującego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty stosowania ROM i leczenia ratującego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty stosowania ELT i leczenia ratującego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				
Koszty stosowania ROM i leczenia ratującego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty stosowania ELT i leczenia ratującego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki (inkrementalne) z perspektywy wspólnej są niższe od wyników z perspektywy NFZ o <0,5% [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie czasowym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. 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?	?	Wnioskodawca w ramach oszacowań uwzględnił [redacted]. Ponadto, część oszacowań oparto na założeniach własnych (np. taka sama liczba pacjentów w obu latach horyzontu czasowego analizy).
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, jednocześnie komentując, że może być „okresem zbyt krótkim na ukazanie rzeczywistych wydatków związanych z refundacją technologii wnioskowanej”.
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?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ROM nie jest możliwe. Jak wskazał wnioskodawca w rozdziale 6. AWB, [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Komparatory przyjęte w BIA są zgodne z założeniami AE wnioskodawcy. Natomiast w swojej AKL, wnioskodawca jako potencjalne komparatory wskazał leki immunosupresyjne (m.in. danazol, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna), kortykosteroidy i immunoglobuliny. Przy czym, w ramach AK nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa ROM względem ww. terapii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt Nplate nie jest aktualnie refundowany, natomiast na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.
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 zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Wszystkie ograniczenia Analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Obecnie, w analizowanym wskazaniu, jedynym finansowanym lekiem jest lek Revolade, jednak refundacją został on objęty dopiero w marcu 2018 roku, dlatego też nie było możliwe oszacowanie populacji docelowej chorych na podstawie szacunku liczebności chorych leczonych w ramach obecnych

programów lekowych dla ITP (dane pojawiają się z kilkumiesięcznym opóźnieniem).

- Produkt leczniczy Nplate w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił interwencję, która będzie mogła być stosowana na równi z obecnie refundowanym w ramach programów lekowego dla dzieci i dorosłych eltrombopagiem.

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 ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki analizy (patrz. rozdz. 6.3. niniejszej AWA). 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 i nie uwzględniono w nich leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej (np. kortykosteroidów). Ponadto, wnioskodawca przedstawił jedynie orientacyjne wartości dotyczące liczebności populacji docelowej.

Przyjęcie udziałów ROM w oparciu o założenia własne wnioskodawcy jest związane z wysoką niepewnością wyników AWB. Alternatywne wartości udziałów ROM (również oparte o założenia) testowano w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca nie uzasadnił przyjęcia takich wartości w scenariuszu alternatywnym.

W toku weryfikacji AWB wnioskodawcy zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi wejściowymi do modelu a publikacją źródłową w zakresie dawkowania w ramach leczenia ratunkowego. Jak wskazano w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA po zweryfikowaniu przedstawionego źródła, tj. Zawilska 2010 (wytyczne PTHiT), zidentyfikowano, że zalecenia te podają inne dawkowanie immunoglobulin i metylprednizonu. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował jedynie alternatywne wartości dawkowania immunoglobulin, a należy zaznaczyć, że miały one największy wpływ na ostateczny wynik analizy. W ramach obliczeń własnych (przy pomocy modelu wnioskodawcy) analitycy Agencji uwzględnili dawkowanie immunoglobulin i metylprednizonu wskazane w publikacji Zawilska 2010. Wynik tych oszacowań przedstawiono w rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA.

W AWB wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż „nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą, a komparatorami (ELT bądź doraźnym leczeniem ratującym) w zakresie ciężkich działań niepożądanych w populacji dorosłych”.

Uwzględnione w AWB wnioskodawcy ceny są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ ws. leków refundowanych i Zarządzeniami Prezesa NFZ. Natomiast, należy mieć na uwadze, że dane kosztowe szacowane w oparciu o komunikat DGL (ceny eltrombopagu) mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ w związku z aktualnie obowiązującymi RSS dla niniejszego komparatora.

Ponadto, jak wskazał wnioskodawca w swojej AWB „
”. W związku z tym, przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego może okazać się okresem zbyt krótkim na ukazanie rzeczywistych wydatków związanych z refundacją technologii wnioskowanej.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wykonano analizę wrażliwości w odniesieniu do niepewności głównych parametrów analizy. W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Szczegółowe zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 3. AWB wnioskodawcy.

