

Rekomendacja nr 87/2019

z dnia 21 października 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa romiplostymu (ROM) w populacji pacjentów po splenektomii przeprowadzono 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). Uwzględniono także badania jednoramienne: Janssens 2015, Bussel 2009, Kuter 2013. Ponadto przedstawiono wyniki 1 badania oceniającego skuteczność praktyczną romiplostymu – Mazza 2016.

W wyniku porównania ROM z PLC (Kuter 2008) u pacjentów po splenektomii odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ROM w zakresie: trwała odpowiedź płytkowa, odpowiedź płytkowa, przemijająca odpowiedź płytkowa, trwała odpowiedź płytkowa ze

stabilną dawką ROM, częstość zaprzestania stosowania leczenia wspomagającego, częstość przyjmowania leczenia ratunkowego, czas trwania odpowiedzi na leczenie. Przewagę istotną statystycznie dla porównania ROM względem PLC wykazano również w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ – zdrowie fizyczne (objawy, niepokój), aktywność społeczna, zdrowie reprodukcyjne kobiet.

Ponadto porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi płytkowych na podstawie badań Kuter 2008 i Cheng 2011 wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść ROM względem ELT dla częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem w populacji chorych po splenektomii.

Należy mieć na uwadze, że w badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na istotnie kliniczne punkty końcowe takie jak przeżycie. Ponadto analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. brak badań bezpośrednich oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ROM względem uwzględnionych w analizach komparatorów [redacted], brak oddzielnych wyników dla wszystkich ocenianych w badaniach RCT punktów końcowych dla podgrupy pacjentów po splenektomii, w badaniach oceniano surogatowe punkty końcowe, takie jak odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia lekowa w miejsce komparatorów jest [redacted], bez uwzględnienia RSS. W przypadku uwzględnienia RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy, romiplostym stosowany w miejsce komparatorów jest [redacted].

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted] przy czym należy mieć na uwadze niepewność związaną z liczebnością populacji uwzględnioną w obliczeniach oraz udziałami w rynku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994, z ceną zbytu netto w wysokości [redacted];
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139, z ceną zbytu netto w wysokości [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP – ang. *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.

ITP dzieli się ze względu na przyczynę (pierwotna, wtórna) oraz ze względu na czas trwania (nowo rozpoznana - ndITP, przetrwała – pITP, przewlekła – cITP).

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.

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.

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce wynosi 3-3,5/100 000, a chorobowość na 9,5-12/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z ITP po nieskuteczności I linii leczenia (czyli kortykosteroidach lub immunoglobulinach) wymieniają oprócz wnioskowanego romiplostymu leczenie eltrombopagiem. Wytyczne wskazują, że w sytuacji nieskuteczności I linii leczenia, można zastosować danazol, dapson (wskazane u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii), rytuksymab, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę. Dodatkowo odnalezione wytyczne wymieniają alkaloidy Vinca (w II linii leczenia) oraz hydrochlorochinę (po niepowodzeniu agonistów TRO-R i rytuksymabu). Natomiast w ostatnich liniach leczenia można rozważyć zastosowanie wielolekowej chemioterapii, Campath-1H lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po splenektomii stosuje się eltrombopag, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab.

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. z 2019 r., poz. 65), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej: azatiopryna, danazol, cyklofosfamid, cyklosporyna, kortykosteroidy (prednison, metyloprednizolon);
- w ramach chemioterapii - winkrystyna w rozpoznaniu D69.3: samoistna płamica małopłytkowa;
- w ramach programu lekowego – eltrombopag w programie lekowym „Leczenie dorosłych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Nplate (romiplostym) wskazał eltrombopag. Wybór uznaje się za zasadny.

Dla grupy pacjentów z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6, którzy nie mogą być leczeni eltrombopagiem oraz [REDAKTOWANE]. Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Nplate zawiera substancję czynną romiplostym (ROM).

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.

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Nplate jest wskazany 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).

