



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Nplate (romiplostim)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pediatrycznych chorych
na przewlekłą pierwotną małopłytkowość
immunologiczną (ICD-10 D69.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.22.2019

Data ukończenia: 03.10.2019 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.

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 r., 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)
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASH	A amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne (ang. American Society of Hematology)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
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)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
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
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna ang. primary immune thrombocytopenia)
IVIg	Immunoglobulina dożylna
KIT	kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ang. Kids' immune thrombocytopenia tool)
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)
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)
p	poziom istotności statystycznej
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)
ROM	romiplostim
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)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
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	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.6. Ocena Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.3.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.5. Komentarz Agencji	61
5. Ocena analizy ekonomicznej	63
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	63
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	67
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	70
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	70
5.2.2. Wyniki analizy progowej	70
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	71
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	74
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	75
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	76
5.4. Komentarz Agencji	76
6. Ocena analizy wpływu na budżet	78
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	78
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	79
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	81
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	84
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	96
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	99
14.	Źródła.....	100
15.	Załączniki.....	102

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4560.2018.16.MN,
PLR.4600.4562.2018.16.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostym)

Wnioskowana technologia:

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą 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:

- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, EAN: 5909990766994 – [REDACTED] PLN;
- Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg, 1 fiol. proszku, EAN: 8715131018139 – [REDACTED] PLN.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Wnioskodawca:

Amgen Sp. z o.o.
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.4600.4560.2018.16.MN oraz PLR.4600.4562.2018.16.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) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą 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 14.06.2019 r., znak OT.4331.22.2019.PW.5 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2019 r. pismem z dnia 19.09.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Analiza kliniczna: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Analiza ekonomiczna: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Analiza wpływu na budżet: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Pismo zawierające odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.22.2019.PW.5 w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

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 mcg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, EAN: 5909990766994; Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg, 1 fiol. proszku, EAN: 8715131018139
Kod ATC	B02BX04
Substancja czynna	romiplostym
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą 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 mcg/kg mc., 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>Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg)</p> <p>Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = masa ciała (kg) x dawka w mcg/kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni. <p>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 mcg</p> <p>Rozpuścić liofilizowany produkt w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/500 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</p> <p>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 mcg</p> <p>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 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/125 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</p> <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 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/l$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ 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 na podstawie tabeli dostosowania dawki (tabela 2) w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc.</p>
Droga podania	<p>Do podania podskórnego</p> <p>Po rozpuszczeniu proszku Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie.</p> <p>Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji produktu w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Jeśli obliczona indywidualna dawka jest mniejsza niż 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu z użyciem niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki (patrz punkt 6.6). Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.</p> <p>Niedozwolone jest samodzielne stosowanie produktu Nplate przez dzieci i młodzież.</p>

Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. Częsteczką przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednoczątkowe 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.
--	---

Zródło: ChPL Nplate

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4.02.2009 r. Pediatria populacja z ITP: 30.01.2018 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	NIE
Symbol czarnego trójkąta	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Zródło: ChPL Nplate

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Nplate w pediatrycznej populacji chorych z ITP. Nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Produkt leczniczy Nplate był oceniany w populacji dorosłych chorych z ITP (zatem w populacji rozłącznej z ocenianym wskazaniem) w roku 2010, 2012 i 2014. Natomiast w roku 2017 Nplate był oceniany, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), u chorych po splenektomii, lub u których splenektomii nie można wykonać. Poniżej przedstawiono skrótowo treść Opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji.

- Opinia Rady Przejrzystości nr 398/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nplate (romiplostym) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3).

„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 á 250 µg we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać.” Pełna treść opinii:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/182/ORP/U_49_546_opinia_398_Nplate_RDTL.pdf

- Opinia nr 16/2017 z dnia 15 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań á 250 µg we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

„Agencja Ocena 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 á 250 µg we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.”

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/182/REK/Rdtl_16_2017_Nplate_MKP.pdf

3.1.1.4. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, EAN: 5909990766994 – [redacted] PLN; Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg, 1 fiol. proszku, EAN: 8715131018139 – [redacted] PLN.
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]

3.1.1.5. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od 1 do 18 roku życia; 2) rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletniości mogą być leczeni w programie lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego – pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na romiplostym, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z Escherichia coli ; 2) zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 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.
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 określonymi w kryteriach 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>

3.1.1.6. Ocena Agencji

Analicy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od do zarejestrowanego wskazania – oceniane wskazanie odnosi się jedynie do populacji pediatrycznej (wiek od 1 do 18 roku życia).

Agencja zwraca uwagę na zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, który umożliwia włączanie do programu pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego, zatem daje możliwość włączania do programu pacjentów po nieskuteczności eltrombopagu. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku kryteriów kwalifikacji do terapii ELT zapis ten jest doprecyzowany i brzmi „niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP. Z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów”, zatem nie daje możliwości stosowania ELT po ewentualnej nieskuteczności ROM.

Dodatkowo warto 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 zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6, którzy nie mogą być leczeni eltrombopagiem. Podgrupy tych pacjentów nie uwzględniono w przekazanych Agencji analizach.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii. [Zawilska 2009]

Epidemiologia

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000 [Szczeklik 2017]. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE jest tożsama i wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii. [Zawilska 2009, Szczeklik 2017].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna znajduje się na liście chorób rzadkich. Według organizacji Orphanet z 2018 r., chorobowość na ITP w Europie wynosi 25,0 na 100 000 osób, a zapadalność 6,75 na 100 000 osób. Z kolei, według danych EMA z 2015 r., zapadalność na ITP w ciągu roku, wśród dorosłych wynosi 1,6-3,9 na 100 000 osób populacji europejskiej.

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].

Według ekspertów ankietowych przez Agencję obecna liczba chorych na ITP trwającą powyżej 12 miesięcy, u których odnotowano niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia wynosi od 50 do 100 pacjentów, a liczba nowych przypadków została oszacowana na zakres od 10 do 70.

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 płytkowej glikoproteiny IIIa. Miejscem wytwarzania przeciwciał jest głównie śledziona, a po kilku tygodniach trwania choroby również szpik. Swoiste autoprzeciwciała przeciwplatekowe powodują zniszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Przeciwciała te należą do klasy IgG, znacznie rzadziej IgM lub IgA, i są skierowane przeciwko płytkowym glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom błonowym. Zwraca się uwagę na zakażenia wirusowe i *Helicobacter pylori*, które mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność. Opłaszczony przeciwciałami płytki ulegają fagocytozie przez makrofagi, mające receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin. Zwiększona ekspresja receptora Fc może być spowodowana działaniem różnych toksyn bakteryjnych, a także cytokin uwalnianych podczas zakażeń (np. INF- γ). Pewne znaczenie może również mieć regulacja hormonalna pod względem estrogenów i progesteronu. Niszczenie płytek zachodzi głównie w śledzionie. U ~40% chorych na ITP nie wykrywa się przeciwciał przeciwplatekowych.

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

W ostatnich latach wykazano, że w patogenezie ITP odgrywa rolę nie tylko nasilone niszczenie płytek, ale również zmniejszone ich wytwarzanie, wynikające z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Przyczyną tych zaburzeń jest najprawdopodobniej działanie przeciwciał 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 ≥ 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 przeciw płytkowych nie jest zalecane do rutynowej diagnostyki, gdyż nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych na ITP. Oznaczenie TSH i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie może być natomiast przydatne, gdyż nadczynność tarczycy występuje u około 8-14% chorych na ITP. Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u około 40% chorych na ITP, ich rutynowe badanie bez obecności objawów zespołu antyfosfolipidowego nie ma uzasadnienia. Oznaczenie przeciwciał przeciwjadrowych ułatwia różnicowanie z toczeniem rumieniowatym układowym. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym pozwala na różnicowanie z małopłytkowością ciężarnych. Badanie PCR w kierunku parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii może być pomocne w diagnostyce przyczyn wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej. [Zawiłska 2011]

Leczenie i cele leczenia

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

Przebieg naturalny

Naturalny przebieg ITP jest zmienny i nieprzewidywalny jednak ITP u dzieci ma z reguły przebieg krótkotrwały, a w co najmniej 2/3 przypadków obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy. Zakres objawów przedmiotowych i podmiotowych ITP może być bardzo szeroki. U wielu chorych albo nie ma żadnych objawów skazy, albo objawy te są jedynie niewielkie. Częstość i nasilenie powikłań krwotocznych zależy od liczby płytek krwi, a także od dodatkowych czynników, jakimi są: wiek, zakażenia, niewydolność nerek, stosowanie leków upośledzających układ hemostazy lub powodujących uszkodzenie śluzówki żołądka oraz narażający na urazy styl życia [Zawiłska 2009].

U dzieci z ITP choroba zazwyczaj objawia się w sposób ostry, z nagłym krwawieniem śluzówkowo-skórnym, izolowaną trombocytopenią i niewielką liczbą innych objawów. Wybroczyny skórne i zasiniazenia mogą być rozległe, jednak wiele dzieci z ITP ma tylko minimalne objawy wskazujące na krwawienia, pomimo zaawansowanej małopłytkowości. Typowe objawy są podobne jak te występujące u dorosłych i obejmują plamicę, krwawe wybroczyny skórne, krwawienie z nosa, krwiomocz i – w przypadku nastoletnich dziewcząt – krwotok miesiączkowy [Bennet 2009].

U dzieci, szczególnie poniżej 10 roku życia, pierwotna małopłytkowość immunologiczna ma zazwyczaj ostry przebieg, ustępując samoistnie po paru tygodniach lub miesiącach. U ok. 80% dzieci dochodzi do samoistnych remisji w ciągu 6 miesięcy, od wystąpienia choroby, bez względu na to, czy zastosowano leczenie czy nie. Tylko u około 15-20% dzieci choroba przybiera postać przewlekłą [EGBMT 2011].

U chorych na ITP poza objawami związanymi z zaburzeniem hemostazy występuje jeszcze szereg innych objawów wpływających głównie na jakość życia. Należą do nich: zmęczenie, bezsenność, zgaga, utrata apetytu, wypadanie włosów oraz (szczególnie u osób dorosłych) niepokój związany z ryzykiem niekontrolowanego krwawienia [EGBMT 2011].

Zachorowalność i umieralność wzrasta w grupie chorych opornych na leczenie, u których reakcja na terapię nie występuje w ciągu kilku pierwszych lat od rozpoznania. W tej grupie śmiertelne powikłania występują nawet u 3% chorych rocznie. Do najczęstszych przyczyn zgonu należą krwotok wewnątrzczaszkowy oraz zakażenia [EGBMT 2011].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ – pacjenci w wieku 1-18 lat

Rok	Liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem wg ICD-10 D69.3 (rozpoznanie główne lub współistniejące)	Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 D69.3 (rozpoznanie główne lub współistniejące)	Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D 69.3)”
2014	1 245	-	-
2015	1 357	814	-
2016	1 288	725	-
2017	1 216	600	-
2018	1 307	657	40

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 4 opinie.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie ekspertów ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, Warszawa	Prof. dr hab. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, Bydgoszcz	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk, Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Lublin	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, Zabrze
Obecna liczba chorych w Polsce	Częstość występowania małopłytkowości 1-4/100 tys Przewlekła małopłytkowość u 10 – 20% z nich	70-90	„Nie mam danych”	Okolo 50-100
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce		40-70	Nie ma w Polsce takiego rejestru. Wg badań populacyjnych małopłytkowość immunologiczna występuje w Japonii u 1,91-8,4/10 ⁵ dzieci poniżej 15 r.ż., we Francji 2,53/10 ⁵ , UK-4,2; Tajwan-4,2; Korea-14,5. Można więc przyjąć, że w Polsce rocznie stwierdza się ok. 200 000-250 000 zachorowań u pacjentów pon. 18 r.ż.	10-20
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Małopłytkowość przewlekła dotyczy 10-20% dzieci z małopłytkowością tj ok 60 nowych zachorowań /rocznie co przekłada się na ok 80 – 100 dzieci rocznie leczonych	<10%	Ok. 20-25% dzieci z rozpoznaniem ITP przechodzi w fazę przetrwałą lub przewlekłą choroby. Z ok. 40-45 000 tych pacjentów, po wykorzystaniu innych opcji leczenia, prawdopodobnie	30-40%

	<p><i>agonistami thrombopoetyny.</i> <i>Część z nich leczona jest aktualnie eltrombopagiem stad należy liczyć że romiplostym byłby podawany ok 50 dzieci rocznie</i></p>		<p><i>ok. 10 000-15 000 dzieci kwalifikowałyby się do leczenia agonistami receptora trombopoetyny</i></p>	
--	---	--	---	--

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ITP, w dniu 23 września 2019 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (PTTiH; <http://pthit.pl/>)

W celu przedstawienia najaktualniejszych danych, publikacje wyszukiwano od 2010 r. W wyniku przeszukiwania baz danych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów dotyczących leczenia ITP, w tym 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów (PTTiH).

Zgodnie z treścią wytycznych z 2018 roku, do tej pory nie opracowano standardowej metody leczenia ITP w populacji dzieci i młodzieży. Chorych należy kierować do ośrodków z doświadczeniem w dziedzinie hematologii dziecięcej. U nowozdiagnozowanych dzieci z ITP, u których nie występują krwawienia lub mają one łagodny stopień nasilenia, leczenie nie jest zwykle rekomendowane. Generalnie, liczba trombocytów nie jest kryterium decyzyjnym odnośnie leczenia nowozdiagnozowanych dzieci chorych na ITP. Rozważyć należy czynniki takie jak wiek chorego, podatność na urazy czy aspekty psychologiczne. Splenektomia u dzieci nie powinna być wykonywana. Może ona być rozpatrywana jedynie jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste.

Leczenie II linii dzieci chorych na postać przetrwałą lub przewlekłą ITP obejmuje terapie takie jak: **strategia „patrz i czekaj”** (zalecana przez wytyczne polskie oraz AIEOP 2010 – jak wspomniano powyżej, u większości dzieci objawy skazy krwotocznej są łagodne i leczenie nie jest potrzebne nawet przy małej liczbie płytek krwi), **kortykosteroidy stosowane w wysokich dawkach** (powinny być stosowane jak najkrócej), **przeciwciała monoklonalne – rytuksymab** (według wytycznych ASH 2011 terapię rytuksymabem należy rozważyć u dzieci lub młodzieży z ITP, u których utrzymuje się istotne krwawienie pomimo leczenia IgIV, Ig anty-D lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów. Polskie wytyczne wskazują, iż większą skuteczność obserwowano u starszych dzieci, w wieku pokwitania, niż u młodszych. Z kolei, według Międzynarodowej grupy roboczej ds. ITP, rytuksymab może stanowić alternatywę dla splenektomii, u niektórych dzieci, konieczne są jednak dodatkowe badania dotyczące oceny długoterminowego bezpieczeństwa jego stosowania u dzieci), **monoterapia lub leczenie skojarzone lekami tj.: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A, alkaloidy Vinca** (leki cytotoksyczne należy stosować z wyjątkową ostrożnością, jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach, z kolei, podczas stosowania terapii skojarzonej, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia poważnej toksyczności podczas podawania wielu leków), **splenektomia** (rzadko jest zalecana w populacji pediatrycznej chorych na ITP. Stanowi skuteczną metodę leczenia przewlekłej ITP u 70-80% dzieci, jednakże ryzyko ciężkich zakażeń, których częstość oceniana jest na 3%, nakazuje ostrożność w podejmowaniu decyzji o zabiegu. Zabieg odwleka się tak długo, jak to jest możliwe. Nie wykonuje się go u dzieci <5 roku życia), **agoniści receptora TPO - romiplostym, eltrombopag** (nie przedstawiono konkretnych zaleceń dot. zastosowania tych leków,

wspomniano o nich jedynie w wytycznych polskich oraz opracowanych przez Międzynarodową grupę roboczą ds. ITP), **danazol** (zgodnie z zaleceniami polskimi, z uwagi na androgenne działania niepożądane nie jest lekiem chętnie używanym w pediatrii), **immunoglobuliny dożylnie anty-D** (wymieniane przez AIEOP 2010 – wykazują skuteczność u ok. 70% chorych Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii), **immunoglobuliny dożylnie – IgIV** (według wytycznych AIEOP 2010, istnieją dowody wskazujące na skuteczność IgIV w szybkim zwiększaniu liczby płytek krwi, jak również w odroczeniu lub uniknięciu splenektomii. Pozytywna odpowiedź na leczenie IgIV może być czynnikiem predykcynym dobrej odpowiedzi na splenektomię. Przeciwnie, negatywna reakcja na IgIV jest zapowiedzią niepowodzenia tej procedury).

Leczenie w stanach nagłych obejmuje duże dawki kortykosteroidów drogą dożylną i preparaty IgIV (konieczne może być równoczesne przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych), dodatkowe opcje terapeutyczne to: immunoglobulina anty-RhD, alkaloidy Vinca rosea i leki antyfibrynolityczne stosowane głównie w skojarzeniu z lekami I linii, splenektomia ze wskazań nagłych.

Należy podkreślić, że 4 z 5 odnalezionych dokumentów zostało opublikowanych przez zarejestrowaniem romiplostymu w leczeniu ITP w populacji pediatrycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu ITP