Wybrane wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry [źródło]		Perspektywa NFZ [redacted]	
		[mIn PLN]	
		I rok	II rok
Wariant podstawowy		[redacted]	[redacted]
Oszacowanie populacji docelowej [oszacowania wnioskodawcy]	wartość minimalna (I i II rok: po [redacted] pacjentów ^A)	[redacted]	[redacted]
	wartość maksymalna (I i II rok: po [redacted] pacjentów ^B)	[redacted]	[redacted]
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie [badanie Kuter 2008]	51 lat	[redacted]	[redacted]
	56 lat	[redacted]	[redacted]
Masa ciała chorych [publikacja Estymator i badanie Kuter 2008]	77 kg	[redacted]	[redacted]
	89 kg	[redacted]	[redacted]
Odsetek kobiet [badanie Kuter 2008]	52%	[redacted]	[redacted]
	64%	[redacted]	[redacted]
Łączna dawka IVIg używana podczas jednej terapii ratunkowej [ChPL Gammagard S/D 50 mg/ml]	102,13 g	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź na leczenie - wybór funkcji parametrycznej [AE wnioskodawcy]	rozkład wykładniczy	[redacted]	[redacted]
	rozkład Gompertza	[redacted]	[redacted]
	rozkład log-logistyczny	[redacted]	[redacted]
Dawka ROM (w jednym podaniu) [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź na leczenie ELT [redacted] [AE wnioskodawcy]	brak wykorzystania OR	[redacted]	[redacted]
	wykorzystanie OR z raportu NICE	[redacted]	[redacted]
[redacted] [założenia wnioskodawcy]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] [założenia wnioskodawcy]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^A populacja z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie sterydami i immunoglobulinami: [redacted] pacjentów; [redacted]

^B populacja z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie sterydami i immunoglobulinami: [redacted] pacjentów; [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych uwzględniono dane dawkowania immunoglobulin i metylprednizonu zgodnie ze wskazanym przez wnioskodawcę źródłem, tj. Zawilska 2010 (patrz. rozdz. 6.1.2. Dane wejściowe do modelu). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Perspektywa NFZ			
[PLN]		[PLN]	
I rok	II rok	I rok	II rok
koszty inkrementalne – wg wnioskodawcy			
koszty inkrementalne – wg obliczeń własnych Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy			

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 [redacted]. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego głównie na [redacted]. Ponadto, zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi wejściowymi do modelu a publikacją źródłową w zakresie dawkowania w ramach leczenia ratunkowego. Uwzględnienie dawkowania immunoglobulin i metylprednizonu z publikacji Zawilska 2010 (wytyczne PTHiT) w ramach obliczeń własnych Agencji spowodowało wzrost wydatków NFZ o 45% w I roku i 43% w II roku analizy w wariancie [redacted]. Należy mieć również na uwadze, że przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego analizy może być okresem zbyt krótkim na ukazanie rzeczywistych wydatków, jakie w przypadku refundacji wnioskowanej technologii, ponosiłby płatnik.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było wskazanie rozwiązań, które „spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu romiplostymu (Nplate) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego do wykazu leków dostępnych w programie lekowym”.

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie [REDACTED] PLN oszczędności [REDACTED]. Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej (zarówno tych wskazanych przez wnioskodawcę w AWB, jak i uzyskanych w wyniku obliczeń własnych Agencji).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Niniejszy program stanowi rozszerzenie aktualnie istniejącego programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

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

W belgijskich wytycznych z 2013 r. przedstawiono informacje dotyczące prawdopodobnego ryzyka długotrwałego stosowania agonistów TPO-R. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie, nowych cytopenii lub nowych nieprawidłowości w morfologii krwi powinno się wykonać biopsję szpiku kostnego. Tym samym proponuje się dopisanie ww. zaleceń do kryteriów monitorowania leczenia romiplostymem w ocenianym programie lekowym.

W kryteriach wyłączenia z leczenia romiplostymem 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 romiplostymem.

Chcąc ujednoczyć zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego dla eltrombopagu z zapisami ocenianego programu lekowego dla romiplostymu proponuje się dopisać w kryteriach włączenia do leczenia romiplostymem taki sam zapis jaki widnieje przy kryteriach włączenia do leczenia eltrombopagiem, czyli: „badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością”. Dodanie niniejszego zapisu jest na tyle ważne, że w ChPL Nplate poinformowano, że nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych.

Jednym z kryteriów wyłączenia z ocenianego programu lekowego jest zaburzenie czynność wątroby ≥ 7 wg skali Child-Pugh. 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 romiplostymem nie wskazano tych, które umożliwiłyby diagnostykę w kierunku wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej. Tym samym proponuje się ich dodanie. Według publikacji Kucharska 2014⁵ 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.⁶ 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.

Warto zauważyć, że kryteria włączenia do leczenia romiplostymem w ramach programu lekowego obejmują m.in.: niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. W ChPL Nplate podano, że w rejestracyjnym badaniu (kontrolowanym placebo) pacjenci oprócz splenektomii przeszli średnio 6 terapii (między 3 a 10) związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wcześniejsze leczenie obejmowało kortykosteroidy (98% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (97%), rytuksymab (71%), danazol (37%), terapie cytotoksyczne (68%) oraz azatioprynę (24%). Tym samym we wskazaniu rejestracyjnym uwzględniono zapis dotyczący najczęściej stosowanych terapii, czyli wykazanie niedostatecznej odpowiedzi na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Poniżej podano kryteria kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego dla eltrombopagu oraz ocenianego programu lekowego dla romiplostymu.