Wnioskowane wskazanie zakłada populację węższą od wskazania rejestracyjnego. Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, lek stosowany ma być u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ITP, u których zanotowano niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP oraz po nieskuteczności splenektomii objawiającej się liczbą płytek poniżej 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono badania:

- Kuter 2008 – prospektywne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie 2 grup równoległych, kontrolowane placebo. Celem badania było porównanie ROM z PLC w populacji chorych na ITP po splenektomii oraz w populacji chorych na ITP z zachowaną śledzioną. Do badania włączono 125 pacjentów, w tym 83 do grupy ROM i 42 do grupy PLC (utracono 4 pacjentów: 2 z grupy ROM i 1 z grupy PLC). Liczba pacjentów po splenektomii oraz pacjentów bez splenektomii była porównywalna (pacjenci po splenektomii: ROM - 42 pacjentów; PLC - 21 pacjentów; pacjenci bez splenektomii: ROM – 41 pacjentów; PLC - 21 pacjentów). Pacjenci w obu grupach mogli stosować leczenie wspomagające (kortykosteroidy, azatioprynę i/lub danazol). Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie we wszystkich domenach;

- Cheng 2011 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące ELT z placebo. Do badania włączono 197 pacjentów, w tym do grupy ELT – 135 pacjentów, a do grupy PLC – 62 pacjentów. Odsetek pacjentów po splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania: ELT – 37%; PLC – 33,9%. Leczenie dodatkowe było stosowane w trakcie badania przez 47% populacji w grupie ELT oraz przez 50% populacji w grupie PLC. Okres leczenia wynosił 26 tygodni, zaś okres obserwacji 4 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego według Cochrane zostało ocenione jako niskie we wszystkich domenach.

Ocenę skuteczności praktycznej oparto na badaniu Mazza 2016 – retrospektywne, wieloośrodkowe, badanie kohortowe obejmujące chorych na ITP, leczonych ROM lub ELT. Do badania włączono 124 pacjentów, w tym 55 do grupy ROM oraz 69 do grupy ELT. Wcześniejszą splenektomię wykonano u 11 (20,0%) pacjentów z grupy ROM oraz u 7 (10,1%) pacjentów z grupy ELT. Okres obserwacji wynosił 260 tygodni (5 lat). Jakość badania została oceniona wg skali NOS (dobór próby: ****; porównywalność: **; punkt końcowy: ***).

Ponadto w analizie uwzględniono poniższe badania jednoramienne:

- dla populacji pacjentów po splenektomii:
 - Janssens 2015 – jednoramienne, otwarte, eksperymentalne badanie III fazy. Do badania włączono dorosłych pacjentów z ITP, którzy byli wcześniej leczeni i mieli niską liczbę płytek krwi lub występowały u nich krwawienia, które nie mogły być kontrolowane konwencjonalnym leczeniem. W badaniu brało udział 208 (51,1%) pacjentów po splenektomii. W czasie badania chorzy mogli stosować leczenie wspomagające, za wyjątkiem środków cytotoksycznych i alkilujących, rytuksymabu oraz innych środków o domniemanym wpływie na liczbę płytek krwi. Okres obserwacji wynosił do 208 tygodni. Jakość badania została oceniona na 6/8 wg skali NICE;
 - Bussel 2009 – jednoramienne, otwarte badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach Bussel 2006, Newland 2006, Kuter 2008. 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. 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 µg/kg/tydz. Dostosowanie dawki oparte było na poziomie odpowiedzi płytkowej. Chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające (w tym leczenie ratunkowe). Średni czas leczenia wyniósł 68,5 tyg. (od 1 do 156 tyg.). Jakość badania została oceniona na 7/8 wg skali NICE;
 - Kuter 2013 – jednoramienne, otwarte badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniu Bussel 2009. W badaniu wzięli udział pacjenci, którzy ukończyli udziału w badaniu dotyczącym ROM w leczeniu ITP, bez względu na to, czy chorzy byli leczeni ROM czy nie. Okres leczenia wyniósł od 1 do 277 tyg. (średnia 110 tyg.). Jakość badania została oceniona na 7/8 wg skali NICE;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. parametrami statystycznymi:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *relative risk, risk ratio*, ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka;
- MD – ang. *mean difference* – średnia różnic;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

W ocenie jakości życia wykorzystano następujące skale:

- ITP-PAQ (ang. *ITP - patient assessment questionnaire*) - kwestionariusz skonstruowany dla dorosłych chorych na ITP, oceniających takie aspekty jak m.in. objawy, zmęczenie, niepokój, strach, aktywność społeczną i ogólna jakość życia. Kwestionariusz składa się z 44 pytań, zorganizowanych w 10 skal, mierzących zdrowie fizyczne, emocjonalne, pracę, aktywność społeczną, zdrowie reprodukcyjne kobiet oraz jakość życia ogółem. Wyższy wynik kwestionariusza ITP-PAQ wskazuje na lepszy stan zdrowia;
- EQ-5D (ang. *Euro – Quality of Life Questionnaire*) - kwestionariusz stosowany u osób powyżej 12. roku życia, służący do analizy stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina), lęk/depresja oraz ból/dyskomfort. Kwestionariusz jest podzielony na dwie części: pierwsza opiera się na wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQINDEX), druga zawiera natomiast skalę VAS (ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa), na której badany ocenia swój stan zdrowia (EQVAS). Im wyższa cyfra w 5-cyfrowym kodzie, tym oceniana kategoria stanowi większy problem dla chorego;
- FACT-Th (ang. *The functional assessment of cancer therapy thrombocytopenia questionnaire*), oryginalny kwestionariusz składa się z 18 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością. Wersja skrócona kwestionariusza obejmuje 6 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”. Poprawę oznacza wynik malejący;
- MEI-SFb (ang. *The motivation and energy inventory-short form questionnaire*), skrócony kwestionariusz składający się z 18 pytań w 2 aspektach jakości życia: energia fizyczna/energia fizyczna oraz społeczna motywacja. Ocena wg skali 0–6, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Całkowity brak zainteresowania”, odpowiedź 4 oznacza „Nadzwyczajne zainteresowanie”; Poprawę oznacza wynik rosnący.
- FACIT-Fatigue (ang. *The functional assessment of chronic illness therapy fatigue questionnaire*), kwestionariusz składający się z 13 pytań w zakresie skali zmęczenia; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”; Poprawę oznacza wynik malejący.

- SF-36 (*36-Item Short-Form Health Survey*), Skala oceny ogólnej jakości życia – kategorie skali zgrupowane są w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Oceniane są: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. Zawiera w sumie 36 pytań, a średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy. Zakres skali 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik). Poprawę oznacza wynik rosnący.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednio ROM vs PLC

Odpowiedź na leczenie i leczenie ratunkowe

W wyniku porównania ROM z PLC (Kuter 2008) u pacjentów po splenektomii odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ROM w punktach końcowych:

- trwała odpowiedź płytkowa po 8 tyg. obserwacji – ponad 7-krotnie wyższa szansa uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej w grupie ROM, OR=7,23 (95%CI: 2,19; 23,87), a NNT=3 (95%CI: 2; 5);
- odpowiedź płytkowa ogółem po 24 tyg obserwacji – ponad 22-krotnie wyższa szansa uzyskania odpowiedzi płytkowej w grupie ROM, OR= 22,20 (95%CI: 7,84; 62,83), a NNT= 2 (95%CI: 2; 2);
- przemijająca odpowiedź płytkowa – u 40,5% pacjentów stosujących ROM wystąpiły co najmniej 4 cotygodniowe odpowiedzi płytkowe (bez trwałej odpowiedzi płytkowej) pomiędzy 2. i 25. tygodniem badania;
- trwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM po 8 tyg. obserwacji – ponad 6-krotnie wyższa szansa uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej ze stabilną dawką ROM, OR=6,42 (95%CI: 1,78; 23,20), a NNT=4 (95%CI: 3; 7);
- częstość zaprzestania stosowania leczenia wspomagającego po 12 tyg. obserwacji – prawie 13-krotnie wyższa szansa zaprzestania stosowania leczenia wspomagającego w grupie ROM, OR=12,81 (95%CI: 1,88; 87,06), a NNT=2 (95%CI: 2; 3);
- częstość przyjmowania leczenia ratunkowego po 24 tyg. obserwacji – o 73% mniejsza szansa przyjmowania leczenia ratunkowego w grupie ROM, OR=0,27 (95%CI: 0,09; 0,80), a NNT=4 (95%CI: 2;17);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie – w grupie ROM średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 12,3 tygodnia, a w grupie PLC 0,2 tygodnia.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości występowania redukcji dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%.