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018</p>	<p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia nie powinna być oparta ty ko na skłonności chorego do występowania krwawień i liczbie płytek krwi. Pod uwagę należy wziąć także stadium choroby i jej przebieg oraz wiele innych, indywidualnych czynników (siła zaleceń EC, poziom dowodów 3).</p> <p>Do czynników które należy uwzględnić należy m.in. wcześniejszy przebieg choroby, krwawienia w wywiadzie, działania niepożądane wcześniejszych terapii, konsekwencje zawodowe czy edukacyjne, wiek chorego, współistniejące choroby i stosowane leki np. antykoagulanty, dostęp do specjalistycznej opieki ambulatoryjnej i szpitalnej, doświadczenie lekarza prowadzącego / kliniki w leczeniu ITP, preferencje chorego, sytuację psychospołeczną. Należy pamiętać, że dzieci i młodzież są bardziej aktywne i uwzględnić powinno się ryzyko powstania obrażeń w przedszkolu, szkole, podczas zajęć rekreacyjnych.</p> <p>W przypadku nowo zdiagnozowanych chorych na ITP, u których krwawienia nie występują lub mają one łagodny stopień nasilenia a liczba płytek krwi jest poniżej wartości $20-30 \times 10^9/l$, leczenie zwykle może być zaproponowane, gdy chory obawia się wystąpienia krwawienia lub brak terapii byłby trudny do zaakceptowania przez chorego. W przypadku chorych, u których liczba płytek krwi wynosi powyżej $20-30 \times 10^9/l$, strategia obserwacji chorego będzie właściwa. Jeśli jednak chory życzy sobie by rozpocząć leczenie, nie powinno mu się odmawiać terapii.</p> <p>Do tej pory nie opracowano standardowej metody leczenia ITP w populacji dzieci i młodzieży. Chorych należy kierować do ośrodków z doświadczeniem w dziedzinie hematologii dziecięcej (siła zaleceń EC, poziom dowodów 5).</p>
<p>Grupa ds. Hemostazy PTHit 2010</p>	<p>Postępowanie powinno być indywidualnie dostosowane do każdego chorego. Kwalif kując do leczenia, należy brać pod uwagę przede wszystkim ryzyko niebezpiecznych krwawień, które zależy od wielu czynników. W jego ocenie należy uwzględnić: liczbę płytek i stopień nasilenia skazy krwotocznej, wiek chorego, obecność chorób towarzyszących predysponujących do krwawień, konieczność przyjmowania leków przeciwzakrzepowych, planowane zabiegi chirurgiczne lub inwazyjne procedury diagnostyczne, aktywność i styl życia chorego.</p> <p>Do istotnych czynników, mających wpływ na podejmowanie decyzji o dalszym postępowaniu, należą oczekiwania chorego i nastawienie do leczenia. Należy również rozważyć korzyści związane z leczeniem i zagrożenia wynikające z potencjalnych działań niepożądanych leków i omówić je z chorym.</p> <p>Liczba płytek pozostaje istotnym kryterium kwalif kacji do leczenia, ponieważ stopień małopłytkowości koreluje z nasileniem krwawień. Większość autorów przyjmuje za tzw. minimum hemostatyczne liczbę płytek $\geq 30 \times 10^9/l$. Wykazano, że ryzyko zgonu chorych na ITP i liczbą płytek $>30 \times 10^9/l$ nie różni się od ryzyka w populacji ogólnej, natomiast jest większe w przypadku utrzymywania się liczby płytek $<30 \times 10^9/l$. <u>Leczenia wymagają zwykle chorzy z liczbą płytek $<20-30 \times 10^9/l$ i/lub objawami skazy krwotocznej. U chorych z liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ leczenie jest rzadko wskazane, o ile nie występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień:</u> zaburzenia czynności płytek i/lub inne defekty hemostazy, urazy, zabiegi chirurgiczne, konieczność stosowania antykoagulantów lub leków przeciwplatek, zawód lub styl życia predysponujący do urazu.</p>
<p>ASH 2011</p>	<p>Leczenie powinno się wdrożyć u nowo zdiagnozowanych chorych z liczbą płytek krwi $<30 \times 10^9/l$ [sugestia, 2C].</p>
<p>Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010</p>	<p>Decyzje terapeutyczne należy podejmować, biorąc pod uwagę następujące czynniki: stopień krwawienia, choroby współistniejące predysponujące do krwawienia, powikłania określonych terapii, aktywność i styl życia chorego, tolerancja na działania niepożądane, potencjalne interwencje, które mogą powodować krwawienie, dostępność opieki, oczekiwania chorego, niepokój lub lęk chorego dot. obciążenia chorobą, stosowanie przez chorego leków na schorzenia inne niż ITP, które mogą powodować ryzyko krwawienia.</p> <p><u>Leczenie rzadko jest wskazane u chorych z liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9/l$, o ile nie występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień:</u> dysfunkcje płytek krwi lub inne wady hemostazy, urazy, operacje, choroby współistniejące z krwawieniem, konieczność stosowania terapii przeciwkrzepliwnej, zawód lub styl życia predysponujący do urazu.</p> <p>Podczas wyboru opcji leczenia należy również wziąć pod uwagę preferencje chorego.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Leczenie należy dobrać biorąc pod uwagę objawy kliniczne, liczbę krążących płytek krwi i wpływ ITP na jakość życia chorego [IIb, B].
AIEOP 2010	<p>Decyzja o tym, jak i kiedy leczyć, zależy od kilku czynników innych niż liczba płytek: objawy kliniczne, postać objawów krwawienia, choroby współistniejące, wiek i styl życia chorego (a zatem potrzeba ochrony przed urazami), oraz stan społeczny rodziny [8,9; A].</p> <p>Ponadto decyzje dotyczące leczenia powinny być oparte na skuteczności klinicznej, występowaniu działań niepożądanych, które nie przeważają nad ryzykiem związanym z chorobą i gwarancją dobrej jakości życia.</p> <p>Dodatkowo, decyzje dotyczące leczenia powinny być podjęte wspólnie z chorym/rodzicami, aby ocenić zalety i wady każdej opcji w odniesieniu do historii klinicznej chorego i poprzednich reakcji na leczenie.</p>
I linia leczenia	
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018	<p>U nowozdiagnozowanych dzieci z ITP, u których nie występują krwawienia lub mają one łagodny stopień nasilenia, leczenie nie jest zwykle rekomendowane. Również pojedyncze krwiaki i wybroczyny nie są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. U chorych, u których występują krwotoki śluzowe należy rozpocząć leczenie. Generalnie, liczba trombocytów nie jest kryterium decyzyjnym odnośnie leczenia nowozdiagnozowanych dzieci chorych na ITP. Rozważyć należy czynniki takie jak wiek chorego, podatność na urazy czy aspekty psychologiczne.</p> <p><u>Dawkowanie u dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ Prednizon: 1-2 mg/kg/dobę p.o. lub i.v. przez 1-2 tygodnie. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie tygodniową dawkę należy zredukować o 10 mg, aż do osiągnięcia dawki 0,5 mg/kg/dobę. Następnie dawkę należy zredukować o 5 mg/tydzień; ⊛ Metylprednizolon: 125-1000 mg i.v. przez 1-5 dni (następnie prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę p.o.). Dawkę należy zredukować zgodnie z informacjami wskazanymi powyżej); ⊛ Deksametazon: 40 mg p.o. dobowo przez 4 dni, 4-6 cykli co 14-28 dni. <p><u>Dawkowanie u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ Prednizon: 0,25-4 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, rekomendowana dawka 2 mg/kg przez 4 dni, nie dłużej niż 2 tygodnie; ⊛ Metylprednizolon: 30 mg/kg (max. 1000 mg) i.v.; ⊛ Deksametazon: 0,7 mg/kg/dobę (max. 40 mg/dobę) przez 4 dni. <p>Immunoglobuliny dożylnie należy stosować w dawce 0,4-1 g/kg/dobę. W przypadku braku odpowiedzi dawkę należy raz powtórzyć po 3 dniach.</p>
Grupa ds. Hemostazy PTHIT 2010	<p>Populacja pediatryczna – postać ostra ITP</p> <p><u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ większość dzieci z nowo rozpoznaną ITP nie ma objawów istotnego krwawienia i może nie być leczona, zgodnie ze strategią polegającą na oczekiwaniu na samoistną remisję. Decyzja musi być podjęta przez hematologa, rodziców i ewentualnie chorego. Rodzice i ewentualnie chory muszą świadomi możliwości wystąpienia ciężkiego krwawienia. <p><u>Kortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ prednizon stosowany tak krótko jak to możliwe; ⊛ wysokie dawki metyloprednizolonu dożylnie przez 7 dni. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ stosowane u dzieci Rh-dodatnich. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p>
ASH 2011	<p>Populacja pediatryczna</p> <p><u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ dzieci, u których nie występują lub występują łagodne krwawienia (tzn. występują tylko objawy skórne, takie jak siniaki i wybroczyny) mogą być poddane wyłącznie obserwacji, niezależnie od liczby płytek krwi [rekomendacja, 1B]. <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ krótkotrwała terapia kortykosteroidami stanowi terapię I linii u chorych pediatrycznych wymagających leczenia [rekomendacja, 1B]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ nie zaleca się stosowania Ig anty-D u dzieci ze zmniejszonym stężeniem hemoglobiny spowodowanym krwawieniem lub z objawami hemolizy autoimmunologicznej [rekomendacja, 1C]; ⊛ pojedyncza dawka Ig anty-D może być zastosowana jako leczenie I linii u dzieci Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii [sugestia, 2B]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ pojedyncza dawka IgIV (0,8-1 g/kg) stanowi terapię I linii u chorych pediatrycznych wymagających leczenia [rekomendacja, 1B]; ⊛ IgIV można zastosować, jeśli pożądanym jest szybszy wzrost liczby płytek krwi [rekomendacja, 1B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010	<p>Populacja pediatryczna <u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ większość dzieci z ostrym ITP i łagodnymi objawami klinicznymi można leczyć poprzez obserwację i poradnictwo terapeutyczne (24 godz. na dobę), niezależnie od liczby płytek krwi [B]; ⊗ chorych należy poddać ponownej ocenie w celu upewnienia się, że nie ma dowodów wskazujących na rozwój choroby w kierunku poważnego zaburzenia szp ku kostnego lub wtórnej postaci choroby [IV, C]; ⊗ częstość monitorowania klinicznego i laboratoryjnego powinna opierać się na objawach klinicznych i trendach zmian liczby płytek krwi; ⊗ u dzieci, które chcą wziąć udział w forsownej aktywności można zastosować przerywane leczenie wpływające na wzrost liczby płytek krwi, jednak należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka zastosowania takiego leczenia (w tym koszty i związane z lekiem działania niepożądane) [C]. <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecane jest krótkotrwałe leczenie prednizonem w dawce 1-2 mg/kg/dobę [A, Ib]; ⊗ ewentualnie można zastosować wyższą dawkę kortykosteroidów 4 mg/kg/dobę przez 4 dni [B, III]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku poważnego krwawienia, IgIV i Ig anty-D mogą szybko zwiększyć liczbę płytek krwi; ⊗ IV anty-D ma podobną skuteczność do IgIV, gdy podaje się ją w pojedynczej dawce 75 µg/kg i rzadko powoduje ciężką hemolizę [A, Ib]; <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku poważnego krwawienia, IgIV i IV anty-D mogą szybko zwiększyć liczbę płytek krwi; ⊗ IgIV jest skuteczny, gdy podaje się go w pojedynczej dawce 0,8-1,0 g/kg [A, Ib].
AIEOP 2010	<p>Populacja pediatryczna <u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ gdy krwawienia są kontrolowane. <p><u>Steroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ standardowo zalecana I linia leczenia u chorych na ostrą postać ITP; ⊗ nie powinny być stosowane długo [6,3; C]; ⊗ nie rekomendowane są wysokie dawki deksametazonu doustnie, przez 6 mies. [4,8; B]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecane u chorych na ostrą postać ITP. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecane u chorych na ostrą postać ITP, jako opcja II-ego wyboru.
II linia leczenia	
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018	<p>U dzieci stosowane mogą być: ROM i ELT w przypadku częstych krwawień. Splenektomia u dzieci nie powinna być wykonywana. Może ona być rozpatrywana jedynie jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste. Terapia antyfibrynolityczna za pomocą kwasu traneksamowego jest powszechnie stosowana, szczególnie w przypadku krwotoków w obrębie błony śluzowej.</p>
Grupa ds. Hemostazy PTHit 2010	<p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP <u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u większości dzieci objawy skazy krwotocznej są łagodne i leczenie nie jest potrzebne nawet przy małej liczbie płytek krwi. U dziewczynek mogą wystąpić obfite krwawienia miesięczkowe, skuteczne w zmniejszeniu ich nasilenia mogą być leki antyfibrynolityczne i leki hormonalne. Lek antyfibrynolityczny stosuje się również przy krwawieniach z nosa i błon śluzowych jamy ustnej. Zwyczajowo stosuje się cykloaminę, mimo że nie ma badań dowodzących jej skuteczności. W przypadkach poważnych krwawień leczenie jest takie samo, jak przy takich krwawieniach w ostrej ITP. <p><u>Kortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ powinny być stosowane jak najkrócej; ⊗ wysokie dawki metyloprednizolonu dożylnie. <p><u>Monoterapia lub leczenie skojarzone: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A, alkaloidy Vinca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leki cytotoksyczne należy stosować z wyjątkową ostrożnością, jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ większą skuteczność obserwowano u starszych dzieci, w wieku pokwitania, niż u młodszych. <p><u>Danazol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z uwagi na androgenne działania niepożądane nie jest lekiem chętnie używanym w pediatrii. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ skuteczną metodą leczenia przewlekłej ITP u 70-80% dzieci; ⊗ ryzyko ciężkich zakażeń, których częstość oceniana jest na 3%, nakazuje ostrożność w podejmowaniu decyzji o zabiegu; ⊗ zabieg odwleka się tak długo, jak to jest możliwe. Nie wykonuje się go u dzieci <5 roku życia. ⊗ w celu zwiększenia liczby płytek krwi przed splenektomią stosuje się dożylnie lub doustnie kortykosteroidy, IgIV lub immunoglobulinę anty-D;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przynajmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem lub, jeżeli to nie jest możliwe, 2 tygodnie po nim, dziecko powinno być zaszczepione przeciwko pneumokokom (poliwalentną szczepionką), meningokokom grupy C i <i>Haemophilus influenzae b</i>. <p><u>Agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ trwają badania nad skutecznością stosowania agonistów receptora trombopoetyny u dzieci. Wyniki wskazują na skuteczność leku romiplostym u dzieci z przewlekłą ITP, również u tych po splenektomii.
ASH 2011	<p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP</p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ duże dawki deksametazonu stanowią terapię możliwą do zastosowania u dzieci i młodzieży z ITP, u których utrzymuje się znaczne krwawienie pomimo leczenia IgIV, anty-D lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów [sugestia, 2C]; ⊗ duże dawki deksametazonu stosowane są jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u chorych, którzy nie reagują korzystnie na splenektomię [sugestia, 2C]. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapię rytuksymabem należy rozważyć u dzieci lub młodzieży z ITP, u których utrzymuje się istotne krwawienie pomimo leczenia IgIV, Ig anty-D lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów [sugestia, 2C]; ⊗ rytuksymab można również uznać za alternatywę dla splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u chorych, którzy nie reagują pozytywnie na splenektomię [sugestia, 2C]. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecana u dzieci i młodzieży z przewlekłą lub przetrwałą ITP, u których występuje znaczące lub uporczywe krwawienie oraz brak reakcji lub nietolerancja na inne terapie, takie jak kortykosteroidy, IgIV i Ig anty-D, i/lub którzy wymagają poprawy jakości życia [rekomendacja, 1B]; ⊗ wykonanie splenektomii lub innych zabiegów potencjalnie powodujących poważne powikłania, może być opóźnione o co najmniej 12 miesięcy, chyba że towarzyszy im ciężka choroba określona przez Międzynarodową Grupę Roboczą jako niereagująca na inne terapie lub wpływająca na aspekty dot. jakości życia [sugestia, 2C].
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010	<p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP</p> <p><u>Kortykosteroidy, immunoglobuliny dożyłne (IgIV, Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia pulsacyjna kortykosteroidami w dużych dawkach lub regularnymi dawkami IgIV / IV anty-D może służyć kontroli krwawienia podczas oczekiwania na spontaniczną remisję lub podczas okresu zmiany terapii. <p><u>Terapie skojarzone (patrz sekcja dla dorosłych)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mogą spowodować pojawienie się odpowiedzi u niektórych dzieci z oporną ITP; należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia poważnej toksyczności podczas podawania wielu terapii [C, IIb, III]. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ może stanowić alternatywę dla splenektomii u niektórych dzieci [B, IIa i IIb]. Jednak dodatkowe badania są wymagane w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa rytuksymabu u dzieci. <p><u>Agoniści receptora TPO (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wymagają więcej badań w populacji pediatrycznej, zanim będą mogły być zalecane do stosowania [C, IV]. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ splenektomia rzadko jest zalecana w populacji pediatrycznej chorych na ITP [C], a decyzja o jej wykonaniu powinna być podjęta w porozumieniu z hematologiem doświadczonym w leczeniu dzieci z ITP. Uzasadnieniem do wykonania splenektomii mogą być krwawienia zagrażające życiu oraz przewlekła, nieulegająca remisji ITP o ciężkim nasileniu z współwystępującym krwawieniem, która jest obecna od ponad 12-24 miesięcy i która powoduje wyraźne pogorszenie jakości życia [B, IIb].
AIEOP 2010	<p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP</p> <p><u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ większość dzieci z ITP nie wymaga leczenia, zwłaszcza jeśli krwawienie jest nieobecne lub minimalne. <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie są zalecane do ciągłego stosowania u chorych na przetrwałą/przewlekłą postać ITP, ze względu na możliwe wystąpienie działań niepożądanych. <p><u>Immunoglobuliny dożyłne anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wykazują skuteczność u ok. 70% chorych Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii. <p><u>Immunoglobuliny dożyłne (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ istnieją dowody wskazujące na skuteczność IgIV w szybkim zwiększaniu liczby płytek krwi, jak również w odroczeniu lub uniknięciu splenektomii; ⊗ pozytywna odpowiedź na leczenie IgIV może być czynnikiem predykcyjnym dobrej odpowiedzi na splenektomię. Przeciwnie, negatywna reakcja na IgIV jest zapowiedzią niepowodzenia tej procedury [8, 7; A]. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ celem jej zastosowania jest definitywna remisja choroby [8,0; B];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ zalecana u dzieci chorych na przewlekłą postać ITP, powyżej 5.-6. r.ż., z chorobą utrzymującą się przez co najmniej 4 lata, objawową lub powodującą obniżenie jakości życia, następującą po niepowodzeniu leczenia z powodu wytworzenia się uzależnienia lub z powodu nadmiernej toksyczności [8,9; A]; ⊛ chorzy poddawani splenektomii muszą być zaszczepieni przeciwko pneumokokom, <i>Hemophilus influenzae</i> typu b oraz meningokokom i powinni otrzymywać odpowiednie instrukcje dotyczące leczenia i zapobiegania potencjalnie występującym zakażeniom.
Leczenie w stanach nagłych	
ASH 2011	Terapia wskazana w sytuacji nagłej potrzeby zwiększenia płytek krwi: <ul style="list-style-type: none"> ⊛ przetaczanie płytek krwi z/bez IgIV; ⊛ leki antyfibrynolityczne (kwas aminokapronowy, kwas traneksamowy); ⊛ splenektomia ze wskazań nagłych z/bez IgIV i/lub kortykosteroidami i transfuzją.
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010	Populacja pediatryczna <ul style="list-style-type: none"> ⊛ przetaczanie pytek krwi w skojarzeniu z kortykosteroidami dożylnymi oraz IgIV lub Ig anti-D ⊛ należy rozważyć miejscowy zabieg chirurgiczny lub neurochirurgiczną kontrolę krwawienia w połączeniu z terapią stosowaną w stanach nagłych u dorosłych [IV, C].
AIEOP 2010	Populacja pediatryczna <ul style="list-style-type: none"> ⊛ terapia ratunkowa powinna być stosowana okazjonalnie [8,6; A]; ⊛ IgIV, metyloprednizolon dożylnie lub ewentualnie, w II kolejności Ig anti-D (u chorych Rh-dodatnich, bez splenektomii) w monoterapii/terapii skojarzonej, z możliwym zastosowaniem transfuzji płytek krwi.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 4 opinie.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, Warszawa	Prof. dr hab. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, Bydgoszcz	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk, Kierownik Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Lublin	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, Zabrze
Aktualnie stosowane	<i>Eltrombopag</i>	Immunoglobuliny <5% Sterydy <5% Rituximab <5% Cyklosporyna <5% Mykofenolan mofetil <5% Splenektomia <5% Brak leczenia <5% Eltrombopag doustny - większość	Zazwyczaj stosuje się kilkudniowe pulsy wysokich dawek deksametazonu, czasami w połączeniu z wysokimi dawkami immunoglobulin – 100% z przewlekłą ITP Alternatywą jest zastosowanie leczenia immunosupresyjnego (cyklosporyna A) lub cykli chemioterapii z cyclofosfamidem i vinkrystna/vinblastyną – II linia w przypadku braku odpowiedzi na poprzednie leczenie 20% Przy braku reakcji na powyższe leczenie podejmowane są próby z podaniem kilku cykli rituximabu – 5% W ostateczności – splenektomia u starszych dzieci – ok. 10%	Splenektomia 10-20% Okresowe podawanie sterydów 10% Okresowe podawanie immunoglobulin i.v. 10% Eltrombopag 60-70% Romiplostim <5%
Stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		Immunoglobuliny <5% Sterydy <5% Rituximab <5% Cyklosporyna <5% Mykofenolan mofetil <5%	Zazwyczaj stosuje się kilkudniowe pulsy wysokich dawek deksametazonu, czasami w połączeniu z wysokimi dawkami immunoglobulin – 100%	Splenektomia <5% Okresowe podawanie sterydów <1% Okresowe podawanie immunoglobulin i.v. <1% Eltrombopag 50-60%

		<p><i>Splenektomia <5%</i> <i>Brak leczenia <5%</i> <i>Eltrombopag doustny - większość</i></p>	<p><i>Alternatywą jest zastosowanie leczenia immunosupresyjnego (cyklosporyna A) lub cykli chemioterapii z cyklofosfamidem i vinkrystna/vinblastyną – 0</i> <i>Przy braku reakcji na powyższe leczenie podejmowane są próby z podaniem kilku cykli rituximabu – 0</i> <i>W ostateczności – splenektomia u starszych dzieci – ?</i></p>	<p><i>Romiplostym 30-40%</i></p>
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p><i>Dotychczas stosowane leki, w tym eltrombopag, nie zawsze są skuteczne, stad potrzeba dostępności kolejnego agonisty receptora dla trombopoetyny o innym mechanizmie działania.</i></p>	<p><i>Po wprowadzeniu programu lekowego z doustną postacią eltrombopagu („Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”), aktualnie jest to najlepsza metoda w kategoriach skuteczności, bezpieczeństwa i komfortu pacjentów. Pozostałe metody mają obecnie niewielkie znaczenie.</i></p>	<p><i>Wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej u każdego dziecka z przewlekłą ITP., a więc trwającą ponad 12 mies. podejmuje się próby leczenia kolejno poszczególnymi metodami. Wysokich dawek solumedrolu w pulsach z wysokimi dawkami immunoglobulin, przy braku skuteczności – cykle chemioterapii, następnie – rituximab oraz w ostateczności – splenektomia. Wszystkie te metody dają znaczne działania niepożądane i często nie przynoszą efektu terapeutycznego.</i></p>	<p><i>Agonści receptora trombopoetynowego, eltrombopag i romiplostym stanowią nowy rozdział w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (ITP). Obecne światowe standardy leczenia przewlekłej ITP zakładają zastosowanie agonistów receptora trombopoetynowego jako standardowej terapii. Dotychczasowy standard leczenia jakim była splenektomia wiąże się z niebezpieczeństwem wystąpienia ciężkich powikłań infekcyjnych, w tym powikłań śmiertelnych. Dlatego niezmiernie ważne jest udostępnienie polskim dzieciom obu agonistów receptora trombopoetynowego w leczeniu przewlekłej ITP.</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

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

- w ramach programu lekowego B.98 „Leczenie pediatrycznych 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.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w ITP

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	238,08	249,98	268,12	ryczałt	3,54
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946624	238,14	250,05	268,12	ryczałt	3,61
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990946426	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946525	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	46,72	49,06	32,17	ryczałt	26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	250,01	262,51	268,12	ryczałt	16,06
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	62,45	65,57	67,03	ryczałt	12,22
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	124,68	130,91	134,06	ryczałt	14,53
138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne							
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	277,02	290,87	310,64	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	05909990336913	320,11	336,12	310,64	ryczałt	48,45
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid							
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,36	75,98	88,08	ryczałt	3,20
73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol							
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	05909990925339	96,06	100,86	114,40	ryczałt	3,56
82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	1,18	bezpłatny do limitu	7,14
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna							
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	14,29	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	14,29	16,28	bezpłatny do limitu	2,22
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	22,03	23,13	27,13	ryczałt	5,09
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	22,03	23,13	27,13	bezpłatny do limitu	1,89
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	ryczałt	3,56
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	bezpłatny do limitu	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu							
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990154814	10,53	11,06	14,77	50%	7,39
Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990236312	10,80	11,34	14,77	50%	7,67
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon							
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	32,40	34,02	42,81	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	6,48	6,80	8,03	ryczałt	4,40
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	21,54	22,62	28,98	ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	5,40	5,67	8,03	ryczałt	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	10,80	11,34	15,41	ryczałt	3,41
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	24,51	25,74	32,10	ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	6,46	6,78	8,03	ryczałt	4,38
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
1172.0, Eltrombopag							
Revolade, tabletki powlekane, 25 mg	28 tabl.	05909990748204	4290,98	4505,53	4505,53	bezpłatny	0,00
Revolade, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabl.	05909990748235	8581,96	9011,06	9011,06	bezpłatny	0,00
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
1041.0, Vincristinum							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0,00
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Eltrombopag	<p>„(...) populacja docelowa dla ROM obejmuje dzieci z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) (...), uznano, iż w niniejszej analizie należy uwzględnić jako komparatory dla ROM jedynie leki stosowane po niepowodzeniu pierwszej linii terapii. Analiza polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych wskazuje, iż właściwym komparatorem dla ROM w rozpatrywanej populacji chorych jest drugi z rekomendowanych agonistów receptora trombopoetyny tj. 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 (...) eltrombopag jest obecnie refundowany w Polsce w ramach Programu lekowego leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (Załącznik k B.98.).</p> <p>W związku z powyższym pozostałe wskazane w wytycznych opcje terapeutyczne nie stanowią komparatora dla ROM we wskazanej powyżej populacji pediatrycznej, gdyż ich zastosowanie może być związane z dużym ryzykiem rozwoju działań niepożądanych i/lub ciężkich pow. kłań, wiążących się ze wzrostem śmiertelności (leki immunosupresyjne, splenektomia, danazol).</p> <p>Z kolei, rytuksymab nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu. Jak wskazał jeden z ekspertów, lek ten stosowany jest obecnie u chorych z wnioskowanej populacji pediatrycznej poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. off-label). Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowana interwencja miałaby być stosowana w populacji, która objęta jest obecnie Programem lekowym leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, a więc zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszym raporcie wykonane zostanie porównanie z jedną refundowaną opcją terapeutyczną, która będzie stosowana w pierwszym rzucie u tych chorych, a więc z eltrombopagiem”.</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>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. Podobna sytuacja dotyczy subpopulacji po nieskuteczności terapii eltrombopagiem, która zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego kwalifikuje się do terapii ROM.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem niniejszej analizy jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Nplate z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). 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.