⁵ Kucharska M., Simon K., Algorytmy diagnostyki i terapii u pacjenta z wodobrzuszem w przebiegu marskości wątroby, HEPATOLOGIA 2014; 14: 26–33.

⁶ Hartleb M., et al., Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ, Lekarz POZ 4/2017.

Tabela 41. Proponowane zmiany w programie lekowym

	Aktualny program lekowy dla eltrombopagu	Oceniany program lekowy dla romiplostymu
Kryteria włączenia	1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; 4) nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	1) wiek: \geq 18 lat; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej; 4) niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
	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 niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.	
Kryteria wyłączenia	1) nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh \geq 5; 3) istotne zwiększenie się aktywności ALAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy: a) będzie narastać albo b) będzie utrzymywać się \geq 4 tygodni, albo c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo d) 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).	1) nadwrażliwość na romiplostym, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z Escherichia coli; 2) zaburzenia czynności wątroby (wynik \geq 7 w skali Child-Pugh); 3) ciąża; 4) karmienie piersią; 5) brak odpowiedzi na leczenie, pomimo stosowania leku w maksymalnej dawce ($10 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$) przez okres kolejnych 4 tygodni leczenia.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Nplate (romiplostym) w ocenianym 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/>
- 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> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.08.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: romiplostym. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CVZ 2009, HAS 2009), w tym 3 z ograniczeniem (NICE 2011, PBAC 2010, SMC 2009) oraz 1 rekomendację negatywną (CADTH 2010). W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność ocenianej technologii lekowej, status leku sierocego oraz wysoką potrzebę kliniczną pacjentów. Rekomendacje ograniczono do: specyficznie wydzielonych podgrupy pacjentów, warunków refundacji (tylko w wysokospecjalistycznych ośrodkach), a także uzależniano od obniżenia ceny leku. W rekomendacji negatywnej zwrócono głównie uwagę na nieopłacalność ocenianej technologii lekowej oraz niepewność jej zastosowania w związku z brakiem danych długoterminowych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Nplate/romiplostym

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2011 (Wielka Brytania)	Leczenie ITP romiplostymem	Romiplostym jest rekomendowany jako opcja leczenia w przewlekłej ITP u osób dorosłych, tylko gdy : <ul style="list-style-type: none"> • choroba jest oporności na standardowe, aktywne leczenie i terapię ratunkową lub • oni mają ciężką chorobę i wysokie ryzyko krwawień, które wymaga częstych terapii ratunkowych. Rekomendacja jest uzależniona od dostępności zniżki dla tego leku w ramach umowy podziału ryzyka. Wynika to z faktu, że romiplostym okazał się opłacalny tylko w przypadku pacjentów z ciężką, oporną na leczenie ITP. Komitet uznał, że dostępne dane wykazały kliniczną skuteczność romiplostymu u pacjentów z ciężką ITP, którzy mają wysokie ryzyko krwawień i potrzebę powtarzalnej i częstej terapii ratunkowej.
CADTH 2010 (Kanada)	Leczenie ITP romiplostymem	Romiplostym nie jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z ITP. Komitet uznał, że romiplostym nie był opłacalny i że niepewne jest ryzyko związane z jego zastosowaniem.
PBAC 2010 (Australia)	Leczenie ITP romiplostymem	Romiplostym jest rekomendowany z ograniczeniem do: <ul style="list-style-type: none"> - sekcji 100 (leków wysokospecjalistycznych), - w publicznych i prywatnych szpitalach wymagających uprawnień. Zwrócono uwagę, że romiplostym nie jest alternatywą dla splenektomii. Przedstawione dowody naukowe wykazały, że romiplostym jest skuteczniejszy niż placebo, ale związany z wyższą częstością łagodnych-umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych

		z leczeniem. PBAC zaakceptował opłacalność romiplostymu, m.in. u pacjentów po splenektomii, w kontekście wysokiej potrzeby klinicznej.
CVZ 2009 (Holandia)	Leczenie ITP romiplostymem	Romiplostym jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych. Zastosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego ITP po splenektomii lub z przeciwwskazaniem do splenektomii ma dodaną wartość terapeutyczną. Dodatkowo produkt posiada status leku sierociego. Włączenie tej substancji do GVS wiąże się z dodatkowymi kosztami. Romiplostym może być stosowany m.in. jako terapia III rzutu u pacjentów z ITP, po splenektomii z opornością na inne leczenie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Romiplostym ma znaczący wpływ na zwiększenie liczb płytek krwi i stosowanie leków ratunkowych u pacjentów z oporną na leczenie ITP. Główne ryzyko związane z leczeniem romiplostymem powoduje zwiększenie retikuliny w szpiku, ale nie jest znany jego długoterminowy wpływ. Ponadto należy wziąć pod uwagę możliwość rozwoju immunogenności i powikłań zakrzepowo-zatorowych.
HAS 2009 (Francja)	Leczenie ITP romiplostymem	Romiplostym jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych przez National Health Insurance i listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach i różnych, publicznych instytucjach we wskazaniach (m.in. u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, po splenektomii, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują innych terapii, takich jak: kortykosteroidy i immunoglobuliny) i dawkach zgodnych z rejestracją. Wskaźnik refundacji: 65%. Aktualna korzyść ze stosowania produktu Nplate jest istotna. Produkt Nplate dostarcza ważnej poprawy w rzeczywistej korzyści (IAB II) w kontekście leczenia awaryjnego w przypadkach przewlekłej ITP wśród dorosłych, którzy przeszli splenektomię, ale są nadal oporni albo nie kwalifikują się do splenektomii i mieli niepowodzenie innego leczenia.
SMC 2009 (Szkocja)	Leczenie ITP romiplostymem	Romiplostym został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w obrębie NHS Scotland u dorosłych osób z przewlekłą ITP, po splenektomii, z opornością na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Romiplostym jest ograniczony do stosowania u pacjentów z ciężką, objawową ITP lub pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień. Romiplostym był istotnie statystycznie lepszy niż placebo w podtrzymaniu płytek krwi do (lub ponad) minimalnego poziomu docelowego u pacjentów z ITP wcześniej leczonych. Wyniki analizy ekonomicznej sugerowały relatywnie wysoki ICUR, z niepewnością wokół niego. ICUR był bardziej akceptowalny, dla podgrupy pacjentów, dla których bardziej prawdopodobne są oszczędności w postaci leków ratujących. Wzięto też pod uwagę potencjalną naturę leku sierociego, ratującego życie.

Ponadto NCPE poinformowało, że pełna ocena HTA jest zalecana w celu oceny klinicznej efektywności i opłacalności romiplostymu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną min. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z ITP po splenektomii, którzy nie osiągnęli właściwej odpowiedzi lub mieli nietolerancję kortykosteroidów i immunoglobulin [NCPE 2019].

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	125 µg	250 µg		
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	125 µg	250 µg		
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Nplate 125 µg

Produkt leczniczy Nplate 250 µg

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2019 r, znak PLR.4600.4561.2018.17.MN, PLR.4600.4563.2018.17.MN (data wpływu do AOTMiT 16.05.2019 r.), 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 produktu leczniczego:

- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994;
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139

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

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.06.2019 r., znak OT.4331.21.2019.KMu.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.09.2019 pismem znak AOTM-19/2019 z dnia 12.09.2019.

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

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych agoniści receptora trombopoetyny: romiplostym lub eltrombopag są zalecane, m.in. u pacjentów z II lub III linii leczenia ITP po splenektomii. Innymi, najczęściej zalecanymi lekami stosowanymi w przypadku oporności na inne sposoby leczenia są: rytuksymab, leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid oraz azatiopryna), danazol, dapson, cyklosporyna, alkaloidy Vinca. W ramach ostatniej linii leczenia zwrócono uwagę na możliwość zastosowania: wielolekowej chemioterapii, terapii skojarzonej wcześniej stosowanymi lekami w ramach I i II linii, Campath-1H czy przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

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

- w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”: eltrombopag;
- w ramach refundacji aptecznej: azatiopryna, danazol, cyklofosfamid, cyklosporyna, kortykosteroidy (prednison, metyloprednizolon);
- w ramach chemioterapii: winkrystyna.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja pacjentów po splenektomii - porównanie pośrednie ROM vs ELT

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań randomizowanych dla porównania ROM vs PLC (*Kuter 2008*) oraz dla ELT vs PLC (*Cheng 2011*).

Z powodu niemożności wykonania porównania pośredniego odnośnie jakości życia (ze względu na różne kwestionariusze użyte w badaniach dla porównywanych interwencji) przedstawiono jedynie zestawienie wyników badań porównujących ROM vs PLC oraz ELT vs PLC.

„Chorzy po splenektomii w wyniku zastosowania terapii romiplostymem wykazali istotnie statystycznie większą poprawę w wynikach kwestionariusza ITP-PAQ, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w 4 z 10 skal ITP-PAQ, tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem. (...). Na podstawie danych z raportu STA 2008 oceniano również zmianę wyników dla skal EQINDEX i EQVAS kwestionariusza EQ-5D. W grupie stosującej ROM w obu skalach po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku względem wartości początkowych, z kolei u chorych stosujących PLC nastąpiło pogorszenie wyniku. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

W badaniu Cheng 2011 również zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść ELT w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36v2 dla domeny oceniającej ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalności, ograniczeń związanych ze stanem emocjonalnym oraz komponenty psychiczne ogółem. Dodatkowa ocena jakości życia przeprowadzona w badaniu Cheng 2011 za pomocą innych kwestionariuszy wskazała na istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do wyniku ogólnego w skali FACT-Th6, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny ogólnej wg kwestionariusza MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.”