Analiza wyników eksperymentalnych badań jednoramiennych wykazała:

- w badaniu Jannssens 2015 po maksymalnie 208 tyg. obserwacji:
 - odpowiedź płytkową definiowaną jako podwojenie początkowej liczby płytek krwi oraz uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ uzyskało 88% chorych;
 - wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych odnotowano u 91,8% chorych;
- w badaniu Kuter 2013:
 - odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź płytkowa (uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$) wynosił 90,5% po 277 tygodniach (średnia 110 tyg.);

- u 25,3% chorych w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania zaistniała konieczność zastosowania leczenia ratunkowego;
- liczba płytek krwi wyniosła $86 \times 10^9/l$ dla 104-tygodniowego okresu obserwacji;
- w badaniu Bussel 2009 dla 52 tyg. obserwacji:
 - częstość występowania odpowiedzi płytkowej (uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz podwojenie wartości początkowych bez leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ostatnich 8 tygodni) wyniosła 61,4%;
 - liczba płytek krwi wyniosła $80 \times 10^9/l$.

Porównanie pośrednie ROM vs ELT

Jakość życia

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

Zgodnie z wynikami badania Kuter 2008 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania ROM vs PLC na korzyść ROM w populacji pacjentów po splenektomii w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą:

- kwestionariusza ITP-PAQ – zdrowie fizyczne w zakresie punktów końcowych:
 - objawy - różnica średnich wynosiła MD=10,37 (95%CI: 1,45; 19,29);
 - niepokój - różnica średnich wynosiła MD=20,25 (95%CI: 4,49; 36,01);
- kwestionariusza ITP-PAQ – aktywność społeczna – różnica średnich wynosiła MD=19,26 (95%CI: 2,61; 35,91);
- kwestionariusza ITP-PAQ – zdrowie reprodukcyjne kobiet w zakresie punktu końcowego: zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem – różnica średnich wynosiła MD=22,23 (95%CI: 2,61; 35,91).

Zgodnie z wynikami badania Cheng 2011 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania ELT vs PLC na korzyść ELT w populacji ogólnej włączanej do badania w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą:

- kwestionariusza SF-36 v2 w zakresie parametrów:
 - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego – różnica średnich wynosiła MD=5,4 (95%CI: 0,5; 10,3);
 - witalność – różnica średnich wynosiła MD=3,9 (95%CI: 0,1; 7,7);
 - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych – różnica średnich wynosiła MD=5,4 (95%CI: 0,8; 10,1);
 - komponent psychiczny (ogółem) – różnica średnich wynosiła MD=2,1 (95%CI: 0,2; 4,0);
- kwestionariusza FACT-Th6 – różnica średnich wynosiła MD=1,5 (95%CI: 0,5; 2,5).

W badaniu Cheng 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ELT vs PLC w zakresie parametrów skali SF-36 v2: funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe, ogólna percepcja zdrowia, funkcjonowanie społeczne, poczucie zdrowia psychicznego, komponent fizyczny – ogółem, ani w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.

Odpowiedź na leczenie

Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi płytkowych na podstawie badań Kuter 2008 i Cheng 2011 wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść ROM względem ELT dla częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem w populacji chorych po splenektomii, RD=0,29 (95%CI: 0,06; 0,52), a NNT=4 (95%CI: 2; 17).

W odniesieniu do częstości występowania trwałej odpowiedzi na leczenie ocenianej w obu badaniach w czasie 8 tygodni trwania leczenia nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT w populacji chorych po splenektomii.

Skuteczność praktyczna

W badaniu skuteczności praktycznej Mazza 2016, wśród pacjentów leczonych ROM, po splenektomii odnotowano:

- u 72,7% pacjentów odpowiedź ogólną na leczenie;
- u 36,3% pacjentów całkowitą odpowiedź na leczenie;
- u 36,3% pacjentów częściową odpowiedź na leczenie;
- u 27,2% pacjentów brak odpowiedzi na leczenie.

Ponadto w badaniu Mazza 2016, wśród dorosłych chorych po splenektomii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania ROM vs ELT w analizowanych punktach końcowych.



Bezpieczeństwo

Populacja pacjentów po splenektomii

Porównanie bezpośrednie ROM vs PLC

Badanie Kuter 2008 dla populacji ROM w 24 tyg. obserwacji wykazało:

- nie odnotowano zgonu;
- u 100% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem;
- u 35,7% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia;
- u 4,8% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane zagrażające życiu;
- u 66,7% pacjentów wystąpiły krwawienia ogółem;
- u 21,4% pacjentów wystąpiły krwawienia o ≥ 2 . stopniu nasilenia;
- u 9,5% pacjentów wystąpiły o ≥ 3 . stopniu nasilenia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (ROM vs PLC) dla ocenianych punktów końcowych.