Selekcji badań dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego	Niespełnienie kryteriów włączenia	Kryteria zdefiniowane prawidłowo
Interwencja	Romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie 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). Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.	Niespełnienie kryteriów włączenia	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Eltrombopag Dawkowanie: U dzieci zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: 50 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 6-17 lat oraz 25 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 1-5 lat oraz dla chorych pochodzenia wschodnioazjatyckiego. Maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg. Dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta. <ul style="list-style-type: none"> W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolną interwencją kontrolną, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Brak w przypadku badań jednoramiennych 	Niespełnienie kryteriów włączenia	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia; częstość występowania odpowiedzi na leczenie, 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • zmniejszenie krwawień; • zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego; • konieczność zastosowania leczenia ratunkowego; • profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania jednoramienne, • w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków, • badania wtórne. 	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • w uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp., • publikacje w języku angielskim i polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje niezgodne z założonymi • publikacje w innych językach niż angielski i polski. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, the Cochrane Library) z datą odcięcia 16.10.2018. Dodatkowo przeszukano: bazę Center for Reviews and Dissemination, strony internetowe urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: FDA, EMA, URPL, ADRReports oraz WHO UMC. Wnioskodawca szukał także doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia (AK wnioskodawcy).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań porównujących badaną interwencję z dowolną interwencją kontrolną, umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami (w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory). Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- 4 opracowania wtórne

Guo J.C., Zheng Y., Chen H. i in., Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis, *Oncotarget*. 2017 Dec 19; 9 (6): 7112-7125 (**Guo 2018**)

Li H., Yang H., Liu W.J., Efficacy of romiplostim in the treatment of ITP in children: a metaanalysis., *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Sep; 22 (18): 6162-6169 (**Li 2018**)

Zhang J., Liang Y., Ai Y. i in., Etlrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis, *Sci Rep*. 2018 Jan 12; 8(1): 576 (**Zhang 2018**)

Zhang J., Liang Y. Ai Y. i in., Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review, *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Oct; 18 (15): 1543-1551 (**Zhang 2017**)

- 3 badania porównujące ROM vs PLC:

badanie randomizowane, podwójnie zaślepione **Tarantino 2016**, którego wyniki przedstawiono w następujących publikacjach:

Tarantino M., Bussel J., Blanchette V.S. i in., Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study., *Lancet.* 2016 Jul 2; 388 (10039): 45-54 (**Tarantino 2016**)

Tarantino M., Bussel J., Blanchette V. i in., A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP), *Blood* 2015 126:7 (**Tarantino 2015**)

Mathias S., Li X., Eisen M. i in., Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents: Results from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Blood* 2015 126: 37 (**Mathias 2015**)

Mathias S., Li X., Eisen M. i in., Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Primary Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents, *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1232–1237 (**Mathias 2016**)

badanie randomizowane, podwójnie zaślepione **Bussel 2011**, którego wyniki przedstawiono w następujących publikacjach:

Bussel J. B., Buchanan G. R., Nugent D. J. i in., A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia, *Blood* 2011, 118 (1): 28-36 (**Bussel 2011**)

Klaassen R.J., Mathias S.D., Buchanan G. i in., Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP), *Pediatr Blood Cancer* 2012., 58(3): 395-398 (**Klaassen 2012**)

Blanchette V., Buchanan G., Bomgaars L. i in., Effect of romiplostim on parental burden and Health-Related Quality of Life (HRQOL) in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP), *Pediatric Blood and Cancer. Conference: 23rd Annual Meeting of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2010. Montreal, QC Canada. Conference Publication: (var.pagings). 2010, 54 (6) (pp 808) (Blanchette 2010)*

badanie randomizowane, pojedyncze zaślepione **Elalfy 2011**, którego wyniki przedstawiono w następujących publikacjach:

Elalfy M.S., Abdelmaksoud A.A., Eltonbary, K.Y., Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study, *Ann Hematol.* 2011, 90: 1341 (**Elalfy 2011**)

Elalfy M. S., Abdelmaksoud A. A., Eltonbary K. Y., Romiplostim (n-plate) in children with chronic refractory ITP, *Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 116 (21) (no pagination), 2010. Date of Publication: 19 Nov 2010 (Elalfy 2010)*

- 2 badania porównujące ELT vs PLC:

badanie **PETIT**:

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia: „Revolade, Eltrombopag, tabl.powl., 25 mg, 28 tabl.,EAN: 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl.powl.,50 mg, 28 tabl.,EAN: 5909990748235; w ramach programu lekowego: leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, 2016, 1-82 (**AWA Revolade**)

Bussel J., de Miguel G., Despotovic J. i in., Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study, *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25 (**Bussel 2015**)

Anonymous, Correction: Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): A randomised, multicentre, placebocontrolled study, *Lancet Haematol.* 2 (2015); 315-325 (korekta do Bussel 2015)

GlaxoSmithKline, A three part, staggered cohort, open-label and double blind, randomized, placebo controlled study to investigate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in previously treated pediatric patients with chronic ITP. (**GSK 2017**)

badanie **PETIT2**:

Grainger J., Locatelli F., Chotsampancharoen T. i in., Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial, *Lancet Haematol* 2015; 1-10 (**Grainger 2015**)

Grainger J. D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., Erratum: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo controlled trial, *Lancet* (2015) 386 (1649-1658), *The Lancet*. 386 (10004) (pp 1630) (errata do publikacji Grainger 2015)

1 jednoramienne badanie post hoc **Bussel 2015a**:

Bussel J., Hsieh L., Buchanan G. i in., Long-Term Use of the Thrombopoietin-Mimetic Romiplostim in Children With Severe Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP), *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 208–213 (**Bussel 2015a**)

Wnioskodawca zidentyfikował także 2 retrospektywne, wieloośrodkowe badania efektywności praktycznej porównujące ROM vs ELT:

• badanie **Neunert 2016**:

Neunert C., Despotovic J., Haley K. i in., Pediatric ITP Consortium of North America (ICON). Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP. Consortium of North America ICON2 Study, *Pediatric Blood & Cancer*, 2016, 63 (8): 1407-1413 (**Neunert 2016**)

• badanie **Ramaswamy 2014**:

Ramaswamy K., Hsieh L., Leven E., Thompson M.V, i in., Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children, *Journal of Pediatrics* 2014, 165 (3): 600-605, e4 (**Ramaswamy 2014**)

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tarantino 2016 (<i>Mathias 2016, Tarantino 2015, Mathias 2015</i>) Źródło finansowania: Amgen Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 27 (USA, Kanada, Australia); Liczba ramion: 2: ROM vs PLC Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak; Typ hipotezy: superiority; Interwencje: <u>Romiplostim</u> s.c. przez 24 tygodnie</p> <p>Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg mc., następnie co tydzień zwiększano ją o 1 µg/kg mc, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 10 µg/kg mc. lub uzyskania liczby płytek krwi ≥50 x 10⁹/l. Jeżeli liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie 200-400 x 10⁹/l przez 2 kolejne tygodnie, wówczas dawkę zmniejszano o 1 µg/kg mc. w następnym planowanym dniu podania. Jeżeli liczba płytek krwi wynosiła ≥400 x 10⁹/l, podawanie ROM wstrzymywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi poniżej 200 x 10⁹/l, po czym dawkę obniżano o 1 µg/kg mc. w następnym planowanym dniu podania. Jeżeli dawka wynosiła 1 µg/kg mc i wymagane było jej obniżenie, wówczas podawanie ROM wstrzymywano do momentu obniżenia się liczby płytek krwi <50 x 10⁹/l, następnie ROM podawano ponownie w dawce 1 µg/kg mc.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli stosować tę samą standardową terapię, w tej samej dawce, zgodnie ze schematem leczenia, jak w momencie pomiaru liczby płytek krwi w czasie badania skringowego.</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u> terapia mająca na celu zwiększenie liczby płytek krwi lub zapobieganie krwawieniom. Leczenie ratunkowe było dozwolone, gdy liczba płytek krwi była mniejsza niż 20 x 10⁹/l, gdy wystąpiło krwawienie lub plamica z krwawieniem, lub gdy uznano to za konieczne, aby zwiększyć liczbę płytek krwi w celu leczenia lub zapobiegania krwawieniom.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA; Skala Jadad: 5/5; Okres obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od ≥1. do <18. r.ż.; zdiagnozowana pierwotna małopłytkowość immunologiczna zgodnie z wytycznymi ASH z 1996 r., trwająca co najmniej 6 miesięcy; chorzy po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii lub niekwalifikujący się do innych terapii ITP; średnia liczba płytek krwi (średnia z dwóch pomiarów wykonanych w okresie skringowym) wynosząca 30 x 10⁹/l lub mniej, nie większa niż 35 x 10⁹/l w pojedynczym pomiarze; stężenie hemoglobiny większe niż 10,0 g/dl; stężenie kreatyniny w osoczu i bilirubiny wynoszące 1,5-krotność lub mniej zakresu normy; aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz aminotransferazy alaninowej wynosząca 3-krotność lub mniej zakresu normy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inne przyczyny trombocytopenii niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna; stwierdzone w wywiadzie zaburzenia komórek macierzystych szpiku; czynny lub przebyty nowotwór złośliwy; małopłytkowość wrodzona; żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; zdarzenia zakrzepowe; terapia rytuksymabem w okresie 14 tygodni lub mniej przed badaniem skringowym; zabieg splenektomii wykonany w okresie 4 tygodni lub mniej przed badaniem skringowym. <p><u>Liczba pacjentów</u> ROM: 42 PLC: 20</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie – ocena po 8 (18.-25.) tyg., 24 (2.-25.) tyg. i w 25. tyg.; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba płytek krwi – ocena w 25. tyg.; jakość życia – ocena po 24 tyg.; leczenie towarzyszące i ratunkowe – ocena po 8 (18.-25.) tyg. i 24 (2.-25.) tyg.; profil bezpieczeństwa – ocena po 12/24/25 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bussel 2011 (Klaassen 2012, Blanchette 2010) Źródło finansowania: Amgen Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne I/II fazy</p> <p>Badanie dwuczęściowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> część I - randomizowana, podwójnie zaślepiena, trwająca 12 tygodni, porównanie ROM vs PLC; część II - podwójnie zaślepiena, trwająca 4 tygodnie, ocena farmakokinetyki ROM, brali w niej udział chorzy z liczbą płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych przez 2 kolejne tygodnie, przy braku stosowania terapii ratunkowej, w dowolnym momencie badania <p>Liczba ośrodków: 10 (Australia, Hiszpania, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej);</p> <p>Liczba ramion: 2: ROM vs PLC</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje:</p> <p><u>Interwencja badana:</u> Romiploctym s.c. przez 12 tygodni w części I badania oraz przez 4 tygodnie w części II badania. ROM podawano raz na tydzień.</p> <p>Początkowa dawka wynosiła 1 $\mu g/kg$, zgodnie z masą ciała chorego, którą ustalano w czasie badań skринingowych.</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50-250 $\times 10^9/l$, dawki mogły być zwiększane zgodnie z algorytmem:</p> <p>liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ □ dawka zwiększana o 2,0 $\mu g/kg$ po 2 następujących po sobie tygodniach, z liczbą płytek krwi utrzymującą się $< 50 \times 10^9/l$, dawka mogła być zwiększana co 2 tygodnie;</p> <p>liczba płytek krwi 50-250 $\times 10^9/l$ □ dawka pozostaje niezmienną;</p> <p>liczba płytek krwi $> 250-400 \times 10^9/l$ □ dawka obniżana o 1,0 $\mu g/kg$ po 2 następujących po sobie tygodniach, z liczbą płytek krwi utrzymującą się w podanym zakresie*;</p> <p>liczba płytek krwi $> 400 \times 10^9/l$ □ wstrzymanie się od podania kolejnej zaplanowanej dawki ROM oraz redukcja dawki o 1,0 $\mu g/kg$ w następnym zaplanowanym dniu podania, w którym liczba płytek krwi obniży się do poziomu $< 200 \times 10^9/l^{**}$.</p> <p>Dozwolone było stosowanie dawek z zakresu 1-10 $\mu g/kg$.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Wyjątek stanowiły następujące leki, których użycie było zabronione: czynniki alkilujące, leki cytotoksyczne, pegylowane rekombinowane ludzkie czynniki wzrostu i rozwoju megakariocytów, rekombinowana ludzka</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od ≥ 1. do < 18. r.ż.; zdiagnozowana pierwotna małopłytkowość immunologiczna zgodnie z wytycznymi ASH z 1996 r., trwająca co najmniej 6 miesięcy przed badaniem skринingowym; średnia liczba płytek krwi z 2 pomiarów wykonanych w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania wynosząca $\leq 30 \times 10^9/l$, przy braku pojedynczego wyniku $\leq 35 \times 10^9/l$; chorzy stosujący lub nie, po niepowodzeniu lub po skutecznej przebytej terapii przeciw ITP. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zabieg splenektomii wykonany w czasie 8 tygodni przed badaniem skринingowym; stosowanie dowolnej terapii przeciw ITP, za wyjątkiem kortykosteroidów; terapia rytuksymabem w czasie 14 tygodni przed badaniem skринingowym; leki alkilujące stosowane w czasie 8 tygodni przed badaniem skринingowym; hematopoetyczne czynniki wzrostu stosowane w czasie 4 tygodni przed badaniem skринingowym; IgIV lub Ig anty-D stosowane w czasie 2 tygodni przed badaniem skринingowym; stwierdzone w wywiadzie zaburzenia komórek macierzystych szpiku, żyłne lub tętnicze zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe, zespół Evans'a lub toczeń rumieniowaty układowy. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>ROM: 17 PLC: 5</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie – ocena po 12 tyg.; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia – ocena po 13 tyg.; liczba płytek krwi – ocena w 13. tyg.; leczenie towarzyszące i ratunkowe – ocena po 12 tyg.; profil bezpieczeństwa – ocena po 12 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>trombopoetyna, rytuksymab lub jakiegokolwiek leki o znanym lub podejrzanym działaniu mającym wpływ na produkcję płytek krwi.</p> <p><u>Leczenie ratunkowe</u>: rekomendowane leczenie ratunkowe było dopuszczalne w przypadku krwawienia lub skazy krwotocznej lub gdy badacz uznał, że chory był w bezpośrednim zagrożeniu wystąpienia krwawienia (np. przedoperacyjnie). Terapia ratunkowa obejmowała: IgIV, przetaczanie płytek krwi, kortykosteroidy.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA; Skala Jadad: 5/5; Okres obserwacji: 12 tygodni w części I badania oraz 4 tygodnie w części II badania;</p>		
<p>Elalfy 2011 <i>(Elalfy 2010)</i> Źródło finansowania: b/d</p>	<p>Jednoośrodkowe randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Egipt); Liczba ramion: 2: ROM vs PLC Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak; Typ hipotezy: superiority; Interwencje: <u>Romiplostim</u> ROM podawano przez 12 tygodni w dawce początkowej wynoszącej 1 µg/kg/tydzień, następnie dawkę zwiększano do 5 µg/kg/tydzień, a następnie zmniejszano. Mediana dawki ROM wynosiła 2 µg/kg/tydzień. <u>PLC</u> podawane przez 12 tygodni w tym samym schemacie dawkowania, co ROM. Leczenie wspomagające: w ramach leczenia ratunkowego podawano IgIV w dawce 2 g/kg w przypadku ciężkiego krwawienia lub urazu głowy z utratą przytomności.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA; Skala Jadad: 2/5; Okres obserwacji:</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza ITP zgodnie z wytycznymi ASH; • przewlekła postać ITP utrzymująca się >12 miesięcy od diagnozy; • brak odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na co najmniej 2 zastosowane terapie; • zachowana śledziona; • liczba płytek krwi <20 000/mm³; • zaprzestanie jakiegokolwiek leczenia na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia szpiku kostnego stwierdzone w wywiadzie; • ciężkie krwawienia (zagrożające życiu) w wywiadzie chorego. <p style="text-align: center;"><u>Liczba pacjentów</u> ROM: 12 PLC: 6</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie – ocena po 12 tyg.; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi – ocena po 15 tyg.; • leczenie towarzyszące i ratunkowe – ocena po 12 tyg.; • profil bezpieczeństwa – ocena po 12 tyg.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	Tarantino 2016	Bussel 2011	Elalfy 2011
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko (badanie pojedynczo zaślepienie, brak opisu metody zaślepienia)
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko (badanie pojedynczo zaślepienie, brak opisu metody zaślepienia)
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Tarantino 2016 to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy. W badaniu została przeprowadzona randomizacja ze stratyfikacją pod względem wieku (od 1. do <6. r.ż.; od 6. do <12. r.ż.; od 12. do <18. r.ż.), w stosunku romiplostym do placebo 2:1, wykonana za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Zaślepieniu podlegali chorzy i badacze; ROM i PLC (o wyglądzie podobnym do ROM) w postaci fiołki jednorazowego użytku o pojemności 5 ml, rekonstruowanej serylną wodą do wstrzykiwań.

Bussel 2011 (Klaassen 2012) to badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy I/II, dwuczęściowe. Część I to randomizowane, podwójnie zaślepienie, trwające 12 tygodni, porównanie ROM vs PLC. Natomiast część II składała się z podwójnie zaślepienie, trwającej 4 tygodnie, oceny farmakokinetyki ROM, brali w niej udział chorzy z liczbą płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych przez 2 kolejne tygodnie, przy braku stosowania terapii ratunkowej, w dowolnym momencie badania. W badaniu została przeprowadzona randomizacja ze stratyfikacją pod względem wieku (od 1. do <3. r.ż.; od 3. do <12. r.ż.; od 12. do <18. r.ż.) w stosunku grup wiekowych 1:2:2, chorych losowo przydzielono w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC. ROM i PLC były dostarczane w postaci liofilizowanego białego proszku w szklanych fiołkach i rekonstruowane analogicznie jak w badaniu Kuter 2008; zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy.

Elalfy 2011 to badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, jednoośrodkowe. Przeprowadzono randomizację: chorych losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC. W badaniu zastosowano pojedyncze zaślepienie.

W badaniach oceniano m.in. następujące punkty końcowe: jakość życia, odpowiedź na leczenie, liczbę płytek krwi, leczenie wspomagające i ratunkowe profil bezpieczeństwa.

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili łącznie ograniczenia badań oraz syntezy wyników, ograniczenia te przedstawiono w rozdziale 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących romiplostrym względem eltrombopagu w populacji pediatrycznej
- homogeniczność badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego ROM vs ELT w populacji (...) dzieci można ocenić na co najwyżej średnią w związku z czym wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością
- w populacji pediatrycznej pośrednie porównanie skuteczności ROM względem ELT było możliwe tylko dla 2 punktów końcowych tj. częstości występowania odpowiedzi płytkowej i częstości zastosowania leczenia ratunkowego. Nie zidentyfikowano wspólnych punktów końcowych pozwalających porównać na podstawie dostępnych publikacji jakość życia chorych w tej populacji (z uwagi na zastosowane różne kwestionariusze pomiaru jakości życia chorych), dlatego też dla tego punktu końcowego zestawiono dostępne wyniki dla obu leków oraz podjęto prób zinterpretowania wyników dostępnych dla obu leków;
- w pediatrycznej populacji część wyników Tarantino 2016, Bussel 2011, Elalfy 2011, PETIT, nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też, w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z publikacji zawierających dodatkowe wyniki do tych badań np. abstraktów konferencyjnych, dokumentu EMA 2018 czy raportu GSK 2017;
- w pediatrycznej populacji w badaniu Bussel 2011 u chorych możliwe było zastosowanie nieco odmiennego schematu dostosowywania dawki ROM niż zalecany w ChPL (tj. np. zmiana o 2 µg/kg m.c. zamiast o 1 µg/kg m.c.). Różnice zidentyfikowano także w odniesieniu do maksymalnej dopuszczalnej dawki ROM stosowanej w badaniu Elalfy 2011 w ciągu tygodnia (5 µg/kg zamiast 10 µg/kg m.c.);
- analiza odpowiedzi w podgrupach chorych została przeprowadzona dla niewielkiej grupy chorych. Dlatego też wyniki należy interpretować z ostrożnością, zwłaszcza że autorzy badania Tarantino 2016 podkreślają, iż nie było ono zaprojektowane w celu wykrycia różnic między grupami w podgrupach chorych wyszczególnionych ze względu na wiek w przypadku danych odnośnie oceny wpływu ITP na życie chorego – ocena przez opiekuna chorego, przedstawionych w raporcie z ab. konf. Mathias 2015, wyniki przedstawiono dla mniejszej liczby chorych niż wskazano w publikacji Mathias 2016, w związku z tym należy je traktować z niepewnością;
- w badaniu PETIT u niewielkiego odsetka chorych (17,8% i 9,1% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) czas trwania ITP wynosił poniżej 12 miesięcy. Podobnie, do badania Tarantino 2016 włączano chorych z przetrwałą postacią ITP, tj. trwającą co najmniej 6 miesięcy. Należy jednak podkreślić, iż kryterium to było zgodne z definicją ASH dla przewlekłej ITP obowiązującą w momencie opracowywania protokołu badania, tj. z 1996 r. (ówczesne wytyczne definiowały przewlekłą ITP jako utrzymującą się ponad 6 miesięcy, natomiast obecnie postać przewlekła to ITP o czasie trwania >12 miesięcy od rozpoznania).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Należy zwrócić uwagę na mało liczne grupy w uwzględnionych badaniach;

4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).

Wyniki pochodzą z 3 badań randomizowanych porównujących ROM vs PLC: badania randomizowane, podwójnie zaślepienie **Tarantino 2016** i **Bussel 2011** oraz badanie randomizowane, pojedyncze zaślepienie **Elalfy 2011**. Wnioskodawca przeprowadził także wyszukiwanie dotyczące odnalezienia badań porównujących ELT vs PLC, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego romiplostymu z aktywnym komparatorem, czyli eltrombopagiem. W wyniku ww. przeglądu odnaleziono 2 badania wieloośrodkowe, randomizowane z grupą kontrolną placebo: **PETIT** oraz **PETIT 2**. Dodatkowo zidentyfikowano jednoramienne badanie post hoc **Bussel 2015a**, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu. Do analizy włączono także 2 retrospektywne, wieloośrodkowe badania efektywności praktycznej porównujące ROM vs ELT: badania **Neunert 2016** oraz **Ramaswamy 2014**. Wnioskodawca przeprowadził również przegląd opracowań wtórnych, w wyniku którego odnaleziono publikacje: **Guo 2018**, **Li 2018**, **Zhang 2018** oraz **Zhang 2017**.

Wyniki badań retrospektywnych (**Neunert 2016** oraz **Ramaswamy 2014**) oraz badania jednoramiennego **Bussel 2015a** przedstawiono w rozdziale 4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Wnioski pochodzące z opracowań wtórnych (**Guo 2018**, **Li 2018**, **Zhang 2018** oraz **Zhang 2017**) przedstawiono w rozdziale 4.4. Komentarz Agencji.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

4.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności

ROM vs ELT (porównanie pośrednie)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego wykonanego przez wnioskodawcę ROM vs ELT na podstawie wyników badań dotyczących romiplostymu (Tarantino 2016, Bussel 2011, Elalfy 2011) i eltrombopagu (PETIT, PETIT2).