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotne statystycznie różnice między ROM i ELT w odniesieniu do odpowiedzi płytkowej ogółem, natomiast w przypadku trwałej odpowiedzi płytkowej nie wykazano różni istotnych statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja pacjentów po splenektomii - porównanie pośrednie ROM vs ELT

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla punktów końcowych: krwawienia o ≥ 2 . stopniu nasilenia oraz krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

ChPL Nplate

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nplate do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy; reakcja uczuleniowa (nadwrażliwość); zakażenie górnych dróg oddechowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce romiplostymu (Nplate) w leczeniu „dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia”.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie romiplostymu w miejsce komparatorów, niezależnie od przyjętej perspektywy, [REDACTED]

W odniesieniu do porównania ROM vs ELT, 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, jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [REDACTED], wynosi:

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ROM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. eltrombopagiem). W analizie wnioskodawcy uwzględniono RCT, w których porównywano ocenianą technologię z placebo.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, iż uwzględniono błędne częstotliwości podawania immunoglobulin i metyloprednizolonu wskazanych w Polskich zaleceniach dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (PTHiT 2010), które w istotny sposób wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników i zmieniają wnioskowanie z analizy ekonomicznej.

Po uwzględnieniu dawkowania IVIg i metyloprednizolonu wskazanego w wytycznych PTHiT 2010, zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, stosowanie romiplostymu w miejsce eltrombopagu, [REDACTED]

⁷ 139 953 PLN/QALY

⁸ wartość progowa ceny zbytu netto leku Nplate 125 µg została przedstawiona wyłącznie w modelu ekonomicznym dołączonym do AE wnioskodawcy

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 Nplate (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) po wykonanym zabiegu splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ z objawami skazy krwotocznej i niedostateczną odpowiedzią na inne leczenie farmakologiczne (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny). 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 [redacted]. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku [redacted].

Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie o 15% i zwiększenie o 15% dodatkowych obciążeń budżetowych w porównaniu do scenariusza podstawowego [redacted].

Ponadto, analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy, powodujący wzrost wydatków, miało przyjęcie niższego dawkowania immunoglobulin (w terapii ratunkowej) – wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego analizy [redacted] zwiększyły się ponad dwukrotnie w obu latach horyzontu czasowego analizy.

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

Obliczenia własne Agencji

W toku weryfikacji AWB wnioskodawcy zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi wejściowymi do modelu a publikacją źródłową w zakresie dawkowania w ramach leczenia ratunkowego. Uwzględnienie dawkowania immunoglobulin i metylprednizonu z publikacji Zawiliska 2010 (wytyczne PTHiT) w ramach obliczeń własnych Agencji spowodowało wzrost wydatków NFZ o 45% w I roku i 43% w II roku analizy [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

W belgijskich wytycznych z 2013 r. przedstawiono informacje dotyczące prawdopodobnego ryzyka długotrwałego stosowania agonistów TPO-R. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie, nowych cytopenii lub nowych nieprawidłowości w morfologii krwi powinno się wykonać biopsję szpiku kostnego. Tym samym proponuje się dopisanie ww. zaleceń do kryteriów monitorowania leczenia romiplostymem w ocenianym programie lekowym.

W kryteriach wyłączenia z leczenia romiplostymem 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 romiplostymem.

Chcąc ujednoczyć zapisy aktualnie obowiązującego programu lekowego dla eltrombopagu z zapisami ocenianego programu lekowego dla romiplostymu proponuje się dopisać w kryteriach włączenia do leczenia romiplostymem taki sam zapis jak widnieje przy kryteriach włączenia do leczenia eltrombopagiem, czyli: „badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością”. Dodanie niniejszego zapisu jest na tyle ważne, że w ChPL Nplate poinformowano, że nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych.