Analiza wyników eksperymentalnych badań jednoramiennych wykazała:

- badanie Janssens 2015:
 - odnotowano 8 zgonów, w tym 6 z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ciężkie działania niepożądane:
 - zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 2 pacjentów;
 - związane ze szpikiem kostnym wystąpiły u 2 pacjentów;
 - zdarzenia niepożądane:
 - ciężkie zdarzenia niepożądane: zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 5 pacjentów;
 - zdarzenia niepożądane zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 5 pacjentów;
 - zdarzenia niepożądane związane ze szpikiem kostnym u 3 pacjentów;
- badanie Kuter 2013:
 - zgony ogółem – 0,02/100 pacjentotygodni;
 - ciężkie działania niepożądane ogółem – 0,17/100 pacjentotygodni;
 - zdarzenia niepożądane ogółem – 23,8/100 pacjentotygodni;
- badanie Bussel 2009 – odnotowano 1 zgon w maks. okresie 156 tyg.

Porównanie pośrednie ROM vs ELT

Porównanie pośrednie ROM i ELT, na podstawie badań Kuter 2008 i Cheng 11, dotyczące częstości występowania krwawień o ≥ 2 . i o ≥ 3 . stopniu nasilenia nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami.



Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (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 (ang. *myelodysplastic syndrome*) do AML (ang. *acute myelogenous leukemia*). Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy; reakcja uczuleniowa (nadwrażliwość); zakażenie górnych dróg oddechowych.

Odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zawierającego romiplostym na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre).

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

Na stronie FDA 2017 odnaleziono ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM, które wskazuje na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak: progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej, powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, utraty odpowiedzi na ROM.

Odnaleziono 2 komunikaty bezpieczeństwa stosowania produktu Nplate na stronie URPL:

- z 2010 r. – w komunikacie wskazano, że chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny odnotowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej;
- z 2011 r. – w komunikacie 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. Wskazano także, 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.

Ponadto zgodnie WHO Uppsala Monitoring Centre, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nplate w postaci liczby przypadków poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednich oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ROM względem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z powyższym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie zostało oparte na porównaniu pośrednim (dla populacji pacjentów po splenektomii) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy również zwrócić uwagę na występującą między włączonymi badaniami RCT wysoką heterogeniczność dotyczącą

częstości stosowania leczenia wspomagającego wśród pacjentów oraz heterogeniczność badań jednoramiennych.

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- 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 oceniano surogatowe punkty końcowe, 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;
- w badaniu Cheng 2011 trwała odpowiedź płytkowa dla ELT została oceniona w ramach analizy post-hoc, co może ograniczać wnioskowanie 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 w publikacji Kuter 2008 wskazano na brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi po splenektomii oraz bez splenektomii;
- w populacji osób dorosłych w badaniu Kuter 2008 u chorych stosowano odmienny schemat dostosowywania dawki ROM niż zalecany w ChPL;
- 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;

[Redacted text block]

- część wyników/danych odczytywano z wykresów, w związku z czym istnieje niepewność co do precyzji odczytu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano następujące rozwiązanie:

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Nplate (romiplostym, ROM) z eltrombopagiem (ELT) w populacji dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na inne sposoby leczenia

przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjent). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia krwawień.

Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ROM w miejsce komparatorów (ELT

- w wariantcie z RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy, jest

Wartość oszacowanego inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) wynosi bez uwzględnienia RSS:

- dla porównania ROM vs ELT:
 - w perspektywie NFZ:
 - w perspektywie wspólnej:

Oszacowana wartość ICUR bez uwzględnienia RSS dla porównania ROM vs ELT znajduje się

, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu opłacalności, , wynosi:

– dla porównania ROM vs ELT:

o Nplate 250 µg: [REDACTED]

o Nplate 125 µg: [REDACTED]

– [REDACTED]

o Nplate 250 µg: [REDACTED]

o Nplate 125 µg: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu Nplate.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, dla porównania ROM vs ELT, w perspektywie NFZ i [REDACTED], zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej – wnioskowana interwencja była bardziej skuteczna i droższa – powodowało testowanie [REDACTED]

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

Ograniczenia analizy

W związku z faktem, że analiza ekonomiczna opiera się na przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej, należy uznać, że ograniczenia odnoszące się do tej analizy mają również zastosowanie przy ocenie ekonomicznej.