Skuteczność

Jakość życia

Wnioskodawca nie dokonał porównania pośredniego ROM z ELT w zakresie oceny jakości życia ze względu na rozbieżności w ocenie kategorii jakości życia według kwestionariusza KIT. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników porównania ROM vs PLC oraz ELT vs PLC (badanie PETIT, na podstawie AWA Revolade z 2016 r).

W fazie randomizowanej badania wyjściowo wszyscy pacjenci w grupach ELT i PLC mieli zbliżoną jakość życia określoną za pomocą kwestionariusza KIT.

Tabela 14. Jakość życia - zmiana wyniku względem wartości początkowych (wg kwestionariusza KIT)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Tarantino 2016</i> (<i>Mathias 2016</i>)	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie chorego – samodzielna ocena przez chorego*	13,7 (16,7)	28^	9,8 (15,7)	11^	3,90 (-7,25; 15,05)	NIE
<i>Bussel 2011</i> (ab. konf. <i>Blanchette</i> 2010)	13 tyg.		5,2 (9,4)	11	-7,3 (17,1)	3	12,50 (-7,63; 32,63)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino</i> 2016 i <i>Bussel</i> 2011	13-24 tyg.		n/d	39	n/d	14	5,92 (-3,84; 15,67)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Tarantino 2016</i> (ab. konf. <i>Mathias 2015</i>)	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie chorego – ocena przez opiekuna chorego**	8 (8,43)***	9 [^]	-10 (61,42)***	3 [^]	18,00 (-51,72; 87,72)	NIE
<i>Bussel 2011</i> (ab. konf. <i>Blanchette 2010</i>)	13 tyg.		7,8 (15,7)	8	2,1 (12,4)	4	5,70 (-10,61; 22,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	17	n/d	7	6,34 (-9,54; 22,22)	NIE
<i>Tarantino 2016</i> (<i>Mathias 2016</i>)	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie opiekuna chorego^^	17,5 (16,7)	37 [^]	12,8 (16,3)	16 [^]	4,70 (-4,93; 14,33)	NIE
<i>Bussel 2011</i> (ab. konf. <i>Blanchette 2010</i>) ^{^^^}	13 tyg.		24,0 (17,1)	10	-6,1 (8,4)	4	30,10 (16,68; 43,52)	TAK
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	47	n/d	20	16,95 (-7,92; 41,83)	NIE

*ang. *Child Self-Report* – dzieci w wieku ≥ 7 . r.ż. dokonywały samodzielnej oceny jakości życia; **ang. *Parent Proxy* – dla dzieci w wieku < 7 . r.ż. (w badaniu *Mathias 2016*) lub od 2. do 18. r.ż. (w badaniu *Klaassen 2012*) kwestionariusz oceny jakości życia chorych na ITP. wypełniali opiekunowie; ***SD obliczone na podstawie przedstawionych przez autorów publikacji wartości 95% CI; wyniki przedstawiono dla mniejszej liczby chorych niż wskazano w publikacji *Mathias 2016* (11 z grupy ROM vs 5 z grupy PLC), w związku z tym należy je traktować z niepewnością; [^]wyniki przedstawiono wyłącznie dla chorych, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi płytkowej w obu punktach czasowych; zmiany względem wartości początkowych obliczono tylko dla chorych, u których dokonano całkowitej oceny na początku badania oraz w określonym okresie obserwacji; ^{^^}ang. *Parent Impact*; ^{^^^}według danych przedstawionych przez autorów badania *Klaassen 2012* największą poprawę odnotowano w domenie związanej z aktywnością dziecka

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między w grupami w badaniu *Tarantino* oraz w metaanalizie badań *Tarantino* i *Bussel* w ocenie jakości życia zgodnie z kwestionariuszem KIT w domenie dot. oceny na jakość życia chorego jak i opiekunów. W badaniu *Bussel 2011* także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny jakości życia pacjentów, jedynie we wpływie ITP na życie opiekuna chorego odnotowano różnicę IS na korzyść ROM vs PLC (MD=30,10 (95% CI: 16,68-43,52), wynik ten pochodzi z abstraktu konferencyjnego.

Tabela 15. Wyniki analizy jakości życia fazy randomizowanej badania PETIT (AWA Revolade 2016)

Punkt końcowy	ELT	PLC	Średnia różnica zmian (95% CI),p
Faza randomizowana			
Wartość wyjściowa KIT, średnia (SD)	N=20 74,24 (14,4)	N=15 76,37 (17,1)	nd.
Zmiana całkowitej punktacji KIT w 6 tyg. wzgl. wartości wyjściowej, średnia (SD)	3,44 (9,6)	1,90 (8,5)	1,54 (-4,48; 7,56)

Analiza jakości życia pacjentów w trakcie fazy randomizowanej badania PETIT nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy pacjentami z grupy ELT w stosunku do grupy placebo.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 16. Porównanie pośrednie częstości występowania trwałej odpowiedzi płytkowej

OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem												
8-12 tyg.	34 (57,6)	59	3 (12,0)	25	OR=9,82 (2,60; 37,12)	41 (38,0)	108	1 (2,0)	51	OR=20,72 (3,90; 110,19)	OR=0,47 (0,06; 4,01)	NIE

vs 4-6 tyg.					RD=0,44 (0,26; 0,62)					RD=0,36 (0,26; 0,46)	RD=0,08 (-0,13; 0,29)	
Chorzy w wieku od 1. do <6. r.ż. - Badanie Tarantino 2016, Badanie PETIT2 (Grainger 2015)												
8 tyg. vs 6 tyg.	3 (37,5)	8	1 (25,0)	4	OR=1,80 (0,12; 26,20) RD=0,13 (-0,42; 0,67)	5 (35,7)	14	0 (0,0)	6	OR=6,11 (0,71; 52,57) RD=0,36 (0,05; 0,67)	OR=0,29 (0,01; 9,26) RD=-0,23 (-0,86; 0,40)	NIE
Chorzy w wieku od 6. do <12. r.ż.												
8 tyg. vs 6 tyg.	10 (55,6)	18	1 (11,1)	9	OR=10,00 (1,03; 97,50) RD=0,44 (0,14; 0,75)	11 (42,3)	26	0 (0,0)	13	OR=7,66 (1,78; 32,99) RD=0,42 (0,21; 0,63)	OR=1,31 (0,09; 19,49) RD=0,02 (-0,35; 0,39)	NIE
Chorzy w wieku od 12. do <18. r.ż.												
8 tyg. vs 6 tyg.	9 (56,3)	16	0 (0,0)	7	OR=9,57 (1,61; 56,76) RD=0,56 (0,27; 0,85)	9 (39,1)	23	1 (10,0)	10	OR=5,79 (0,62; 53,77) RD=0,29 (0,02; 0,56)	OR=1,65 (0,10; 28,72) RD=0,27 (-0,13; 0,67)	NIE
Chorzy z ITP >12 mies. - Tarantino 2016 (EMA 2018), PETIT2 (Grainger 2015)*												
8 vs 6 tyg.	17 (53,1)	32	1 (6,3)	16	OR=17,00 (2,00; 144,49) RD=0,47 (0,26; 0,68)	25 (39,7)	63	1 (3,4)	29	OR=18,42 (2,35; 144,17) RD=0,36 (0,22; 0,50)	OR=0,92 (0,05; 17,98) RD=0,11 (-0,14; 0,36)	NIE

*zdecydowano o wykonaniu porównania, gdyż w badaniu PETIT2, zgodnie z kryteriami włączenia, mogli uczestniczyć jedynie chorzy, u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych trwałej odpowiedzi płytkowej (OR=0,47 (95% CI: 0,06-4,01)). Znamiennej statystycznie różnic między grupami nie wykazano również w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych oraz czas trwania ITP powyżej 12 miesięcy.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Tabela 17. Porównanie pośrednie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (czas trwania odpowiedzi płytkowej [tyg.])

Bussel 2011 / Tarantino 2016 (EMA 2018)* ***					PETIT 2 (Grainger 2015)**					Wynik porównania pośredniego	
ROM		PLC		MD (95% CI)	ELT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Ogółem 12 tyg. vs 12 tyg.											
5,65 (3,0)	17	0,0 (0,0)	5	Nieвозможи do obliczenia	3,3 (3,1)	63	0,4 (1,5)	29	2,90 (1,96; 3,84)	Nieвозможи do obliczenia	b/d
Chorzy w wieku od 1. do <6. r.ż. 24 tyg. vs 12 tyg.											
9,1 (9,2)	8	8,8 (10,4)	4	0,30 (-11,72; 12,32)	2,8 (3,5)	14	0,0 (0,0)	6	Nieвозможи do obliczenia	Nieвозможи do obliczenia	b/d
Chorzy w wieku od 6. do <12. r.ż. 24 tyg. vs 12 tyg.											
13,4 (7,8)	18	2,7 (5,8)	9	10,70 (5,47; 15,93)	3,4 (3,0)	26	0,2 (0,4)	13	3,20 (2,03; 4,37)	7,50 (2,14; 12,86)	TAK
Chorzy w wieku od 12. do <18. r.ż. 24 tyg. vs 12 tyg.											
11,6 (9,4)	16	2,0 (4,0)	7	9,60 (4,12; 15,08)	3,6 (3,2)	23	1,0 (2,5)	10	2,60 (0,57; 4,63)	7,00 (1,16; 12,84)	TAK

*definiowano jako liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$ w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia; **definiowano jako maksymalny okres nieprzerwanie występującej liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w czasie pierwszych 12 tygodni; ***definiowano jako liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$ w okresie leczenia (2.-25. tydz.)

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. średnia liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$) w populacji ogólnej w badaniu Bussel 2011 był dłuższy w grupie ROM niż w przypadku chorych stosujących ELT w badaniu PETIT2 (odpowiednio 5,65 tyg. vs 3,3 tyg.).

Leczenie ratunkowe

Tabela 18. Porównanie pośrednie częstości zastosowania leczenia ratunkowego (ogółem)

OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> (ab.konf. <i>Tarantino 2015</i>), <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT 2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC			ELT		PLC			OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		OR/RD (95% CI)	n (%)	N	n (%)	N			
8-12 tyg. vs 7-13 tyg.	13 (18,3)	7 1	10 (32,3)	3 1	OR=0,48 (0,19; 1,27)	18 (16,7)	10 8	18 (35,3)	5 1	OR=0,35 (0,07; 1,61)	OR=1,37 (0,22; 8,58)	NIE	
					RD=-0,14 (-0,32; 0,05)					RD=-0,20 (-0,51; 0,11)	RD=0,06 (-0,30; 0,42)		

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości zastosowania u chorych leczenia ratunkowego.

ROM vs PLC (porównanie bezpośrednie)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- jakość życia – jakość życia u chorych na ITP w populacji pediatrycznej oceniano na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza KIT (ang. Kids' immune thrombocytopenia tool – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną);
- odpowiedź na leczenie (w raporcie przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania trwałej odpowiedzi płytkowej, całkowitej odpowiedzi płytkowej, odpowiedzi płytkowej ogółem, odpowiedzi płytkowej utrzymującej się po zakończeniu leczenia, subiektywnej odpowiedzi płytkowej i najlepszej odpowiedzi płytkowej oraz wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czasu trwania tej odpowiedzi);
- liczba płytek krwi;
- leczenie wspomagające i ratunkowe (analizowano częstość stosowania leczenia towarzyszącego i ratunkowego);
- profil bezpieczeństwa (przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zgonu, zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych (w tym ciężkich i o ciężkim stopniu nasilenia) oraz wyniki dotyczące częstości występowania krwawień (ocenianych jako niezależna kategoria, ze względu na duże znaczenie w analizowanej populacji), czy powstawania przeciwciał).

Poniżej przedstawiono wyniki porównania ROM vs PLC (wybrane punkty końcowe).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Jakość życia – wyniki dotyczące porównania ROM vs PLC przedstawiono w ramach zestawienia wyników z porównaniem ELT vs PLC (tabela nr 14).

Odpowiedź na leczenie

Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Trwała odpowiedź płytkowa											
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	8 tyg. (18.-25. tydzień)	Czas trwania ITP >12 mies.	Ogółem	17 (53,1)	32	1 (6,3)	16	17,00 (2,00; 144,49)	0,47 (0,26; 0,68)	3 (2; 4)	TAK
			od 1. do <6. r.ż.	b/d (28,6)	b/d	b/d (25,0)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	b/d	b/d
			od 6. do <12. r.ż.	b/d (63,6)	b/d	0 (0,0)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	b/d	b/d
			od 12. do <18. r.ż.	b/d (57,1)	b/d	0 (0,0)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	b/d	b/d
<i>Bussel 2011</i>	12 tyg.	Ogółem	12 (70,6) [#]	17	1 (20,0) ^{##}	5	9,60 (0,85; 108,72)	0,51 (0,09; 0,92)	2 (2; 12)	TAK	

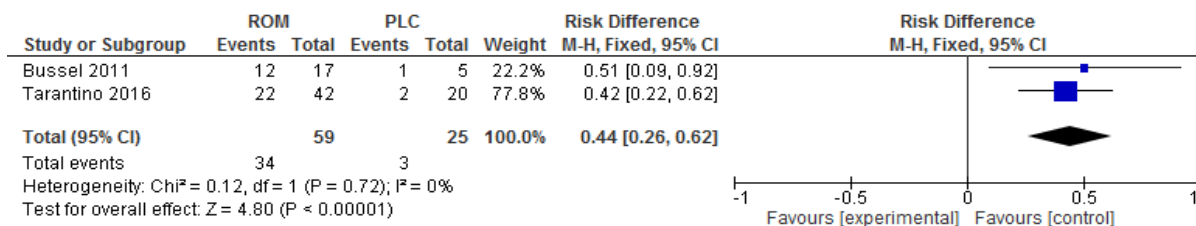
Metaanaliza Tarantino 2016 i Bussel 2011	8-12 tyg.	Ogółem		34 (57,6)	59	3 (12,0)	25	9,82 (2,60; 37,12)	0,44 (0,26; 0,62)	3 (2; 4)	TAK
Całkowita odpowiedź płytkowa											
Tarantino 2016	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem		30 (71,4)	42	4 (20,0)	20	10,00 (2,77; 36,11)	0,51 (0,29; 0,74)	2 (2; 4)	TAK
		Wiek	od 1. do <6. r.ż.	5 (62,5)	8	2 (50,0)	4	1,67 (0,15; 18,87)	0,13 (-0,47; 0,72)	n/d	NIE
			od 6. do <12. r.ż.	15 (83,3)	18	1 (11,1)	9	40,00 (3,56; 450,00)	0,72 (0,45; 0,99)	2 (2; 3)	TAK
			od 12. do <18. r.ż.	10 (62,5)	16	1 (14,3)	7	10,00 (0,96; 104,49)	0,48 (0,13; 0,83)	3 (2; 8)	TAK
Bussel 2011	12 tyg.	Ogółem		15 (88,2)	17	0 (0,0)	5	48,54 (5,99; 393,05)	0,88 (0,61; 1,16)	2 (1; 2)	TAK
		Wiek	od 1. do <3. r.ż.^	3 (100,0)	3	0 (0,0)	1	54,60 (0,59; 5045,96)	1,00 (0,32; 1,68)	1 (1; 4)	TAK
			od 3. do <12. r.ż.^	7 (87,5)	8	0 (0,0)	2	42,52 (1,72; 1051,26)	0,88 (0,39; 1,36)	2 (1; 3)	TAK
			od 12. do <18. r.ż.^	5 (83,3)	6	0 (0,0)	2	22,45 (1,02; 494,32)	0,83 (0,31; 1,35)	2 (1; 4)	TAK
Elalfy 2011	12 tyg.	Ogółem		10 (83,3)###	12	0 (0,0)	6	24,23 (3,56; 164,70)	0,83 (0,55; 1,12)	2 (1; 2)	TAK
Metaanaliza Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011	12-24 tyg.	Ogółem		55 (77,5)	71	4 (12,9)	31	16,55 (5,63; 48,62)	0,73 (0,47; 0,99)	2 (2; 3)	TAK
Metaanaliza Tarantino 2016, Bussel 2011	12-24 tyg.	Wiek od 12. do <18. r.ż.		15 (68,2)	22	1 (11,1)	9	11,86 (1,67; 84,19)	0,56 (0,25; 0,88)	2 (2; 4)	TAK
Odpowiedź płytkowa ogółem											
Tarantino 2016 (ab. konf. Tarantino 2015)	8 tyg. (18.-25. tydzień)	Ogółem		34 (81,0)	42	11 (55,0)	20	3,48 (1,08; 11,21)	0,26 (0,01; 0,51)	4 (2; 100)	TAK
Tarantino 2016***	25. tydzień	Ogółem		23 (69,7)**	33	4 (33,3)**	12	4,60 (1,12; 18,87)	0,36 (0,05; 0,67)	3 (2; 20)	TAK
		Wiek	od 6. do <18. r.ż.	29 (85,3)	34	8 (50,0)	16	5,80 (1,48; 22,69)	0,35 (0,08; 0,63)	3 (2; 13)	TAK
Odpowiedź płytkowa utrzymująca się po zakończeniu leczenia											
Tarantino 2016 (EMA 2018)	≥6 miesięcy od zakończenia leczenia	Ogółem^^		0 (0,0)	42	0 (0,0)	20	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE

*zdarzenie niepożądane związane z krwawieniem, które pojawiło się w czasie 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; **wartości procentowe odczytane z wykresu; ***analiza *post-hoc*; ^dane odczytane z wykresu; ^^definiowano jako liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia (brak terapii stosowanej w badaniu i jakichkolwiek innych leków stosowanych w leczeniu ITP); #u 1 chorego liczba płytek krwi wynosiła $>400 \times 10^9/l$; ##u chorego zastosowano leczenie ratunkowe; ###u 6 chorych odpowiedź utrzymała się przez 3 tygodnie po zakończeniu leczenia (w grupie PLC odpowiedź nie utrzymała się u żadnego chorego)

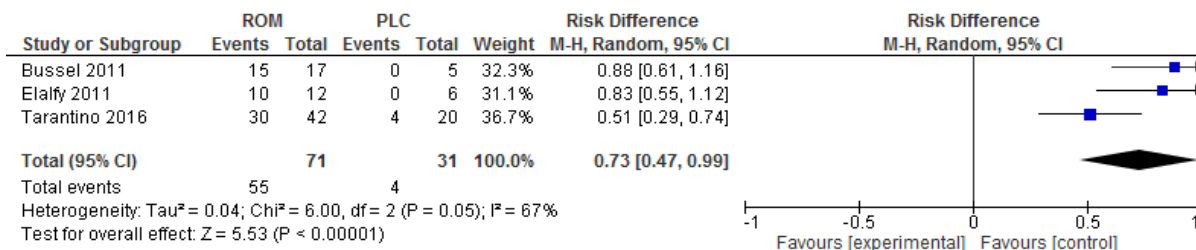
Tabela 20. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (odpowiedź płytkowa [tyg.]

Badanie	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Tarantino 2016	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	12 (3; 20)	42	1 (0; 2,5)	20	11 (n/o)	TAK p=0,0004*
Tarantino 2016 (EMA 2018)		od 1. do <6. r.ż.	9,1 (9,2)**	8	8,8 (10,4)**	4	0,30 (-11,72; 12,32)^^	NIE
		od 6. do <12. r.ż.	13,4 (7,8)**	18	2,7 (5,8)**	9	10,70 (5,47; 15,93)^^	TAK
		od 12. do <18. r.ż.	11,6 (9,4)**	16	2,0 (4,0)**	7	9,60 (4,12; 15,08)^^	TAK
Bussel 2011 (EMA 2018)	12 tyg.	Ogółem	5,65 (3,0)***	17	0,00 (0,0)***#	5	Nieosiągalne do obliczenia^^	TAK p=0,0019*
Bussel 2011		od 1. do <3. r.ż.	8 (3; 19)***^	3	0 (0; 0)***^	1	8 (n/o)	b/d
		od 3. do <12. r.ż.	5 (3; 12)***^	6	0 (0; 0)***^	2	5 (n/o)	b/d
		od 12. do <16. r.ż.	6 (3; 14)***^	6	0 (0; 0)***^	2	6 (n/o)	b/d

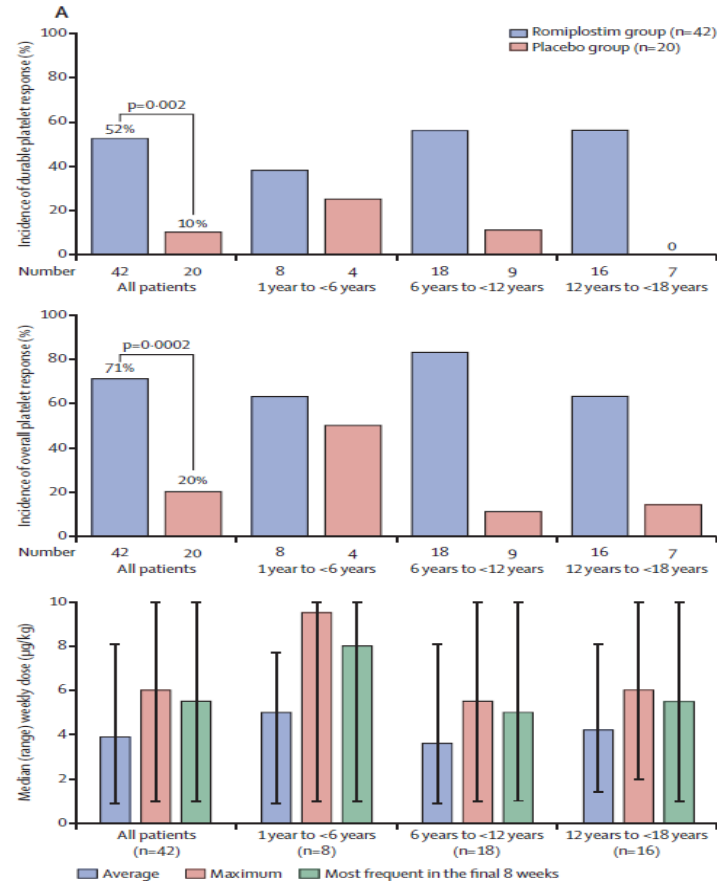
*informacja podana przez autorów badania; **wynik jako średnia (SD); ***odczytano z wykresu; ^^wynik jako mediana (Q1; Q3); ^^MD (95% CI); #zakres 0-11 tygodni; ##zakres 0-0 tygodni.