Jednym z kryteriów wyłączenia z ocenianego programu lekowego jest zaburzenie czynność wątroby ≥ 7 wg skali Child-Pugh. 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 romiplostymem nie wskazano tych, które umożliwiłyby diagnostykę w kierunku wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej. Tym samym proponuje się ich dodanie. Według publikacji Kucharska 2014 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. 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.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywne (CVZ 2009, HAS 2009), w tym 3 z ograniczeniem (NICE 2011, PBAC 2010, SMC 2009) oraz 1 rekomendację negatywną (CADTH 2010). W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność ocenianej technologii lekowej, status leku sierocego oraz wysoką potrzebę kliniczną pacjentów. Rekomendacje ograniczono do: specyficznie wydzielonych podgrupy pacjentów, warunków refundacji (tylko w wysokospecjalistycznych ośrodkach), a także uzależniano od obniżenia ceny leku. W rekomendacji negatywnej zwrócono głównie uwagę na nieopłacalność ocenianej technologii lekowej oraz niepewność jej zastosowania w związku z brakiem danych długoterminowych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego wśród refundowanych komparatorów nie uwzględniono winkrystyny, która jest refundowana w rozpoznaniu ICD-10: D69.3 (samoistna plamica małopłytkowa). Dodatkowo nie wskazano wszystkich sposobów refundacji dla immunoglobulin, tj. w ramach leczenia szpitalnego (świadczanie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”).</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienia.
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych obejmują m.in. dorosłych chorych [redacted]</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił opis przedmiotowej populacji.
<p>Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia zgodności kryterium selekcji badań pierwotnych w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie klinicznej jako populację wskazano dorosłych chorych „na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny)” (populacja A [redacted]).</p> <p>Należy zauważyć, że zgodnie z wnioskowanym i aktualnie obowiązującym programem lekowym kryteria wyłączenia dla substancji czynnej eltrombopag obejmują „zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5”, a kryteria wyłączenia dla substancji czynnej romiplostym: „zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh)”. W związku z czym, istnieje grupa pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$, występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego, z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6, którzy nie mogą być leczeni eltrombopagiem. Podgrupy tych pacjentów nie uwzględniono w kryteriach selekcji badań pierwotnych, ani nie wskazano dla niej żadnego komparatora.</p>	NIE	Wnioskodawca zwrócił uwagę na brak danych dotyczących populacji pacjentów z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6, którzy nie mogą być leczeni eltrombopagiem. Zwrócono dodatkowo uwagę, że nie można jednoznacznie stwierdzić, że pacjenci tacy nie brali udziału w uwzględnionych badaniach pierwotnych. W odniesieniu do tej subpopulacji chorych nie wyodrębniono komparatora i nie przedstawiono żadnych wyników, zatem nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównania wyników romiplostymu [redacted]</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>[redacted] Tym samym nie są spełnione w całości zapisy dotyczące analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet (i analizy racjonalizacyjnej) z powodu nieuwzględnienia w nich porównania romiplostymu z refundowanymi komparatorami w ww. podgrupie pacjentów (§ 5 i § 6 Rozporządzenia).</p>		
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).</p> <p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W postaci tabelarycznej nie przedstawiono wyników badań dla podgrupy pacjentów [redacted]</p>	TAK	Analizy wnioskodawcy zostały stosownie uzupełnione.
<p>Podstawowa analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera poprawnego oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit.a Rozporządzenia):</p> <p>W analizie wnioskodawcy nieprawidłowo oszacowano koszt ocenianej technologii lekowej, ponieważ zaniżono jej zużycie. W niniejszej analizie przyjęto, że od 4 cyklu leczenia 70% chorych będzie przyjmowało lek w warunkach domowych, mimo to koszty romiplostymu z perspektywy NFZ obliczono w oparciu o ilość leku, która będzie podana pacjentowi. Jest to niezgodne z przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacjami (dotyczącymi przygotowania i wstrzykiwania leku Nplate) oraz zarządzeniem nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (z późn. zm.). W rzeczywistości w warunkach domowych płatnik publiczny będzie płacił za wydane fiołki leku Nplate (które umożliwią przyjęcie właściwej cotygodniowej dawki leku).</p>	TAK	W zaktualizowanej wersji AE uwzględniono, że wszyscy pacjenci przyjmują romiplostym w trybie ambulatoryjnym.
<p>Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, <p>o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).</p> <p>Dla [redacted] wnioskowanych wskazań w analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych, które bezpośrednio wykazałyby wyższość romiplostymu nad [redacted] refundowanym komparatorem. [redacted]</p>	TAK	Analizy wnioskodawcy zostały stosownie uzupełnione

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>[redacted] w analizie klinicznej wykonano porównanie pośrednie, którego nie można uznać za badanie randomizowane, m.in. ze względu na liczne różnice w wartościach wejściowych do poszczególnych badań, a także wykorzystanie danych dla podgrup pacjentów po splenektomii, które nie były wyodrębniane na etapie stratyfikacji randomizacji.</p>		
<p>Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wnioskodawca wskazał, iż wyniki analizy z perspektywy wspólnej znajdują się jedynie w modelu elektronicznym, natomiast zgodnie z ww. Rozporządzeniem (§ 5 ust. 10 Rozporządzenia) analiza ekonomiczna powinna być przeprowadzona w dwóch wariantach.</p>	TAK	Analizy wnioskodawcy zostały stosownie uzupełnione
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>[redacted]. W modelu elektronicznym wartości te są wyższe (w wariantcie prawdopodobnym: 98 pacjentów) niż w przedstawionym dokumencie analizy (w wariantcie prawdopodobnym: 39 pacjentów; rozdz. 2.4.4.2 analizy wpływu na budżet, tab. 9). W związku z tym, że powyższe oszacowania mają bezpośredni wpływ na pozostałe elementy analizy, uznano, że analiza wpływu na budżet nie zawiera również spełnienia zapisów § 6 ust. 1 pkt 5 – 10, ust. 2, ust. 3, i ust. 4 pkt 1-2 Rozporządzenia.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienia.
<p>Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienia.
<p>W analizach nie wskazano innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie ekonomicznej ani analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie wskazano źródła danych dla przetargów, w oparciu o które wyliczono koszty jednostkowe dla eltrombopagu</p>	TAK	Analizy wnioskodawcy zostały stosownie uzupełnione

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

- brak uwag mających wpływ na wnioskowanie.