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (najdłuższy okres obserwacji to 260 tygodni), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych;

Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła alternatywne oszacowania z uwzględnieniem dawkowania IVIg i metyloprednizolonu wskazanego w wytycznych PTHiT 2010.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ROM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. eltrombopagiem), w związku z czym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Cena za opakowanie leku, przy której koszt stosowania terapii ROM nie jest wyższy od kosztu terapii ELT wynosi:

- Nplate 125 mcg – [redacted];
- Nplate 250 mcg – [redacted]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym, ROM) w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) po wykonanym zabiegu splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej 30 x 10⁹/l z objawami skazy krwotocznej i niedostateczną odpowiedzią na inne leczenie farmakologiczne (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), przeprowadzono z perspektywy płatnika

publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków, przepisania i podania leków, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oraz leczenia krwawień. Liczebność populacji z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie sterydami i immunoglobulinami, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [REDACTED] w każdym roku refundacji. Natomiast liczebność populacji [REDACTED] oszacowano na [REDACTED] w każdym roku refundacji.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nplate spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [REDACTED] bez RSS, kolejno w pierwszym i drugim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w kolejnych latach finansowania wnioskowanego programu lekowego.

Wyniki (inkrementalne) z perspektywy wspólnej są [REDACTED] od wyników z perspektywy NFZ o [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia:

- dawki IVIg 102,13 g zużywanej podczas jednej terapii ratunkowej, gdzie koszty płatnika wynoszą [REDACTED] w I roku refundacji oraz [REDACTED]
- dawki ROM [REDACTED] gdzie koszty płatnika [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- niepewności oszacowania populacji – porównanie danych wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji docelowej z danymi 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);
- przyjęte założenie dotyczące przyjęcia udziałów ROM w oparciu o założenia własne wnioskodawcy jest związane z wysoką niepewnością wyników;
- nie uwzględniono wydatków związanych z konsekwencjami działań niepożądanych;
- uwzględnione w analizie 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Agencji należy także zwrócić uwagę na następujące kwestie:

- rozważenie dopisania do kryteriów monitorowania leczenia romiplostymem wykonania biopsji szpiku kostnego, w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie, nowych cytopenii lub nowych nieprawidłowości w morfologii krwi;
- proponuje się dodanie do programu lekowego definicji odpowiedzi na leczenie romiplostymem;
- w celu ujednoczenia zapisów 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”;
- jednym z kryteriów wyłączenia z ocenianego programu lekowego jest zaburzenie czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 . Aby móc dokonać oceny tą skalą, należy wziąć pod uwagę następujące parametry: bilirubinę, albuminę, czas protrombinowy/INR, wodobrzusze, encefalopatię wątrobową. W związku z powyższym proponowane jest rozszerzenie panelu badań o brakujące parametry.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych oraz rekomendacji praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia pacjentów z ITP:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2010 (Polska);
- International Consensus Report (ICR) 2010;
- Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria);
- Belgian Hematological Society (BHS) 2013 (Belgia);
- The American Society of Hematology (ASH) 2011 (USA);
- Associação Brasileira de Hematologia (AMB) 2018 (Brazylia).

Według polskich wytycznych u pacjentów z ITP po nieskuteczności I linii leczenia (czyli kortykosteroidach lub immunoglobulinach) zaleca się do stosowania agonistów TPO-R (eltrombopag

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących stosowania ROM, w tym:

- 5 pozytywnych / pozytywnych warunkowych:
 - National Institute for Health and Care (NICE) 2011 (Wielka Brytania);
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2010 (Australia);
 - College voor zorgverzekeringen (CVZ) 2009 (Holandia);
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2009 (Francja);
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2009 (Szkocja);
- 1 negatywna:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH) 2011 (Kanada) – rekomendacja negatywna z uwagi na brak opłacalności i ryzyko związane z stosowaniem leku;

Ponadto National Centre for Pharmacoeconomics (NCPe 2019) poinformowało, że pełna ocena HTA jest zalecana w celu oceny klinicznej efektywności i opłacalności romiplostymu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną m. in. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z ITP po splenektomii, którzy nie osiągnęli właściwej odpowiedzi lub mieli nietolerancję kortykosteroidów i immunoglobulin

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy:

- Nplate w dawce 125 µg

- Nplate w dawce 250 µg

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4561.2018.17.MN; PLR.4600.4563.2018.17.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Nplate (romiplostinum) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Nplate (romiplostinum) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”;
2. Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.21.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostinum) w ramach programu lekowego: «Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)»”. Data ukończenia: 4 października 2019 r.