Rysunek 1. Trwała odpowiedź płytkowa (co najmniej 6 tygodni z odpowiedzią w ciągu ostatnich 8 tygodni badania (między 18 a 25 tygodniem)

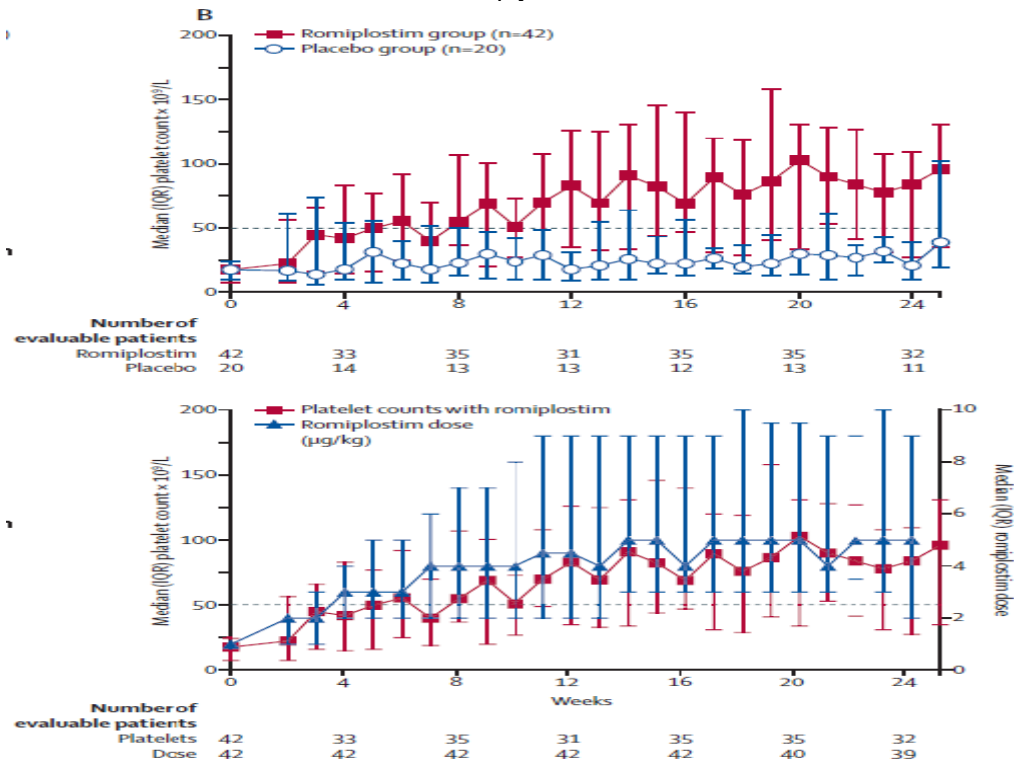


Rysunek 2. Całkowita odpowiedź płytkowa (co najmniej 4 tygodnie z odpowiedzią w okresie od 2 do 25 tygodnia badania)



Rysunek 3. Trwała i całkowita odpowiedź na leczenie i podawana dawka romiplostymu

Liczba płytek krwi



Rysunek 4. Liczba płytek i podawana dawka romiplostymu w czasie

Tabela 21. Liczba płytek krwi [x 109/l]

Badanie	OBS	ROM		PLC		Różnica median (95% CI)	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Tarantino 2016	25. tydzień	95,7 (34,5; 131)*	42	39 (19,2; 103)*	20	56,7 (n/o)	b/d
Bussel 2011	13. tydzień	98,4 (25,59; 188,98)*^#	17	7,9 (5,91; 13,78)*^#	5	90,5 (n/o)	b/d
Elalfy 2011	15 tyg.	73,5 (28; 180)**	12	28,5 (17; 51)**	6	45 (n/o)	TAK p=0,001

*wartości odczytane z wykresu; ^wynik jako mediana (Q1; Q3); #w pierwszej połowie badania mediana tygodniowej liczby płytek krwi rosła w czasie, a od 7. tygodnia wynosiła powyżej 50 x 10⁹/l. W grupie placebo mediana liczby płytek utrzymywała się na stabilnym poziomie i wynosiła około 10 x 10⁹/l; **wynik jako mediana (zakres)

W badaniu Tarantino odnotowano, iż mediana liczby płytek krwi w grupie interwencji wyniosła ≥50 x 10⁹/l. W badaniu Elalfy 2011 i Bussel 2011 mediana liczby płytek krwi po odpowiednio 15 i 13 tygodniach obserwacji była większa w grupie badanej niż kontrolnej.

Leczenie ratunkowe i towarzyszące

Tabela 22. Częstość przyjmowania leczenia towarzyszącego i ratunkowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N^					
Leczenie towarzyszące i ratunkowe												
Tarantino 2016	Leczenie ratunkowe ogółem	Ogółem		24 tyg. (2.-25. tydzień)	17 (40,5)	42	9 (45,0)	20	0,83 (0,28; 2,44)	-0,05 (-0,31; 0,22)	n/d	NIE
		Wiek	od 1. do <6. r.ż.		4 (50,0)	8	1 (25,0)	4	3,00 (0,21; 42,62)	0,25 (-0,30; 0,80)	n/d	NIE
			od 6. do <12. r.ż.		5 (27,8)	18	4 (44,4)	9	0,48 (0,09; 2,56)	-0,17 (-0,55; 0,22)	n/d	NIE
			od 12. do <18. r.ż.		8 (50,0)	16	4 (57,1)	7	0,75 (0,13; 4,49)	-0,07 (-0,51; 0,37)	n/d	NIE
		Ogółem*		Tydzień, w którym pominięto dawkę leku	1 (14,3)	7**	0 (0,0)	4**	4,81 (0,08; 283,10)	0,14 (-0,23; 0,52)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (ab.konf. Tarantino 2015)		Ogółem*		8 tyg. (18.-25. tydzień)	10 (23,8)	42	6 (30,0)	20	0,73 (0,22; 2,40)	-0,06 (-0,30; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N [^]					
<i>Bussel 2011</i>			Ogółem		2 (11,8) [#]	17	2 (40,0)	5	0,20 (0,02; 2,03)	-0,28 (-0,74; 0,17)	n/d	NIE	
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>			Wiek	12 tyg.	od 1. do <3. r.ż.	0 (0,0)	3	1 (100,0)	1	0,02 (0,0002; 1,69)	-1,00 (-1,68; -0,32)	1 (1; 4)	TAK
					od 3. do <12. r.ż.	2 (25,0)	8	0 (0,0)	2	4,08 (0,10; 160,96)	0,25 (-0,26; 0,76)	n/d	NIE
					od 12. do <18. r.ż.	0 (0,0)	6	1 (50,0)	2	0,02 (0,0002; 1,69)	-0,50 (-1,10; 0,10)	n/d	NIE
<i>Elalfy 2011</i>			Ogółem	12 tyg.	1 (8,3)	12	2 (33,3)	6	0,18 (0,01; 2,60)	-0,25 (-0,66; 0,16)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań ab.konf. <i>Tarantino</i> 2015, <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>			Ogółem	8-12 tyg.	13 (18,3)	71	10 (32,3)	31	0,48 (0,19; 1,27)	-0,14 (-0,32; 0,05)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy</i> 2011			Ogółem	12-24 tyg.	20 (28,2)	71	13 (41,9)	31	0,56 (0,23; 1,39)	-0,13 (-0,33; 0,07)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>			Wiek od 12. do <18. r.ż.	12-24 tyg.	8 (36,4)	22	5 (55,6)	9	0,47 (0,10; 2,20)	-0,17 (-0,56; 0,22)	n/d	NIE	
<i>Tarantino 2016</i>	Kortykoste- roidy	Ogółem	Ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	5 (11,9)	42	6 (31,6)	19	0,29 (0,08; 1,12)	-0,20 (-0,43; 0,03)	n/d	NIE	
		Metyloprednizolon			1 (2,4)	42	2 (10,5)	19	0,21 (0,02; 2,44)	-0,08 (-0,23; 0,06)	n/d	NIE	
		Prednizon / prednizolon			5 (11,9)	42	4 (21,1)	19	0,51 (0,12; 2,15)	-0,09 (-0,30; 0,12)	n/d	NIE	
		Deksametazon			0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE	
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		Prednizon	12 tyg.	0 (0,0)	17	1 (20,0)	5	0,01 (0,0001; 1,32)	-0,20 (-0,55; 0,15)	n/d	NIE		
		Deksametazon		1 (5,9)	17	0 (0,0)	5	3,65 (0,03; 391,92)	0,06 (-0,20; 0,31)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N [^]					
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		Prednizon		12-24 tyg.	5 (8,5)	59	5 (20,8)	24	0,38 (0,10; 1,36)	-0,12 (-0,30; 0,07)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		Deksametazon		12-24 tyg.	1 (1,7)	59	1 (4,2)	24	0,36 (0,05; 2,89)	-0,03 (-0,15; 0,09)	n/d	NIE	
Tarantino 2016		Ogółem		24 tyg. (2.-25. tydzień)	12 (28,6)	42	6 (31,6)	19	0,87 (0,27; 2,81)	-0,03 (-0,28; 0,22)	n/d	NIE	
Bussel 2011 (EMA 2018)			12 tyg.	1 (5,9)	17	2 (40,0)	5	0,09 (0,01; 1,39)	-0,34 (-0,78; 0,10)	n/d	NIE		
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011			12-24 tyg.	13 (22,0)	59	8 (33,3)	24	0,40 (0,05; 3,20)	-0,10 (-0,32; 0,12)	n/d	NIE		
Tarantino 2016	Dożylne immunoglobuliny	Ig anty-D		24 tyg. (2.-25. tydzień)	3 (7,1)	42	2 (10,5)	19	0,65 (0,10; 4,28)	-0,03 (-0,19; 0,12)	n/d	NIE	
Tarantino 2016			24 tyg. (2.-25. tydzień)	9 (21,4)	42	4 (21,1)	19	1,02 (0,27; 3,85)	0,00 (-0,22; 0,23)	n/d	NIE		
Elalfy 2011 ^{^^}			12 tyg.	1 (8,3)	12	2 (33,3)	6	0,18 (0,01; 2,60)	-0,25 (-0,66; 0,16)	n/d	NIE		
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Elalfy 2011			12 -24 tyg.	10 (18,5)	54	6 (24,0)	25	0,72 (0,23; 2,25)	-0,06 (-0,25; 0,14)	n/d	NIE		
Tarantino 2016		Leki antyfibrynolityczne	Ogółem		24 tyg. (2.-25. tydzień)	6 (14,3)	42	2 (10,5)	19	1,42 (0,26; 7,76)	0,04 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
			Kwas aminokapronowy		24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	1 (5,3)	19	0,44 (0,03; 7,41)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE
			Kwas traneksamowy		24 tyg. (2.-25. tydzień)	5 (11,9)	42	1 (5,3)	19	2,43 (0,26; 22,39)	0,07 (-0,07; 0,21)	n/d	NIE
		Przetoczenie płytek krwi		24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	1 (5,3)	19	0,44 (0,03; 7,41)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE	
	Przerwanie leczenia towarzyszącego przeciw ITP		24 tyg. (2.-25. tydzień)	2 (40,0)	5 ^{***}	2 (50,0)	4 ^{***}	0,67 (0,05; 9,47)	-0,10 (-0,75; 0,55)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N [^]				
	Splenektomia			0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
	Rytuksymab			0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE

*analiza *post-hoc*; **chorzy u których pominięto dawkę leku; ***chorzy stosujący konkurencyjną terapię na małopłytkowość w chwili rozpoczęcia badania. Dodatkowo w publikacji *EMA 2018* wskazano, że u żadnego z chorych nie zastosowano co najmniej 25% redukcji leczenia towarzyszącego przeciw ITP.; [^]dla populacji ogólnej założono liczebność w grupie PLC wynoszącą 19 chorych, gdyż 1 spośród 20 chorych z tej grupy wycofał zgodę na udział w badaniu jeszcze przed zastosowaniem przydzielonej interwencji; wyjątek stanowi wynik dot. leczenia ratunkowego ogółem dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. (2.-25. tydzień), gdzie dane z suplementu wskazują, iż wyniki podano dla 20 chorych oraz dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tyg. (18.-25. tydzień), gdzie podane odsetki wskazują, iż wynik podano dla 20 chorych; [#]u obu chorych wystąpiła odpowiedź na leczenie: u 1 chorego leczenie ratunkowe podano w 1. dniu badania, a u drugiego pominięto dawkę leku po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i wystąpiło krwawienie z nosa; [^]w dawce 2 g/kg. W grupie ROM leki ratunkowe podano z powodu urazu głowy z utratą świadomości, a w grupie PLC z powodu ciężkiego krwawienia

W badaniach Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011 częstość stosowania leczenia towarzyszącego i ratunkowego ogółem była podobna w obu grupach (ROM vs PLC). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między chorymi stosującymi romiplostym i placebo, jedynie w subpopulacji w wieku 1-3 lat badania Bussel 2011 odnotowano IS różnicę na korzyść ROM vs PLC (RD=-1,00 (95% CI: -1,68;-0,32)), wynik ten należy jednak interpretować z ostrożnością z powodu niskiej liczby pacjentów (N w ramieniu ROM=3; N w ramieniu PLC=1).

4.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ROM vs ELT (porównanie pośrednie)

Zgony

Tabela 23. Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	0 (0,0)	71	0 (0,0)	30	OR= niemożliwe do obliczenia	0 (0,0)	107	0 (0,0)	50	OR= niemożliwe do obliczenia	OR= niemożliwe do obliczenia	NIE
						RD=0,0000 (-0,08; 0,08)					RD=0,0000 (-0,04; 0,04)		
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	12-24 tyg. vs 7 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	OR= niemożliwe do obliczenia	0 (0,0)	44	0 (0,0)	21	OR= niemożliwe do obliczenia	OR= niemożliwe do obliczenia	NIE
						RD=0,0000 (-0,09; 0,09)					RD= 0,0000 (-0,07; 0,07)		

Na podstawie porównania pośredniego pomiędzy ROM i ELT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania zgonów, w tym także z powodu zdarzeń niepożądanych, które ogólnie nie wystąpiły w żadnej z grup.

Ciężkie działania niepożądane

Tabela 24. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych

OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					<i>PETIT (GSK 2017)</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
12-24 tyg. vs 7 tyg.	1 (1,7)	59	0 (0,0)	24	OR=4,27 (0,06; 294,32)	2 (4,5)	44	0 (0,0)	21	OR=4,48 (0,23; 88,92)	OR=0,95 (0,01; 170,91)	NIE
					RD=0,02 (-0,08; 0,11)					RD=0,05 (-0,05; 0,14)		

Na podstawie porównania pośredniego pomiędzy ROM i ELT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 25. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	11 (15,5)	71	1 (3,3)	30	OR=3,79 (0,66; 21,85) RD=0,12 (0,02; 0,23)*	9 (8,4)	107	6 (12,0)	50	OR=0,67 (0,23; 2,01) RD=-0,04 (-0,14; 0,07)	OR=5,66 (0,72; 44,31) RD=0,16 (0,01; 0,31)	6 (3; 100)	TAK
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>					Badanie <i>PETIT (Bussel 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze														
Zakażenie dróg moczowych**	24 tyg. vs 7 tyg.	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	OR=4,27 (0,06; 294,32) RD=0,02 (-0,06; 0,11)	1 (2,3)	44	0 (0,0)	21	OR=4,38 (0,07; 289,56) RD=0,02 (-0,06; 0,10)	OR=0,97 (0,003; 373,77) RD=0,0000 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe														
Krwawienie z nosa	24 tyg. vs 7-13 tyg.	2 (4,8)	42	0 (0,0)	19	OR=4,38 (0,21; 89,56) RD=0,05 (-0,05; 0,15)	0 (0,0)	107	2 (4,0)	50	OR=0,04 (0,002; 0,84)^ RD=-0,04 (-0,11; 0,03)	OR=109,50 (1,52; 7882,84) RD=0,09 (-0,03; 0,21)	n/d	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>					Badanie <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej														

Wybroczyny	24 tyg. vs 13 tyg.	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	OR=4,27 (0,06; 294,32)	0 (0,0)	63	1 (3,4)	29	OR=0,04 (0,0006; 2,85)	OR=106,75 (0,27; 42966,35)	n/d	NIE
						RD=0,02 (-0,06; 0,11)					RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	RD=0,05 (-0,07; 0,17)		
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>					Badanie <i>PETIT (Busse 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania														
Gorączka**	24 tyg. vs 7 tyg.	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	OR=4,27 (0,06; 294,32)	1 (2,3)	44	0 (0,0)	21	OR=4,38 (0,07; 289,56)	OR=0,97 (0,003; 373,77)	n/d	NIE
						RD=0,02 (-0,06; 0,11)					RD=0,02 (-0,06; 0,10)	RD=0,0000 (-0,12; 0,12)		

*zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0. W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników uzyskano wynik 0,02; **zdarzenia te analizowano łącznie, oba miały 3. stopień nasilenia; ^zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0. W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników uzyskano wynik 0,002

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących ROM niż chorych otrzymujących ELT (RD=0,16 (95%CI: 0,01-0,31); OR=5,66 (95%CI: 0,72-44,31). Należy jednak zauważyć, że może to być spowodowane tym, iż okres obserwacji w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy. Poza tym już w ramach oceny poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano między grupami występowania różnic istotnych statystycznie.

Pod względem zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano w żadnym przypadku różnic istotnych statystycznie.

Krwawienia

Tabela 26. Porównanie pośrednie częstości występowania krwawień na podstawie badań *Tarantino 2016, Busse 2011 i Elalfy 2011, PETIT i PETIT2*

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016, Busse 2011 i Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N*	n (%)	N*				
Ciężkie krwawienia	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	5 (7,0)	71	3 (10,0)	30	OR=0,51 (0,02; 15,80)	0 (0,0)	108	5 (9,8)	51	OR=0,04 (0,01; 0,28)	OR=12,75 (0,31; 530,84)	n/d	NIE
						RD=-0,03 (-0,23; 0,16)					RD=-0,10 (-0,19; -0,01)	RD=0,07 (-0,14; 0,28)		

Krwawienia ogółem	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	47 (79,7)	59	16 (66,7)	24	OR=2,19 (0,73; 6,52)	37 (34,3)	108	34 (66,7)	51	OR=0,23 (0,05; 1,04)	OR=9,52 (1,47; 61,85)	2 (1; 9)	TAK
						RD=0,14 (-0,06; 0,35)					RD=-0,35 (-0,67; -0,03)	RD=0,49 (0,11; 0,87)		

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka krwawień ogółem w grupie ELT vs ROM (RD=0,49 (95% CI: 0,11-0,87)), nie odnotowano natomiast różnic IS względem ciężkich krwawień (RD=0,07 (95% CI: -0,14-0,28)).

ROM vs PLC (porównanie bezpośrednie)

W ramach oceny bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił dane dotyczące następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zgonu;
- częstość występowania ciężkich działań niepożądanych;
- częstość występowania działań niepożądanych;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- krwawienia (częstość występowania krwawień, wskaźnik występowania krwawień skorygowany o czas trwania terapii, złożone epizody krwawień);
- częstość występowania przeciwciał neutralizujących.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania ROM z PLC na podstawie 3 badań RCT (Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011).

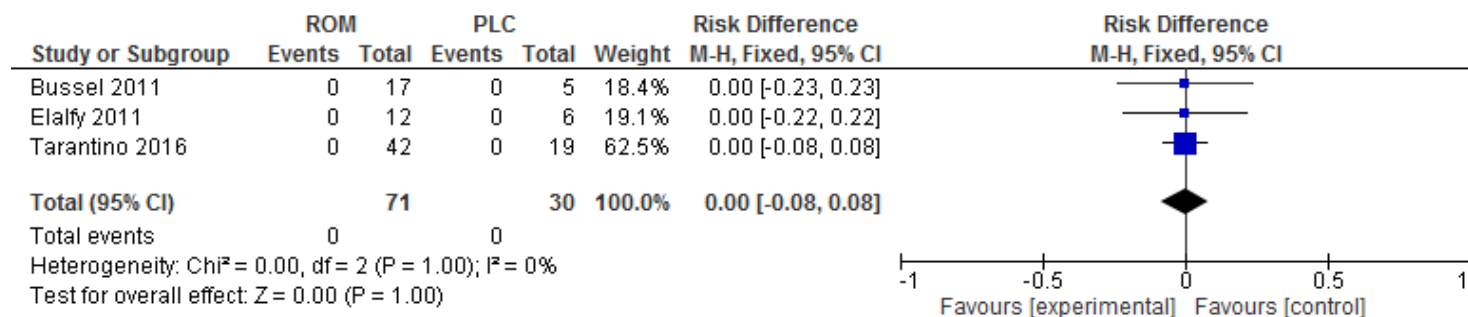
Poniżej przedstawiono wybrane wyniki dot. bezpieczeństwa. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Zgony**Tabela 27. Częstość występowania zgonu**

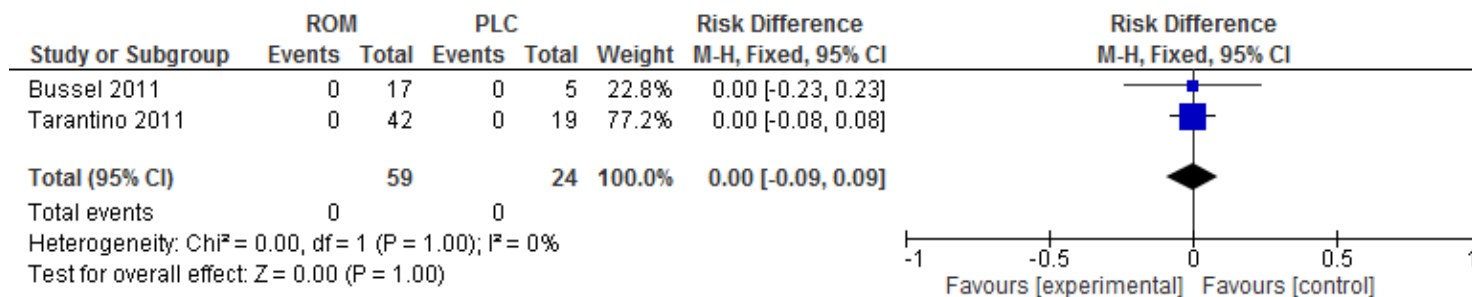
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Tarantino 2016</i>	Zgon	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	6	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,22; 0,22)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011</i>		12-24 tyg.	0 (0,0)	71	0 (0,0)	30	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Zgon z powodu działań niepożądanych	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieвозможи do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможи do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieвозможи do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE

Ww. badaniach w żadnej z grup nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych).