Analiza problemu decyzyjnego:

- brak uwag mających wpływ na wnioskowanie.

Analiza kliniczna:

- nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych.

Analiza ekonomiczna:

- brak uwag mających wpływ na wnioskowanie.

Analiza wpływu na budżet:

- brak uwag mających wpływ na wnioskowanie.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bussel 2009	Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. i in., Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP., <i>Blood</i> . 2009 Mar 5; 113 (10): 2161-71
Cantoni 2018	Cantoni S., Carpenedo M., Mazzucconi M.G. i in., Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers, <i>Am J Hematol</i> . 2018 Jan; 93 (1): 58-64
Cersosimo 2009	Cersosimo R.J., Romiplostim in chronic immune thrombocytopenic purpura, <i>Clin Ther</i> . 2009 Sep; 31(9): 1887-907
Cheng 2011	Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., i.in., Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study., <i>The Lancet</i> 2011 377 (pp 393-402)
Cines 2015	Cines D.B., Gernsheimer T., Wasser J. i in., Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim, <i>Int J Hematol</i> . 2015 Sep; 102(3): 259-70
Cines 2017	Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F. i in., Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia, <i>Haematologica</i> . 2017 Aug; 102 (8): 1342-1351
Cooper 2012	Cooper K., Matcham J., Helme K. i in., Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison, <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2014 Jan;30(1): 129-30
Cooper 2014	Cooper K.L., Fitzgerald P., Dillingham K. i in., Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison, <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2012 Jul; 28 (3): 249-58
Depre 2016	Depré F., Aboud N., Ringel F., Salama A. i in., Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand, <i>Transfus Med Hemother</i> . 2016 Sep;43 (5): 375-379
Depre 2018	Depre F., Aboud N., Mayer B., Salama A., Bidirectional inefficacy or intolerance of thrombopoietin receptor agonists: New data and a concise review., <i>Blood Transfusion</i> 2018., 16 (3) (pp 307-312)
Ipema 2009	Ipema H.J., Jung M.Y., Lodolce A.E., Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura, <i>Ann Pharmacother</i> . 2009 May; 43(5): 914-9
Janssens 2015	Janssens A., Tarantino M., Bird R.J. i in., Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity, <i>Acta Haematol</i> . 2015; 134(4): 215-28
Keating 2012	Keating G.M., Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia, <i>Drugs</i> . 2012 Feb 12; 72 (3):415-35
Khellaf 2013	Khellaf M., Viillard J.F., Hamidou M., A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia, <i>Haematologica</i> . 2013 Jun; 98 (6): 881-7
Kuter 2008	Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. i in., Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial, <i>Lancet</i> . 2008 Feb 2; 371(9610): 395-403
Kuter 2015	Kuter D.J., Macahilig C., Grotzinger K. i in., Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim, <i>Int J Hematol</i> . 2015 Mar; 101 (3): 255-63
Lakhwani 2017	Lakhwani S., Perera M., Fernández-Fuertes F. i in., Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres., <i>Eur J Haematol</i> . 2017 Oct; 99 (4): 372-377
Lam 2010	Lam M.S.H., Second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults., <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> 2010., 16 (2) (pp 89-103)
Mazza 2016	Mazza P., Minoia C., Melpignano A. in., The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP), <i>Ann Hematol</i> . 2016 Jan; 95(2): 239-44
Rodeghiero 2013	Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A., i in., Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials, <i>Eur J Haematol</i> . 2013 Nov; 91 (5): 423-36
Steurer 2017	80. Steurer M., Quittet P., Papadaki H.A., i in., A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice, <i>Eur J Haematol</i> . 2017 Feb; 98 (2): 112-120
Zhang 2018a	Zhang J., Liang Y., Ai Y. i in., Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta analysis, <i>PLoS ONE</i> 2018 13 (6)
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	