Rysunek 5. Zgony



Rysunek 6. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych

Ciężkie działania niepożądane

Tabela 28. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Tarantino 2016</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	1 (1,7)	59	0 (0,0)	24	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,08; 0,11)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>Tarantino 2016</i>	Zakrzepica	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>Tarantino 2016</i>	Ból głowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>Tarantino 2016</i>	Ból jamy ustnej i gardła	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE

U jednego chorego odnotowano ciężkie działania niepożądane ogółem w badaniu Tarantino 2016 w grupie otrzymującej romiplostym, w tym ból głowy i zakrzepica. Natomiast w grupie placebo nie zarejestrowano takiego przypadku. Natomiast różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W trakcie trwania badania Bussel 2011 nie zaobserwowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego.



Rysunek 7. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane

Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Działania niepożądane ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	11 (26,2)	42	5 (26,3)	19	0,99 (0,29; 3,40)	-0,001 (-0,24; 0,24)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	3 (17,6)	17	1 (20,0)	5	0,86 (0,07; 10,67)	-0,02 (-0,42; 0,37)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	14 (23,7)	59	6 (25,0)	24	0,97 (0,32; 2,92)	-0,01 (-0,21; 0,20)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieвозможно do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможно do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieвозможно do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieвозможно do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможно do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieвозможно do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможно do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	1 (1,7)	59	0 (0,0)	24	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,08; 0,11)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Działania niepożądane o ≥ 4 . stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieвозможно do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможи do obliczenia	0,000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieвозможи do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>Bussel 2011</i>	Ból głowy	12 tyg.	1 (5,9)	17	1 (20,0)	5	0,25 (0,01; 4,92)	-0,14 (-0,51; 0,23)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>Bussel 2011</i>	Gorączka	12 tyg.	2 (11,8)	17	0 (0,0)	5	3,89 (0,13; 115,31)	0,12 (-0,16; 0,39)	NIE

Działania niepożądane ogółem zarejestrowano u podobnego odsetka (ok. 26%) pacjentów w obydwu ramionach badania Tarantino 2016. W badaniu Bussel 2011 działania niepożądane odnotowano ogółem u 3 pacjentów stosujących romiplostym i 1 pacjenta w grupie placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy także wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami. W analizowanych badaniach u żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu i działania niepożądane o ≥ 4 . stopniu nasilenia.

Krwawienia

Tabela 30. Częstość występowania krwawień

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Krwawienia										
<i>Bussel 2011</i>	Krwawienia związane z leczeniem	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieвозможи do obliczenia	0,00 (-0,23; 0,23)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Krwawienia prowadzące do przerwania leczenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)		0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieвозможи do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Tarantino 2016</i>	Ciężkie krwawienia	24 tyg. (2.-25. tydzień) [#]		5 (11,9)	42	1 (5,3)	19	2,43 (0,26; 22,39)	0,07 (-0,07; 0,21)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.		0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,23; 0,23)	NIE
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.		0 (0,0)	12	2(33,3)	6	0,04 (0,002; 0,85)	-0,33 (-0,70; 0,04)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>		12-24 tyg.		5 (7,0)	71	3 (10,0)	30	0,51 (0,02; 15,80)	-0,03 (-0,23; 0,16)	NIE
<i>Tarantino 2016</i>	Krwawienia ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem*	35 (83,3)	42	14 (73,7)	19	1,79 (0,48; 6,58)	0,10 (-0,13; 0,32)	NIE
			od 1. do <6. r.ż.	7 (87,5)	8	b/d	b/d	n/o	n/o	b/d
			od 6. do <12. r.ż.	14 (77,8)	18	b/d	b/d	n/o	n/o	b/d
			od 12. do <18. r.ż.	14 (87,5)	16	b/d	b/d	n/o	n/o	b/d
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	Ogółem	12 (70,6)^	17	2 (40,0)	5	3,60 (0,45; 28,56)	0,31 (-0,18; 0,79)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	Ogółem	47 (79,7)	59	16 (66,7)	24	2,19 (0,73; 6,52)	0,14 (-0,06; 0,35)	NIE

*większość zdarzeń miała 1. stopień nasilenia; **dane na podstawie analizy *post-hoc*; ^żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za ciężkie lub związane z leczeniem. Większość zdarzeń wystąpiła w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia, a 14 z 17 zdarzeń wystąpiło przy liczbie płytek krwi wynoszącej $<30 \times 10^9/l$; ^^oceniono w badaniu w ramach oceny skuteczności; ^^zdarzenie wystąpiło u 16-letniej dziewczyny, u której w wywiadzie występowały wybroczyny, krwawienie z nosa i krwotok miesięczkowy; *według danych z publikacji *EMA 2018* ciężkie krwawienia wystąpiły 4 chorych stosujących ROM – w tym krwawienie z nosa (u 2 chorych) oraz wybroczyny i stłuczenie (każde u 1 chorego) oraz u 2 chorych w grupie PLC (u 1 chorego ugryzienie przez zwierzę i u 1 krwiomocz). Dodatkowo u 1 chorego w grupie ROM chwili kwalifikacji badania wystąpiło krwawienie w obrębie dziąseł i stłuczenie

W publikacji *Tarantino 2016* w czasie 24 tygodni terapii, krwawienia ogółem wystąpiły u ok. 83% chorych w grupie ROM i u ok. 74% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu *Bussel 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania krwawień (w tym krwawień związanych z leczeniem, ciężkich krwawień, krwawień ogółem czy krwawień istotnych klinicznie). Również w badaniu *Elalfy 2011* ciężkie krwawienia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

4.3.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu przedstawiono uzupełniającą analizę na podstawie 2 retrospektywnych, wieloośrodkowych badań dotyczących efektywności praktycznej porównujące ROM vs ELT (Neunert 2016 oraz Ramaswamy 2014) oraz badania jednoramiennego Bussel 2015a.

Poniżej przedstawiono najbardziej istotne wyniki z włączonych badań retrospektywnych - Neunert 2016 oraz Ramaswamy 2014 (szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy).

W badaniu Neunert 2016, odpowiedź płytkową definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w co najmniej 1 pomiarze, bez stosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 7 dni (ang. *single response* – **pojedyncza odpowiedź**) oraz definiowaną jako wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tyg. bez konieczności stosowania nowego leku przeciw ITP lub zwiększania dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP (ang. *consecutive response* – **nieprzerwana odpowiedź na leczenie**) **zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach** (odpowiednio u 86,3% i 72,5% chorych w grupie ROM oraz 80,6% i 72,2% w grupie ELT). Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

W publikacji Neunert 2016 analizowano także odpowiedź płytkową ocenianą subiektywnie przez chorego jako stabilną, przerywaną i zmniejszającą się. Najwięcej chorych uzyskało stabilną odpowiedź płytkową (chorzy stosujący dość stabilne dawki leku w trakcie badania) – odpowiednio 48,0% i 32,4% w grupie badanej i kontrolnej. **Dla stabilnej, przerywanej i zmniejszającej się odpowiedzi płytkowej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Odnotowano je jedynie w przypadku innych definicji odpowiedzi płytkowej, gdzie zaobserwowano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie ELT niż ROM.**

W badaniu Ramaswamy 2014, odpowiedź na leczenie, definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2 kolejnych pomiarach lub wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tyg. albo utrzymanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w >50% pomiarów niezależnie od stosowania terapii ratunkowej (trzy pierwszorzędowe punkty końcowe) **zaobserwowano u nieznacznie wyższego odsetka chorych w grupie ROM (ok. 86% w grupie ROM i 75,0% w grupie ELT). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.**

Zbliżone odsetki chorych w grupie ROM i ELT i brak różnic znamienych statystycznie między grupami odnotowano także w przypadku oceny najlepszej i mierzonej w 8 tyg. całkowitej odpowiedzi płytkowej (uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ w co najmniej 2 kolejnych pomiarach) oraz częściowej odpowiedzi płytkowej (uzyskanie liczby płytek krwi w zakresie 30-100 $\times 10^9/l$ i wzrost o 20 $\times 10^9/l$ względem wartości początkowych w co najmniej 2 kolejnych pomiarach).

Jak wskazują autorzy publikacji Ramaswamy 2014, **nie zaobserwowano istotnych różnic odnośnie wskaźnika wzrostu liczby płytek krwi, w zależności od wieku chorych.**

W badaniu Neunert 2016 **czas do uzyskania nieprzerwanej odpowiedzi na leczenie wyniósł w grupie ROM i ELT odpowiednio 6,4 i 7,0 tyg. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.**

Czas do uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w badaniu Ramaswamy 2014 wynosił 2,3 tyg. w grupie ROM i 2,8 tyg. w grupie ELT. Według autorów badania różnica między grupami także nie była istotna statystycznie.

Według autorów badania Neunert 2016 21 (70,0%) z 30 chorych przyjmujących kortykosteroidy, 3 (75,0%) spośród 4 chorych leczonych 6-merkaptopuryną oraz wszyscy trzej chorzy stosujący mykofenolan zaprzestali terapii wspomagającej podczas leczenia agonistami receptora TPO.

Ogółem, w badaniu Neunert 2016, leczenie ratunkowe zastosowano u 31,4% chorych z grupy ROM i 27,8% chorych z grupy ELT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach terapii ratunkowej najczęściej stosowano kortykosteroidy oraz IgIV.

U żadnego z chorych w obu grupach z badania Ramaswamy 2014 nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ciężkim nasileniu.

W badaniu Neunert 2016 zdarzeniem niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie ELT niż ROM była trombocytoza odnotowana u ok. 4% chorych z grupy badanej i ok. 19% z grupy kontrolnej.

Ponadto, u 2 (5,6%) chorych z grupy ELT zaobserwowano zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. Zdarzeń tych nie odnotowano u żadnego chorego z grupy ROM. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Jak wskazali autorzy publikacji, u 9 (17,0%) z 53 chorych, u których wykonano biopsję szpiku kostnego odnotowano wzrost włókien retykulinowych. U chorych stosujących ELT nie zaobserwowano wzrostu aktywności transaminaz oraz zaćmy (badanie oftalmologiczne przeprowadzono u 7 chorych).

Według autorów badania Ramaswamy 2014, w grupie ROM obserwowano zdarzenia niepożądane tj. wysypka, nudności i bóle głowy. Nie występowały żadne objawy związane z krwawieniem. W grupie ELT odnotowano krwawienie z nosa i łagodne krwawienie z odbytu (każde ze zdarzeń wystąpiło u tego samego chorego, oba miały 2 punkty według skali krwawienia WHO) przy liczbie płytek krwi wynoszącej $35 \times 10^9/l$. Obserwowano również łagodne bóle głowy. W badaniu odnotowano 1 przypadek zakrzepicy (zakrzepica żył głębokich w miejscu złamania kostki). U żadnego z chorych otrzymujących ELT nie zaobserwowano zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Spośród 11 chorych, u których dokonano oceny szpiku kostnego na początku badania i w trakcie leczenia ROM/ELT, u 3 chorych zaobserwowano wzrost włókien retykulinowych ze stopnia 0 do 1, a u 1 chorego spadek ze stopnia 1 do 0. Spośród 24 biopsji szpiku kostnego (w tym 10 wykonanych po ponad 2 latach terapii) 23 były prawidłowe (stopnie 0-1), a 1 wynik dot. zwłóknienia szpiku w stopniu 2.

W badaniu Ramaswamy 2014 w żadnej z grup nie odnotowano przypadków indukcji nowotworu, czy przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu krwawienia, analizując obie grupy w badaniu Neunert 2016, wynosiła 7,4 (zakres: 0,1-125) tyg. Epizody krwawienia wymagające zastosowania terapii ratunkowej (ogółem 40 epizodów w obu grupach), wystąpiły podczas stosowania mediany dawki ROM równej 3 (zakres: 0-11) $\mu g/kg$ oraz 50 (zakres: 12,5-75) mg ELT.

W czasie 6 tygodni badania Neunert 2016 u 1 chorego z grupy ROM odnotowano wystąpienie przeciwciał skierowanych przeciwko ROM. Chory ten nie uzyskał odpowiedzi płytkowej po zwiększeniu dawki romiplostymu do 10 $\mu g/kg$. Potwierdzenie występowania przeciwciał neutralizujących zostało potwierdzone w testach przeprowadzonych przez Amgen. Chory zaprzestał stosowania leku.

Szczegółowe wyniki badań retrospektywnych znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono najbardziej istotne wyniki z włączonego badania jednoramiennego - Bussel 2015a (analiza post-hoc) (szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy).

W badaniu uczestniczyli chorzy stosujący romiplostim biorący wcześniej udział w badaniu Bussel 2011.

W czasie ponad 244 tygodni obserwacji liczbę płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$ i liczbę płytek krwi $\geq 400 \times 10^9/l$ uzyskało odpowiednio około 96% i 50% chorych. Odpowiedź płytkowa występowała u chorych uczestniczących w badaniu przez 84,3% tygodni (mediana). U 63,6% chorych zastosowano terapię wspomagającą, przy czym jak wskazują autorzy publikacji częstość stosowania tej terapii spadała w czasie. Natomiast u 36,4% chorych zastosowano terapię ratunkową (w tym przetoczenie płytek u 1 chorego).

W czasie około 244 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ciężkiego działania niepożądanego i powstania przeciwciał neutralizujących. Działania niepożądane wystąpiły u 27,3% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 31,8% chorych. Należy zauważyć, iż w badaniu u żadnego chorego nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania tj. zwłóknienie szpiku kostnego lub obecności retykuliny w szpiku kostnym i zdarzeń związanych z zakrzepicą.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania romiplostymu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu

PRAC 2016

W dokumencie 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.

FDA 2017

W dokumencie 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.

URPL

Komunikat URPL 2010

W komunikacie odnalezionym przez wnioskodawcę, wydanym przez URPL 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.

Komunikat URPL 2011

Wnioskodawca odnalazł także komunikat URPL z 2011 roku. W komunikacie tym 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.

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 powyższym informacje przedstawione przez wnioskodawcę uznano za kompletne.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek. W celu uzyskania informacji odnośnie obserwowanego zwiększenia ilości włókien retykulinowych w badaniach klinicznych z romiplostymem.

W razie zauważenia u pacjentów utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u pacjenta utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo.

Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym.

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach pacjentów romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki.

Błędy medyczne

U pacjentów otrzymujących Nplate zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania

i dostosowania dawki. U dzieci i młodzieży w niektórych przypadkach dokładne dawkowanie produktu jest uzależnione od dodatkowego etapu w procedurze rozcieńczenia roztworu po rozpuszczeniu, co może zwiększać ryzyko błędów medycznych.

Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U pacjentów otrzymujących Nplate należy kontrolować liczbę płytek krwi.

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS)

Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością.

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS). Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, 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 romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML). W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u pacjentów otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku.

Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych.

Utrata odpowiedzi na romiplostym

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności (patrz punkt 4.8) oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym (powyżej).

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w nieklinicznych badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u pacjentów może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od wykonania splenektomii, jednakże objawy te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej splenektomii. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

4.5. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania Nplate w leczeniu dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny). W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (Guo 2018, Li 2018, Zhang 2018 oraz Zhang 2017). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych. Wnioski autorów odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wnioskowaniem analizy klinicznej niniejszej AWA. Szczegółowy opis badań wtórnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

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 (*Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011*) oraz badań dla ELT vs PLC (PETIT i PETIT2).

Z powodu niemożności wykonania porównania pośredniego odnośnie jakości życia (ze względu na rozbieżności w ocenie kategorii jakości życia według kwestionariusza KIT) przedstawiono jedynie zestawienie wyników badań porównujących ROM vs PLC oraz ELT vs PLC. Zestawienie wyników dotyczących jakości życia wykazało, że istotną statystycznie różnicę między grupami ROM vs PLC odnotowano jedynie odnośnie wyniku dotyczącego wpływu ITP na życie opiekuna chorego w czasie 13 tygodni, dla pozostałych aspektów oraz punktów czasowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny wpływu ITP na życie chorego / opiekuna chorego – na podstawie kwestionariusza KIT nie zaobserwowano w badaniach porównującym ELT względem PLC.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych trwalej odpowiedzi płytkowej oraz całkowitej odpowiedzi płytkowej. Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano również w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych oraz chorych, u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy.

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. średnia liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$) w populacji ogólnej w badaniu *Bussel 2011* był dłuższy w grupie ROM niż w przypadku chorych stosujących ELT w badaniu *PETIT2* (odpowiednio 5,65 tyg. vs 3,3 tyg.) nie było jednak możliwe oszacowanie istotności statystycznej tej różnicy. W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek również wykazano, że średni czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupach stosujących ROM w badaniu *Tarantino 2016* niż w grupach otrzymujących ELT w badaniu *PETIT2*. W podgrupach, w których obliczenie wyniku porównania pośredniego było możliwe tj. chorych od 12. do <18. r.ż. i chorych od 6. do <12. r.ż., różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ROM (odpowiednio MD=7,5 tyg. (95%CI: 2,14-12,86) i MD=7,00 tyg. (95% CI: 1,16-12,84)). W populacji ogólnej i podgrupie w wieku 1-6 lat nie było możliwości oszacowania różnic między ROM i ELT.

Istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT nie odnotowano w odniesieniu do częstości stosowania leczenia ratunkowego.

Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz PETIT i PETIT2 (wraz z dodatkowymi publikacjami). W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016 i Bussel 2011*.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania zgonu (w tym z powodu zdarzeń niepożądanych) u chorych z populacji pediatrycznej (w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano przypadku zgonu).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących ROM niż chorych otrzymujących ELT (RD=0,16 (95%CI: 0,01-0,31); OR=5,66 (95%CI: 0,72-44,31)). Należy jednak zauważyć, że może to być spowodowane tym, iż okres obserwacji w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy. Poza tym już w ramach oceny poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano między grupami występowania różnic istotnych statystycznie.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami ROM i ELT odnotowano także w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku oceny poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego także nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ROM a ELT.

Krwawienia ogółem występowały częściej wśród chorych otrzymujących ROM niż wśród chorych stosujących ELT, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RD=0,49 (95%CI: 0,11-0,87); OR=9,52 (95%CI: 1,47-61,85)). Należy jednak zauważyć, iż częstość występowała ciężkich krwawień była zbliżona w obu grupach (brak różnic znamienych statystycznie).

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

Cel analizy

Celem analizy jest ocena użyteczności kosztowej refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego do osiemnastego roku życia chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.

Populacja

Dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego. Średni wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi 10 lat.

Interwencja

Produkt leczniczy Nplate (romiplostym) – ROM.

Komparator

Produkt leczniczy Revolade (eltrombopag) – ELT.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Uwaga Agencji:

Zgodnie z AE wnioskodawcy: „Na podstawie porównania pośredniego metaanaliz wyników z badań Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011 oraz PETIT i PETIT2 nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie (trwałej i całkowitej), a także częstości zastosowania leczenia ratunkowego”.

Zatem wyniki niniejszej analizy są obarczone bardzo dużą niepewnością a ich wiarygodność jest bardzo niska.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ+pacjent) oraz perspektywa społeczna.

Różnice pomiędzy wynikami obu perspektyw są pomijalne - jedynym kosztem różniącym jest koszt leczenia glikokortykosteroidami.

Horyzont czasowy

Dożywotni.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszt leków, koszt przepisania i podania leków, koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszt leczenia krwawień.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, **pomimo że w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji dzieci wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na niekorzyść grupy ROM względem ELT.**

[REDAKTOWANE] W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

Model

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, który został dostosowany do polskiej praktyki klinicznej. W modelu uwzględniono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto w populacji pediatrycznej trwałą odpowiedź płytkową oraz lata życia skorygowane jakością (QALY).

Głównym i jedynym kryterium przechodzenia pomiędzy stanami jest liczba płytek krwi (powyżej lub poniżej 50 000/ μ l), w zależności od której różnicowano prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń w modelu. Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 8. Struktura modelu farmakoekonomicznego

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„W konstrukcji modelu przyjęto, że jakość życia chorych oraz wszelkie prawdopodobieństwa wystąpienia krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej zależą 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 dożywnym horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej (...) 1 174 cyklom w modelu dla dzieci. Przyjęto więc czas modelowania równy (...) 90-letni horyzont czasowy w przypadku populacji dzieci (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 opuszczają 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 l (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 dożywnym 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 dożywnych 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.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 31. Zestawienie kluczowych parametrów modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	10,00	Tarantino 2016 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
Średnia masa ciała chorych (kg) < 18 r.ż.		badanie Estymator
Średnia masa ciała chorych (kg) ≥ 18 r.ż.		
Dawka ROM*	4,10 µg/kg m.c. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Tarantino 2016
Dawka ELT*	1,4 (mg/kg m.c.)	Grainger 2015 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
Dawka IVIg**	2,3 g/kg m.c. / epizod	Polskie zalecenia dotyczące małopłytkowości immunologicznej
Dawka metyloprednizolonu*	2,5 g / epizod	Polskie zalecenia dotyczące małopłytkowości immunologicznej

*- wnioskodawca szacując dawkowanie dla ROM i ELT uwzględniły odmienne odsetki pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, co jest błędnym założeniem (różnica okazała się jednak nieiwnelka i mająca pomijalny wpływ na korszysć interwencji wnioskowanej); ** - 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 – dawkowanie IVIg powinno być niższe o 26%, natomiast dawkowanie metyloprednizolonu powinno być wyższe 2,8 razy.

Tabela 32. Zestawienie danych kosztowych z perspektywy NFZ

Kategoria kosztu	Koszt [PLN]
Koszt za 1mcg ROM	
Koszt ROM na cykl < 18 r.ż.	
Koszt ROM na cykl ≥18 r.ż.	
Koszt za 1mg ELT (Obwieszczenie MZ / dane DGL – wariant podstawowy)	6,44 / 3,42
Koszt ELT na cykl < 18 r.ż.	
Koszt ELT na cykl ≥18 r.ż.	
Koszt przetoczenia 1g IVIg	195,00

Koszt IVIg na cykl < 18 r.ż.^	
Koszt IVIg na cykl ≥18 r.ż.^	
Koszt 1mg metyloprednizolonu^	0,0615*
Koszt IV sterydów (metyloprednizolon) na cykl^	
Koszt przepisania i podania – ROM	432,64
Koszt przepisania i podania – ELT (do 2 cyklu / od 3 cyklu)	216,32 / 108,16
Koszt przepisania i podania – IVIg	270,00
Koszt przepisania i podania – IV sterydy (metyloprednizolon)	85,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM i ELT < 18 r.ż.	1 395,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - ROM i ELT ≥ 18 r.ż.	1 718,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IVIg ≥ 18 r.ż.	134,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia - IV sterydy	134,00
Krwotok śródmózgowy – koszt leczenia i kontroli	9 284,00 / epizod
Krwawienie z przewodu pokarmowego – koszt leczenia i kontroli	4 144,00 / epizod
Inne krwawienia wymagające hospitalizacji – koszt leczenia i kontroli	4 382,00 / epizod
Słabe krwawienia – koszt kontroli	68,00 / epizod

* - jedyny koszt różniący perspektywy NFZ i NFZ+pacjent (koszt z perspektywy wspólnej – 0,0966/mg; ██████████ PLN/4 tygodnie).
 ^ 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 – dawkowanie IVIg powinno być niższe o 26%, natomiast dawkowanie metyloprednizolonu powinno być wyższe 2,8 razy.

Tabela 33. Użyteczność stanów zdrowia

Stan modelu	Średnia jakość życia – analiza podstawowa	Średnia jakość życia – analiza wrażliwości
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Stan modelu	Średnia jakość życia – analiza podstawowa	Średnia jakość życia – analiza wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W związku z licznymi zidentyfikowanymi ograniczeniami i niepewnościami poniższe wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością, a ich wiarygodność należy uznać za bardzo niską.

Tabela 34. Zestawienie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy

	ROM	ELT	Wartość inkrementalna
Wartość QALY			
Perspektywa płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt leku (PLN)			
Koszt leczenia ratunkowego* (PLN)			
Koszt monitorowania chorych (PLN)			
Koszt podania leku (PLN)			
Koszt leczenia krwawień (PLN)			
Perspektywa wspólna			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt leku (PLN)			
Koszt leczenia ratunkowego* (PLN)			
Koszt monitorowania chorych (PLN)			
Koszt podania leku (PLN)			
Koszt leczenia krwawień (PLN)			

Według oszacowań wnioskodawcy stosowanie terapii romiplostymem w miejsce terapii eltrombopagiem

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto za poszczególne opakowanie wnioskowanego leku, przy której współczynnik CUR dla ROM jest równy CUR dla ELT (współczynniki CUR oszacowano na podstawie założeń analizy podstawowej – uwzględniono różnice w odsetku odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi, zatem należy mieć na uwadze wszystkie ograniczenia analizy podstawowej):

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Poniżej przedstawiono progową cenę zbytu netto, przy której wartość ICUR równa jest progowi opłacalności (139 953 PLN/QALY) oszacowaną przez wnioskodawcę:

- Nplate 125 mcg – [redacted] (CHB – [redacted]),
- Nplate 250 mcg – [redacted] (CHB – [redacted]).

Proponowana cena zbytu netto wynosi:

- Nplate 125 mcg – [redacted] (CHB – [redacted]),
- Nplate 250 mcg – [redacted] (CHB – [redacted]).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tabela 35. Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wartość dla zakresu zmienności
Stopa dyskonta	3,5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów
Horyzont czasowy analizy (lata)	90	10,00
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	10	7,50 9,40
Masa ciała chorych (kg)	[redacted]	[redacted] [redacted]
Odsetek kobiet	0,56	0,55 0,57
Łączna dawka IVIg zużywana podczas jednej terapii ratunkowej (g/ kg m.c.)	2,33	1,38
Czas odpowiedzi na leczenie - wybór funkcji parametrycznej	rozkład wykładniczy	rozkład Weibulla rozkład Gomperta rozkład lognormalny
Dawka ROM (w jednym podaniu)	[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]
Użyteczność	Skala TTO (opracowanie własne autorów AE na podstawie Szende 2010, Sanz 2011, Mc Namara 1997, Lee 2013 oraz Golicki 2015)	EQ-5D na podstawie Lee 2013, Sanz 2011
CHB/mg ELT	3,42	6,44
Odpowiedź na leczenie ELT*	OR z modelu globalnego (OR=0,541)	Wykorzystanie OR bazując na wynikach Analizy klinicznej (OR=0,47)

* - metodyka wykorzystana przez autorów AE budzi wątpliwości analityków Agencji, szczególnie w rozdziale „5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu”.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. 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	-
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 podkreślić, że w ramach analizy klinicznej dostępne są tylko wyniki porównania pośredniego, którego wiarygodność jest znacznie ograniczona. W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic IS pomiędzy porównywanymi interwencjami. Warto również dodać, że w AKL oraz przeglądzie systematycznym Zhang 2018 jedyne IS różnice dotyczyły częstości krwawień, a wyniki raportowane w tej pracy stoją w sprzeczności z wynikami generowanymi przez oceniany model farmakoekonomiczny.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej. Wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Brak jest badań RCT bezpośrednio porównujących ROM z ELT. W ramach przedstawionego porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla kluczowego w niniejszej AE punktu końcowego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.
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 (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Nie odnaleziono danych dotyczących wnioskowanej populacji (populacja pediatryczna), co wymusiło konieczność uwzględnienia przeliczonych danych dla populacji dorosłych pacjentów.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

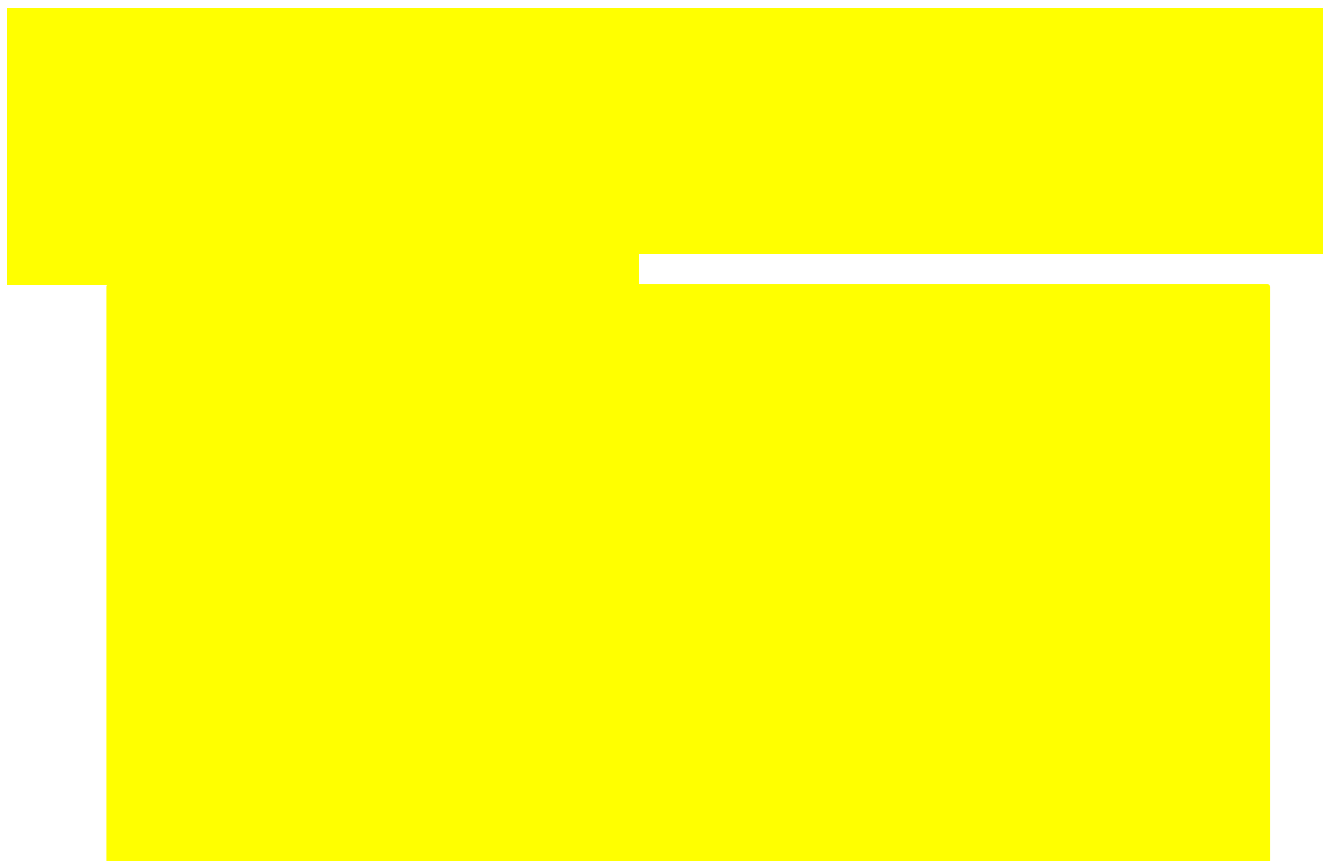
Nie zidentyfikowano błędów w formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji, zastosowanie CUA budzi wątpliwości. Analiza kliniczna opiera się na porównaniu pośrednim, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników. Zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowej analizy minimalizacji kosztów, która wspierałaby wnioskowanie z niniejszej analizy.

Założenia związane z odsetkiem odpowiedzi na leczenie i czasem utrzymywania się tej odpowiedzi mają bezpośredni wpływ na wyniki analizy – są to główne parametry różnicujące porównywane interwencje. W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ROM i ELT dla tych parametrów, dodatkowo zaimplementowanie tych parametrów w niniejszej AE budzi duże wątpliwości analityków Agencji. W związku z tym wyniki uzyskane przy pomocy dostarczonego modelu można uznać za bardzo mało wiarygodne

Przedstawiony model farmakoekonomiczny warunkuje stany zdrowia tylko i wyłącznie w zależności od liczby płytek krwi (na bazie odsetka odpowiedzi na leczenie). Zatem liczba krwawień czy prawdopodobieństwo stosowania leczenia ratunkowego zależy jedynie od odpowiedzi na leczenie. W tym celu wykorzystano dane różnicujące porównujące ROM z ELT, które nie osiągnęły istotności statystycznej – odsetek odpowiedzi na leczenie. Trzeba podkreślić, że w AKL pod względem częstości stosowania leczenia ratunkowego nie wykazano różnic IS, [redacted]. Pod względem częstości krwawień na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie przewagę ELT nad ROM, [redacted]

Zgodnie z AE wnioskodawcy:



Rysunek 9. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas odpowiedzi na leczenie dla ROM – populacja dzieci



Powyższa metodyka budzi wątpliwości Agencji, błędne wydaje się szacowanie czasu trwania odpowiedzi na podstawie średniego czasu trwania odpowiedzi, nie są to parametry tożsame. Szacunki powyższe cechuje bardzo duża niepewność i niska wiarygodność, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność przedstawionych wyników.

W skutek przyjętej struktury modelu i zasad modelowania wyniki generowane przez model stoją w sprzeczności z danymi z analizy klinicznej (liczba krwawień, leczenie ratunkowe).

Szacowanie dawek ROM i ELT również budzi wątpliwości – przyjęto odmienne odsetki pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych obliczając średnią dawkę dla ROM i ELT. Różnica nie jest jednak duża i ma pomijalny wpływ na wyniki. Należy jednak zaznaczyć, że populacja docelowa powinna być zdefiniowana dokładnie w ten sam sposób dla obu porównywanych ramion.

Dodatkowo w modelu przyjęto założenie, że pacjenci przechodzą do stanu odpowiedź lub brak odpowiedzi już po 1 cyklu leczenia (4 tygodnie), po tym czasie pacjent nie może już trafić do stanu odpowiedź. Proponowany program lekowy zakłada wyłączenie pacjentów jeśli brak jest odpowiedzi na leczenie przez kolejne 4 tygodnie stosowania dawki maksymalnej. Zatem pacjent zanim zostanie wyłączony z proponowanego programu lekowego może stosować leczenie (i ma szansę na uzyskanie odpowiedzi) przez okres dłuższy niż 4 tygodnie – dochodzenie do dawki maksymalnej oraz 4 tygodnie leczenia dawkami maksymalnymi. Wynika z tego, że struktura modelu nie do końca odpowiada zapisom proponowanego programu lekowego.

Agencja zwraca uwagę na zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, który umożliwi włączenie do programu pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego, zatem daje możliwość włączenia do programu pacjentów po nieskuteczności eltrombopagu. Należy podkreślić, że nie przedstawiono żadnych danych klinicznych dotyczące stosowania ROM w populacji pediatrycznej po nieskuteczności ELT. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w przypadku kryteriów kwalifikacji do terapii ELT zapis ten jest doprecyzowany i brzmi „niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP. Z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów”, zatem nie daje możliwości stosowania ELT po ewentualnej nieskuteczności ROM. Wnioskodawca zwrócił uwagę na brak danych dotyczących populacji pediatrycznej po nieskuteczności terapii eltrombopagiem, w konsekwencji w przedłożonych Agencji analizach nie uwzględniono żadnych wyników dla tej populacji – brak jest możliwości jakiegokolwiek wnioskowania dotyczącego stosowania ROM po nieskuteczności ELT.

Należy również 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.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Duże wątpliwości budzą dodatkowo założenia związane z czasem odpowiedzi na leczenie, które przedstawiono w poprzednim rozdziale.

Dodatkowo 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 – dawkowanie IVIg powinno być niższe o 26%, natomiast dawkowanie metyloprednizolonu powinno być wyższe 2,8 razy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji odnotowali dziwne zachowanie modelu – zmiana parametru maksymalny czas do odpowiedzi na ROM z wartości 1 cykl na 4 cykle skutkuje generowaniem w każdym z ramion ponad 110QALY (ustawienie wartości na 2 cykle skutkuje generowaniem ok 47 QALY), a więc wartości przekraczającej deklarowany horyzont czasowy (90lat). Przy ustawieniu horyzontu czasowego na 1 rok, w wartości powyższego parametru na 2 cykle, model generuje ok 1,85 QALY w każdym z ramion. Ogranicza to w znacznym stopniu wiarygodność generowanych przez model wyników.

Poza powyżej opisaną wątpliwością nie odnaleziono błędów w modelu i można uznać, że model działa prawidłowo - zrównując odsetki odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi oba ramiona generują takie same efekty zdrowotne i koszty (poza kosztami leków oraz monitorowania leczenia).

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych odnoszących się do populacji pediatrycznej, zatem nie była możliwa walidacja konwergencji.

Wyniki generowane przez model, ze względu na przyjęte założenie o uzależnieniu wszystkich zdarzeń od liczby płytek krwi, nie są spójne z wynikami AKL oraz odnalezionej metaanalizy (Zhang 2018) – wyniki uzyskane na podstawie modelowania sugerują częstsze epizody krwawień w grupie ELT w stosunku do grupy ROM, podczas gdy wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko krwawień w grupie ELT vs ROM: krwawienia istotne klinicznie (w stopniu 2-4): RR=0,33 (95% CI: 0,12-0,89; p<0,05); krwawienia ogółem (w stopniu 1-4): RR=0,43 (95% CI: 0,23-0,80; p<0,05). W ramach AKL oszacowano, że krwawienia ogółem występował IS częściej w grupie ROM vs ELT (RD=0,49 (95%CI: 0,11-0,87), względem ciężkich krwawień nie odnotowano różnic IS (RD=0,07 (95% CI:-0,14-0,28)).

Podobną zależność można zauważyć pod względem częstości stosowania leczenia ratunkowego. Wyniki generowane przez model świadczą o niższym odsetku stosowania leczenia ratunkowego w grupie ROM vs ELT. W ramach analizy klinicznej, na podstawie porównania pośredniego, nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem częstości stosowania leczenia ratunkowego, jednak wynik sugeruje wyższe ryzyko stosowania leczenia ratunkowego w grupie ROM vs ELT, RD=0,06 (95% CI: -0,30; 0,42). Podobne wyniki przedstawia badanie retrospektywne Neunert 2016: ROM vs ELT RD=0,04 (95% CI: -0,16; 0,23) oraz metaanaliza Zhang 2018: ELT vs ROM RR=0,73 (95% CI: 0,20-2,73).

Zatem **wyniki odnalezione w ramach analizy klinicznej stoją w sprzeczności w wynikami generowanymi przez model farmakoekonomiczny**. Należy tutaj podkreślić ograniczone wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego, lecz również na jego podstawie szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi płytkowej, które determinuje wyniki generowane przez dostarczony model.

Można z dużym prawdopodobieństwem wnioskować, że gdyby modelowanie oparto bezpośrednio na liczbie krwawień (główny parametr odpowiedzialny za generowanie efektu zdrowotnego) i częstości stosowania leczenia ratunkowego (główny parametr odpowiedzialny za generowanie kosztów) wnioskowanie z analizy byłoby przeciwne - dominacja eltrombopagu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja oszacowała cenę za opakowanie leku, przy której koszt stosowania ROM i ELT jest identyczny, przy założeniu identycznej skuteczności leczenia (taki sam odsetek odpowiedzi i czasu trwania leczenia – przyjęto dane dla ROM dla obu ramion modelu). Przyjmując powyższe założenie jedyne koszty różnicujące stanowią koszty leków (ROM i ELT) oraz koszty monitorowania leczenia. Dodatkowo uwzględniono takie same odsetki poszczególnych grup wiekowych wykorzystane do szacowania dawek ROM i ELT (uwzględniono średnią wartość odsetka poszczególnych grup wiekowych dla ROM i ELT).

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

- Nplate 125 mcg – [redacted] (CHB – [redacted]),
- Nplate 250 mcg – [redacted] (CHB – [redacted]).

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena użyteczności kosztowej refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego do osiemnastego roku życia chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.

Wnioskowany produkt leczniczy Nplate (romiplostym) porównano z produktem leczniczym Revolade (eltrombopag). Eltrombopag – wybór komparatora należy uznać za 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. Podobna sytuacja dotyczy subpopulacji po nieskuteczności terapii eltrombopagiem, która zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego kwalifikuje się do terapii ROM. Zatem dla obu wyszczególnionych subpopulacji nie przedstawiono danych koniecznych do przeprowadzenia wnioskowania.

Jako technikę analityczną zastosowano analizę kosztów – użyteczności (CUA), pomimo braku różnic istotnych statystycznie wykazanych w ramach AKL (jedyne różnice IS dotyczyły częstości krwawień ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – oba na korzyść ELT vs ROM, przewagę ROM vs ELT wykazano jedynie w średnim czasie trwania odpowiedzi w podgrupie pacjentów w wieku 6-12 lat i 12-18 lat).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, który został dostosowany do polskiej praktyki klinicznej. W modelu uwzględniono [redacted]

[redacted] Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto w populacji pediatrycznej trwałą odpowiedź płytkową oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Głównym i jedynym kryterium przechodzenia pomiędzy stanami jest liczba płytek krwi (powyżej lub poniżej 50 000/ μ l), w zależności od której różnicowano prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń w modelu.

Zdaniem Agencji przedstawionych w niniejszej analizie wyników nie można uznać za wiarygodne.

Wyniki odnalezione w ramach analizy klinicznej stoją w sprzeczności w wynikami generowanymi przez model farmakoekonomiczny. Należy tutaj podkreślić ograniczone wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego, lecz również na jego podstawie szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi płytkowej, które determinuje wyniki generowane przez dostarczony model.

Założenia związane z odsetkiem odpowiedzi na leczenie i czasem utrzymywania się tej odpowiedzi mają bezpośredni wpływ na wyniki analizy – są to główne parametry różnicujące porównywane interwencje. W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ROM i ELT dla tych parametrów, dodatkowo zaimplementowanie tych parametrów w niniejszej AE budzi duże wątpliwości analityków Agencji. W związku z tym wyniki uzyskane przy pomocy dostarczonego modelu można uznać za bardzo mało wiarygodne.

Dodatkowo nie przedstawiono żadnych wyników dla subpopulacji chorych po nieskuteczności terapii eltrombopagiem oraz z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6 (pacjenci nie mogący stosować ELT ze względu na definicję kryteriów włączenia do programu lekowego B.98.).

Wyniki:

Według oszacowań wnioskodawcy stosowanie terapii romiplostymem w miejsce terapii eltrombopagiem

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto za poszczególne opakowanie wnioskowanego leku, przy której współczynnik CUR dla ROM jest równy CUR dla ELT (współczynniki CUR oszacowano na podstawie założeń analizy podstawowej – uwzględniono różnice w odsetku odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi, zatem należy mieć na uwadze wszystkie ograniczenia analizy podstawowej):

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Poniżej przedstawiono progową cenę zbytu netto, przy której wartość ICUR równa jest progowi opłacalności (139 953 PLN/QALY) oszacowaną przez wnioskodawcę:

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Proponowana cena zbytu netto wynosi:

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Agencja oszacowała cenę za opakowanie leku, przy której koszt stosowania ROM i ELT jest identyczny, przy założeniu identycznej skuteczności leczenia (taki sam odsetek odpowiedzi i czasu trwania leczenia – przyjęto dane dla ROM dla obu ramion modelu). Przyjmując powyższe założenie jedyne koszty różnicujące stanowią koszt leków (ROM i ELT) oraz koszt monitorowania leczenia. Dodatkowo uwzględniono takie same odsetki poszczególnych grup wiekowych wykorzystane do szacowania dawek ROM i ELT (uwzględniono średnią wartość odsetka poszczególnych grup wiekowych dla ROM i ELT).

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

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych romiplostymu (Nplate) w leczeniu: dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylna immunoglobulina).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że produkt leczniczy Nplate nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że produkt leczniczy Nplate jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylna immunoglobulina). W warunkach polskich populacja docelowa obejmuje pacjentów leczonych w programie lekowym B.98.