AMB 2018	Castro Ozelo M., Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira –2018, hematoltransfuscellther. 2018;40(1):50–74
ASH 2011	Neunert C., 2011 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) Blood 2011 117:4190-4207
BHS 2013	Janssens A., Primary immune thrombocytopenia in adults Guidelines for diagnosis and treatment anno 2013 proposed by the Belgian Hematological Society, Belg J Hematol 2013;1:11-20
DGHO/ÖGHO/SGH/G POH/DGTI 2018	Matzdorff A., Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI, Oncol Res Treat 2018;41(suppl 5):1–30
IC 2010	Provan D., International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010 Jan 14;115(2):168-86.
PTHIT 2010	Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytyczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2010; 120 (Suppl)
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2010	Canadian Drug Expert Committee, Final Recommendation – Romiplostim. Indication: Idio-pathic Thrombocytopenic Purpura. https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf
CVZ 2009	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2009/07/13/gvs-advies-romiplostim-nplate-bij-chronische-immuun-idiopathische-thrombocytopenische-purpura-citp
HAS 2009	Progrès thérapeutique important dans le traitement de recours du purpura thrombopénique idiopathique chronique. NPLATE - CT 6579 - English version.
NICE 2011	Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura Technology appraisal guidance Published: 27 April 2011 nice.org.uk/guidance/ta221
PBAC 2010	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - ROMIPLOSTIM, powder for injection, 100 micrograms, 250 micrograms and 500 micrograms, Nplate.
SMC 2009	romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate) No. (553/09).
Pozostałe publikacje	
ADRReports	https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages
Altintop 1997	Altintop L., Albayrak D., Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, American Journal of Hematology 1997, 56(3): 191-192 (abstrakt)
ChPL Nplate	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate
Colovic 2003	Colovic M., Dimitrijevic M., Sonnenburg C. i in., Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. Hematology Journal 2003, 4(5): 358-362
FDA 2017	FDA, Highlights of prescribing information Nplate® (romiplostim) for injection, 6/2017, 1-10
Godeau 1993	Godeau B., Lesage S., Divine M. i in., Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin, Blood 1993, 82(5): 1415-1421
Jacobs 1994	Jacobs P., Wood L., Novitzky N., Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial, American Journal of Medicine 1994, 97(1): 55-59 (abstrakt)
Julia 2006	Julia A. i in., Study on the efficacy and safety of IGIV3I grifols (human intravenous immunoglobulin) in patients diagnosed with chronic immune thrombocytopenic purpura, Blood 2006, 108(11): 66B (abstrakt)
Lee 2013	Lee D., Thornton P., Hirst A. i in., Cost Effectiveness of Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia in Ireland, Applied Health Economics and Health Policy 2013, 11: 457 – 469
Leibl 2005	Leibl H. i in., Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin in adult subjects with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, Blood 2005, 106(11): 76B (abstrakt)
Milligan 2004	Milligan D., Therapy of patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): efficacy, tolerability, and safety of a new liquid intravenous immunoglobulin, Retrieved from European Hematology Association Website 2004: http://www.ehaweb.org
Podolak-Dawidziak 2009	Podolak-Dawidziak M. Patogeneza immunologicznej plamicy małopłytkowej. Acta Haematol. Pol. 2009;40: 837–842
PRAC 2016	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016, 1-89
Pugina 1999	Pugina SA., Evdokimova NM., Rastorguev GG. i in., Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: efficacy of domestic intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia [Russian], Terapevticheskii Arkhiv 1999, 71(8): 50-54 (abstrakt)
Robak 2007	Robak T. i in., Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin product in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura, Blood 2007, 110(11): 393A-394A (abstrakt)
Scaradavou 1997	Scaradavou A., Woo B., Woloski BM. i in., Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients, Blood 1997, 89(8): 2689-2700

Szende 2010	64. Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P., Measurement of utility values in the UK for health states related to immunethrombocytopenic purpura, <i>Current Medical Research & Opinion</i> 2010, 26(8): 1893-903
STA 2012	Single Technology Appraisal (STA), Eitrombopag for adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (cITP), August 2012
Szczekliak 2017	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna
Szczekliak 2018	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2018. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna
URPLWMiPB 2010	http://www.urpl.gov.pl/bezpo%C5%9Bredni-komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-ryzyka-progresji-zespo%C5%82%C3%B3w
URPLWMiPB 2011	http://www.urpl.gov.pl/nplate-romiplostym-%E2%80%93-nowe-zalecenia-dotycz%C4%85ce-dostosowania-dawki-u-pacjent%C3%B3w-z-pierwotn%C4%85
Unsal 2004	Unsal, i in., Anti-D and intravenous immunoglobulin treatments in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, <i>Turkish Journal of Haematology</i> 2004, 21(1): 27-32
Weitz 2012	Weitz I., Sanz M., Henry D. i in., A novel approach to the evaluation of bleeding - related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia, <i>Current Medical Research & Opinion</i> 2012, 28(5): 789-796
WHO UMC	http://www.vigiaccess.org/
Wolf 2003	Wolf HH., Davies SV., Borte M. i in., Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies, <i>Vox Sanguinis</i> 2003, 84(1): 45-53 (abstrakt)
Zawilska 2009	Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. <i>Acta Haematol. Pol.</i> 2009;40(4): 843-849.
Zawilska 2010	Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K., Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów, <i>Medycyna Praktyczna</i> 2010, 120 (Suppl): 2-28
Zawilska 2011	Zawilska K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny. <i>Post N Med</i> 2011;24(7):577-584.

15. Załączniki

- Zał. 1. ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r.
- Zał. 2. ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r.
- Zał. 3. ██████████.: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r.
- Zał. 4. ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa 23.08.2019 r
- Zał. 5. ██████████: Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Warszawa, 20.09.2019 r