Liczebność populacji pediatrycznej wnioskodawca oszacował na podstawie

Udziały

Koszty

W analizie uwzględniono następujące całkowite koszty różniące: koszt leków, koszt przepisania i podania leków, koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszt leczenia krwawień, koszt zdarzeń niepożądanych. Spośród wymienionych powyżej kosztów różniących w analizie BIA wnioskodawca uwzględnił wszystkie za wyjątkiem kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Nplate za opakowanie 125 mcg i 250 mcg wynosi odpowiednio

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej. Wszystkie koszty w ramach BIA są tożsame względem kosztów oszacowanych w ramach AE wnioskodawcy (z wyjątkiem dyskontowania).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy

Nazwa parametru	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy BIA	2 lata od momentu wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej	Założenie zgodne z zapisami Ustawy o refundacji [24]
Przejęcie udziałów rynku przez ROM		

Pozostałe, nieuwzględnione w powyższej tabeli, dane wejściowe są tożsame z danymi analizy ekonomicznej wnioskodawcy (Tabela 52 i 53 AE wnioskodawcy) i zostały przedstawione w Rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

W poniższych tabeli przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy. Wyniki z perspektywy wspólnej znajdują się w arkuszu Excel dołączonym do analizy BIA wnioskodawcy.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt leczenia ROM i doraźnego leczenia ratującego (PLN)		
Koszt leku ROM		
Koszt leczenia ELT i doraźnego leczeniem ratującym (PLN)		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszt leczenia ROM i doraźnego leczenia ratującego (PLN)		
Koszt leku ROM		
Koszt leczenia ELT i doraźnego leczeniem ratującym (PLN)		
Koszty sumaryczne		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Wynik inkrementalny		
Koszt leczenia ROM i doraźnego leczenia ratującego (PLN)		
Koszt leku ROM		
Koszt leczenia ELT i doraźnego leczeniem ratującym (PLN)		
Koszty sumaryczne		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił warianty skrajne tych założeń.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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?	TAK	Parametr testowano w analizie wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Preparat Nplate nie jest aktualnie refundowany
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Nplate będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia, dawkowania technologii wnioskowanej, odpowiedzi na leczenie, łącznej dawki IVIG i innych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca [redacted]. Wskazano, że populacja docelowa liczy [redacted], z czego wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym będzie stosować [redacted]. Maksymalny wariant BIA rozpatrywany przez wnioskodawcę to [redacted]. Zgodnie z opiniami eksperckimi otrzymanymi przez Agencję liczebność populacji docelowej jest [redacted]. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, wnioskowane wskazanie dotyczy 70-90 pacjentów (**40-70 przypadków rocznie**) z czego tylko **10%** będzie stosowało wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak, wskazał, że takich pacjentów jest **ok 80-100 rocznie**, a wnioskowana technologia będzie podawana ok 50 dzieciom rocznie (**ok. 50-60%**). Natomiast według prof. dr hab. n. med. Tomasza Szczepańskiego, liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem wynosi ok 50-100, gdzie **nowych przypadków rocznie jest 10-20**, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, to ok **30-40%**. Podsumowując, wariant minimalny populacji docelowej oszacowany na podstawie średniej z opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję wynosi ok 43 pacjentów, a wariant maksymalny - 63, [redacted].

Wnioskodawca przyjął założenie, że obecnie 100% pacjentów stosuje ELT we wnioskowanym wskazaniu, [redacted]. Opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych są [redacted]. Średni udział ROM to tylko 1/3 rynku. Należy zatem przyjąć słuszność postawionej przez wnioskodawcę tezy, że [redacted].

Należy zwrócić uwagę na znaczną wrażliwość parametru „dawka ROM (w jednym podaniu)”. Dawka [redacted]. Godnym podkreślenia jest fakt, że dawka ROM uwzględniona w wariantach podstawowym pochodzi z [redacted]. Można przypuszczać, że w praktyce klinicznej dawkowanie będzie większe, zgodnie ze wskazaniami ekspertów. Nie można zatem wykluczyć, że bardziej prawdopodobny jest oszacowany przez wnioskodawcę wariant maksymalny BIA.

Wyniki inkrementalne BIA mogą być zaniżone ze względu na niewiarygodne założenia w zakresie szacowania kosztów terapii ratunkowej oraz leczenia krwawień u pacjentów stosujących ROM lub ELT (zastrzeżenia Agencji do wspomnianych założeń opisano w Rozdziale 5.3 niniejszej AWA).

Dodatkowo 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 – dawkowanie IVIg powinno być niższe o 26%, natomiast dawkowanie metyloprednizolonu powinno być wyższe 2,8 razy.

Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

„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.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 41. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	minimalny		maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Wariant minimalny		
Koszt leku ROM		
Koszty sumaryczne		
Wariant maksymalny		
Koszt leku ROM		
Koszty sumaryczne		

W poniższej tabeli zestawiono parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości, które wnioskodawca testował w ramach BIA.

Tabela 43. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych [na podstawie BIA wnioskodawcy]

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
	7,50	Wiek chorych leczonych PLC w badaniu	Tarantino 2016

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	9,40	Wiek chorych leczonych ELT w badaniu	Grainger 2015
Masa ciała chorych (kg)	[redacted]	Wiek chorych leczonych ELT w badaniu	Grainger 2015
	[redacted]	Masa ciała chorych leczonych ROM w badaniu	Tarantino 2016
Odsetek kobiet	0,55	Odsetek kobiet w ramieniu PLC	Tarantino 2016
	0,57	Odsetek kobiet w ramieniu ROM	Tarantino 2016
Łączna dawka IVIg zużywana podczas jednej terapii ratunkowej (g/kg m.c.)	1,38	Średnia dawka w charakterystykach produktów leczniczych dostępnych w Polsce	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gammagard S/D 50 mg/ml [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
Odpowiedź na leczenie - wybór funkcji parametrycznej	rozkład Weibulla	Rozkłady o najlepszym dopasowaniu do danych empirycznych	Analiza ekonomiczna
	rozkład Gompertza		
	rozkład lognormalny		
Dawka ROM (w jednym podaniu)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CHB/mg ELT	6,44	Alternatywnie przyjęto CHB/mg ELT na podstawie Obwieszczenia MZ	Obwieszczenie MZ
Odpowiedź na leczenie ELT	Brak wykorzystania OR	Alternatywne podejście określenie odpowiedzi na leczenie ELT bezpośrednio z publikacji	Grainger 2015
Przejęcie udziałów przez ROM	[redacted]	Alternatywne wartości przejęcia udziałów	Założenie
	[redacted]		

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przekraczają wynik uzyskany dla wariantu maksymalnego. Spośród ocenianych wariantów, największy wpływ na wzrost wydatków płatnika miały parametry związane z:

- dawką ROM w jednym podaniu ([redacted]) – [redacted] odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji;
- przejęciem udziałów w I linii leczenia [redacted] odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Uwzględniając dawkowanie IVIg oraz metyloprednizolonu zgodne z deklarowanym źródłem oraz poprawnie oszacowane dawkowanie ELT i ROM (uśredniony rozkład wieku, taki sam dla obu interwencji) wyniki są następujące:

[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją produktów leczniczych Nplate (romiplostym) stosowanych u pacjentów pediatrycznych (1-18 r.ż.) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkty lecznicze Nplate nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś w scenariuszu nowym – wnioskowana technologia jest objęta refundacją.

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszt leków, koszt przepisania i podania leków, koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszt leczenia krwawień, koszt zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Nplate za opakowanie 125 mcg i 250 mcg wynosi odpowiednio

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej. Wszystkie koszty w ramach BIA są tożsame względem kosztów oszacowanych w ramach AE wnioskodawcy (z wyjątkiem dyskontowania).

Przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu nie wykazała żadnych nieprawidłowości. Zgodnie z opiniami eksperckimi otrzymanymi przez Agencję liczebność populacji docelowej jest

. Natomiast zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję średni udział ROM to tylko ok 1/3 rynku. W związku z powyższym, założenie wnioskodawcy . Należy zwrócić uwagę na znaczną wrażliwość parametru „dawka ROM (w jednym podaniu)”.

Wyniki inkrementalne BIA wnioskodawcy mogą być zaniżone ze względu na niewiarygodne założenia w zakresie szacowania kosztów terapii ratunkowej oraz leczenia krwawień u pacjentów stosujących ROM lub ELT oraz zaniżoną dawkę IVIg.

Wyniki:

Uwzględniając dawkowanie IVIg oraz metyloprednizolonu zgodne z deklarowanym źródłem oraz poprawnie oszacowane dawkowanie ELT i ROM (uśredniony rozkład wieku, taki sam dla obu interwencji) wyniki są następujące:



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę na zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, który umożliwi włączenie do programu pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego, zatem daje możliwość włączenia do programu pacjentów po nieskuteczności eltrombopagu. Należy podkreślić, że nie przedstawiono żadnych danych klinicznych dotyczące stosowania ROM w populacji pediatrycznej po nieskuteczności ELT. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w przypadku kryteriów kwalifikacji do terapii ELT zapis ten jest doprecyzowany i brzmi „niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP. Z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów”, zatem nie daje możliwości stosowania ELT po ewentualnej nieskuteczności ROM.

Prof. Dr hab. Jan Styczyński zwraca uwagę na zapis pkt 5 dotyczące monitorowania leczenia: „nie widzę konieczności monitorowania wyników 1-2x/tydzień u pacjentów po zakończonym leczeniu (podczas gdy w trakcie leczenia 1x/miesiąc). Proponuję rzadziej, np. 1x na 2 tygodnie. (zarówno dla eltrombopagu i romiplostymu)”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Nplate w populacji pediatrycznej z ITP, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.06.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Nplate i romiplostym. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego w pediatrycznej populacji chorych na ITP.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	125 mcg	250 mcg		
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
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 mcg	250 mcg		
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Nplate 125 mcg jest finansowany ze środków publicznych

Produkt leczniczy Nplate 250 mcg jest finansowany w

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.4600.4560.2018.16.MN oraz PLR.4600.4562.2018.16.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) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą 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 14.06.2019 r., znak OT.4331.22.2019.PW.5 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2019 r. pismem z dnia 19.09.2019 r.

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.

Naturalny przebieg ITP jest zmienny i nieprzewidywalny jednak ITP u dzieci ma z reguły przebieg krótkotrwały, a w co najmniej 2/3 przypadków obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy. Zakres objawów przedmiotowych i podmiotowych ITP może być bardzo szeroki. U wielu chorych albo nie ma żadnych objawów skazy, albo objawy te są jedynie niewielkie. Częstość i nasilenie powikłań krwotocznych zależy od liczby płytek krwi, a także od dodatkowych czynników, jakimi są: wiek, zakażenia, niewydolność nerek, stosowanie leków upośledzających układ hemostazy lub powodujących uszkodzenie śluzówki żołądka oraz narażający na urazy styl życia. U dzieci z ITP choroba zazwyczaj objawia się w sposób ostry, z nagłym krwawieniem śluzówkowo-skórnym, izolowaną trombocytopenią i niewielką liczbą innych objawów. Wybroczyny skórne i zasinienia mogą być rozległe, jednak wiele dzieci z ITP ma tylko minimalne objawy wskazujące na krwawienia, pomimo zaawansowanej małopłytkowości. U chorych na ITP poza objawami związanymi z zaburzeniem hemostazy występuje jeszcze szereg innych objawów wpływających głównie na jakość życia. Należą do nich: zmęczenie, bezsenność, zgaga, utrata apetytu, wypadanie włosów oraz (szczególnie u osób dorosłych) niepokój związany z ryzykiem niekontrolowanego krwawienia.

U dzieci, szczególnie poniżej 10 roku życia, pierwotna małopłytkowość immunologiczna ma zazwyczaj ostry przebieg, ustępując samoistnie po paru tygodniach lub miesiącach. U ok. 80% dzieci dochodzi do samoistnych remisji w ciągu 6 miesięcy, od wystąpienia choroby, bez względu na to, czy zastosowano leczenie czy nie. Tylko u około 15-20% dzieci choroba przybiera postać przewlekłą.

Według ekspertów ankietowych przez Agencję obecna liczba chorych na ITP trwającą powyżej 12 miesięcy, u których odnotowano niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia wynosi od 50 do 100 pacjentów, a liczba nowych przypadków została oszacowana na zakres od 10 do 70.

Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z treścią wytycznych z 2018 roku, do tej pory nie opracowano standardowej metody leczenia ITP w populacji dzieci i młodzieży. Chorych należy kierować do ośrodków z doświadczeniem w dziedzinie hematologii dziecięcej. U nowozdiagnozowanych dzieci z ITP, u których nie występują krwawienia lub mają one łagodny stopień nasilenia, leczenie nie jest zwykle rekomendowane. Generalnie, liczba trombocytów nie jest kryterium decyzyjnym odnośnie leczenia nowozdiagnozowanych dzieci chorych na ITP. Rozważyć należy czynniki takie jak wiek chorego, podatność na urazy czy aspekty psychologiczne. Splenektomia u dzieci

nie powinna być wykonywana. Może ona być rozpatrywana jedynie jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste.

Leczenie II linii dzieci chorych na postać przetrwałą lub przewlekłą ITP obejmuje terapie takie jak: **strategia „patrz i czekaj”** (zalecana przez wytyczne polskie oraz AIEOP 2010 – jak wspomniano powyżej, u większości dzieci objawy skazy krwotocznej są łagodne i leczenie nie jest potrzebne nawet przy małej liczbie płytek krwi), **kortykosteroidy stosowane w wysokich dawkach** (powinny być stosowane jak najkrócej), **przeciwciała monoklonalne – rytuksymab** (według wytycznych ASH 2011 terapię rytuksymabem należy rozważyć u dzieci lub młodzieży z ITP, u których utrzymuje się istotne krwawienie pomimo leczenia IgIV, Ig anty-D lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów. Polskie wytyczne wskazują, iż większą skuteczność obserwowano u starszych dzieci, w wieku pokwitania, niż u młodszych. Z kolei, według Międzynarodowej grupy roboczej ds. ITP, rytuksymab może stanowić alternatywę dla splenektomii, u niektórych dzieci, konieczne są jednak dodatkowe badania dotyczące oceny długoterminowego bezpieczeństwa jego stosowania u dzieci), **monoterapia lub leczenie skojarzone lekami tj.: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A, alkaloidy Vinca** (leki cytotoksyczne należy stosować z wyjątkową ostrożnością, jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach, z kolei, podczas stosowania terapii skojarzonej, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia poważnej toksyczności podczas podawania wielu leków), **splenektomia** (rzadko jest zalecana w populacji pediatrycznej chorych na ITP. Stanowi skuteczną metodę leczenia przewlekłej ITP u 70-80% dzieci, jednakże ryzyko ciężkich zakażeń, których częstość oceniana jest na 3%, nakazuje ostrożność w podejmowaniu decyzji o zabiegu. Zabieg odwleka się tak długo, jak to jest możliwe. Nie wykonuje się go u dzieci <5 roku życia), **agoniści receptora TPO - romiplostym, eltrombopag** (nie przedstawiono konkretnych zaleceń dot. zastosowania tych leków, wspomniano o nich jedynie w wytycznych polskich oraz opracowanych przez Międzynarodową grupę roboczą ds. ITP), **danazol** (zgodnie z zaleceniami polskimi, z uwagi na androgenne działania niepożądane nie jest lekiem chętnie używanym w pediatrii), **immunoglobuliny dożylnie anty-D** (wymieniane przez AIEOP 2010 – wykazują skuteczność u ok. 70% chorych Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii), **immunoglobuliny dożylnie – IgIV** (według wytycznych AIEOP 2010, istnieją dowody wskazujące na skuteczność IgIV w szybkim zwiększeniu liczby płytek krwi, jak również w odroczeniu lub uniknięciu splenektomii. Pozytywna odpowiedź na leczenie IgIV może być czynnikiem predykcyjnym dobrej odpowiedzi na splenektomię. Przeciwnie, negatywna reakcja na IgIV jest zapowiedzią niepowodzenia tej procedury).

Leczenie w stanach nagłych obejmuje duże dawki kortykosteroidów drogą dożylną i preparaty IgIV (konieczne może być równoczesne przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych), dodatkowe opcje terapeutyczne to: immunoglobulina anty-RhD, alkaloidy Vinca rosea i leki antyfibrynolityczne stosowane głównie w skojarzeniu z lekami I linii, splenektomia ze wskazań nagłych.

Alternatywne technologie medyczne

Eltrombopag – wybór komparatora należy uznać za 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.** Podobna sytuacja dotyczy subpopulacji po nieskuteczności terapii eltrombopagiem, która zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego kwalifikuje się do terapii ROM. Zatem dla obu wyszczególnionych subpopulacji nie przedstawiono danych koniecznych do przeprowadzenia wnioskowania.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

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 (*Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011*) oraz badań dla ELT vs PLC (PETIT1 i PETIT2).

Z powodu niemożności wykonania porównania pośredniego odnośnie jakości życia (ze względu na rozbieżności w ocenie kategorii jakości życia według kwestionariusza KIT) przedstawiono jedynie zestawienie wyników badań porównujących ROM vs PLC oraz ELT vs PLC. Zestawienie wyników dotyczących jakości życia wykazało, że istotną statystycznie różnicę między grupami ROM vs PLC odnotowano jedynie odnośnie wyniku dotyczącego wpływu ITP na życie opiekuna chorego w czasie 13 tygodni, dla pozostałych aspektów oraz punktów czasowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny wpływu ITP na życie chorego / opiekuna chorego – na podstawie kwestionariusza KIT nie zaobserwowano w badaniach porównującym ELT względem PLC.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych trwałej odpowiedzi płytkowej oraz całkowitej odpowiedzi płytkowej. Znamiennej statystycznie różnic między grupami nie wykazano również w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych oraz chorych, u których czas trwania ITP wyniósł powyżej 12 miesięcy.

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. średnia liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$) w populacji ogólnej w badaniu *Busseł 2011* był dłuższy w grupie ROM niż w przypadku chorych stosujących ELT w badaniu *PETIT2* (odpowiednio 5,65 tyg. vs 3,3 tyg.) nie było jednak możliwe oszacowanie istotności statystycznej tej różnicy. W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek również wykazano, że średni czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupach stosujących ROM w badaniu *Tarantino 2016* niż w grupach otrzymujących ELT w badaniu *PETIT2*. W podgrupach, w których obliczenie wyniku porównania pośredniego było możliwe tj. chorych od 12. do <18. r.ż. i chorych od 6. do <12. r.ż., różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ROM (odpowiednio MD=7,5 tyg. (95%CI: 2,14-12,86) i MD=7,00 tyg. (95% CI: 1,16-12,84)). W populacji ogólnej i podgrupie w wieku 1-6 lat nie było możliwości oszacowania różnic między ROM i ELT.

Istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT nie odnotowano w odniesieniu do częstości stosowania leczenia ratunkowego.

Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Busseł 2011* i *Elalfy 2011* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz PETIT i PETIT2 (wraz z dodatkowymi publikacjami). W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Busseł 2011*.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania zgonu (w tym z powodu zdarzeń niepożądanych) u chorych z populacji pediatrycznej (w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano przypadku zgonu).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących ROM niż chorych otrzymujących ELT (RD=0,16 (95%CI: 0,01-0,31); OR=5,66 (95%CI: 0,72-44,31)). Należy jednak zauważyć, że może to być spowodowane tym, iż okres obserwacji w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy. Poza tym już w ramach oceny poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano między grupami występowania różnic istotnych statystycznie.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami ROM i ELT odnotowano także w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku oceny poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego także nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ROM a ELT.

Krwawienia ogółem występowały częściej wśród chorych otrzymujących ROM niż wśród chorych stosujących ELT, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RD=0,49 (95%CI: 0,11-0,87); OR=9,52 (95%CI: 1,47-61,85)). Należy jednak zauważyć, iż częstość występowania ciężkich krwawień była zbliżona w obu grupach (brak różnic znamiennej statystycznie).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Zdaniem Agencji przedstawionych w niniejszej analizie wyników nie można uznać za wiarygodne. Wyniki odnalezione w ramach analizy klinicznej stoją w sprzeczności w wynikami generowanymi przez model farmakoekonomiczny. Należy tutaj podkreślić ograniczone wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego, lecz również na jego podstawie szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi płytkowej, które determinuje wyniki generowane przez dostarczony model.

Założenia związane z odsetkiem odpowiedzi na leczenie i czasem utrzymywania się tej odpowiedzi mają bezpośredni wpływ na wyniki analizy – są to główne parametry różnicujące porównywane interwencje. W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ROM i ELT dla tych parametrów, dodatkowo zaimplementowanie tych parametrów w niniejszej AE budzi duże wątpliwości analityków Agencji. W związku z tym wyniki uzyskane przy pomocy dostarczonego modelu można uznać za bardzo mało wiarygodne.

Według oszacowań wnioskodawcy stosowanie terapii romiplostymem w miejsce terapii eltrombopagiem

Zdaniem Agencji rozpatrywanych przypadkach zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto za poszczególne opakowanie wnioskowanego leku, przy której współczynnik CUR dla ROM jest równy CUR dla ELT (współczynniki CUR oszacowano na podstawie założeń analizy podstawowej – uwzględniono różnice w odsetku odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi, zatem należy mieć na uwadze wszystkie ograniczenia analizy podstawowej):

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Poniżej przedstawiono progową cenę zbytu netto, przy której wartość ICUR równa jest progowi opłacalności (139 953 PLN/QALY) oszacowaną przez wnioskodawcę:

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Proponowana cena zbytu netto wynosi:

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Agencja oszacowała cenę za opakowanie leku, przy której koszt stosowania ROM i ELT jest identyczny, przy założeniu identycznej skuteczności leczenia (taki sam odsetek odpowiedzi i czasu trwania leczenia – przyjęto dane dla ROM dla obu ramion modelu). Przyjmując powyższe założenie jedyne koszty różnicujące stanowią koszt leków (ROM i ELT) oraz koszt monitorowania leczenia. Dodatkowo uwzględniono takie same odsetki poszczególnych grup wiekowych wykorzystane do szacowania dawek ROM i ELT (uwzględniono średnią wartość odsetka poszczególnych grup wiekowych dla ROM i ELT).

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

- Nplate 125 mcg – (CHB –),
- Nplate 250 mcg – (CHB –).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwzględniając dawkowanie IVIg oraz metyloprednizolonu zgodne z deklarowanym źródłem oraz poprawnie oszacowane dawkowanie ELT i ROM (uśredniony rozkład wieku, taki sam dla obu interwencji) wyniki są następujące:

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego w pediatrycznej populacji chorych na ITP.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę na zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, który umożliwia włączanie do leczenia romiplostymem pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego, zatem daje możliwość włączania do programu pacjentów po nieskuteczności eltrombopagu. Należy podkreślić, że nie przedstawiono żadnych danych klinicznych dotyczące stosowania ROM w populacji pediatrycznej po nieskuteczności ELT. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w przypadku kryteriów kwalifikacji do terapii ELT zapis ten jest doprecyzowany i brzmi „niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP. Z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów”, zatem nie daje możliwości stosowania ELT po ewentualnej nieskuteczności ROM.

Dodatkowo Prof. Dr hab. Jan Styczyński zwraca uwagę na zapis pkt 5 dotyczące monitorowania leczenia: „nie widzę konieczności monitorowania wyników 1-2x/tydzień u pacjentów po zakończonym leczeniu (podczas gdy w trakcie leczenia 1x/miesiąc). Proponuję rzadziej, np. 1x na 2 tygodnie. (zarówno dla eltrombopagu i romiplostymu)”.

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 nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. 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). W analizie problemu decyzyjnego wśród refundowanych komparatorów nie uwzględniono winkrystyny, która jest refundowana w rozpoznaniu ICD-10: D69.3 (samoistna płamica małopłytkowa). Dodatkowo nie wskazano wszystkich sposobów refundacji dla immunoglobulin, tj. w ramach leczenia szpitalnego (świadczanie „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”).</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienia.
<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> <ul style="list-style-type: none"> Kryteria włączenia badań pierwotnych obejmują dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), podczas gdy wnioskowany program lekowy dla populacji pediatrycznej, analogicznie jak wnioskowany program lekowy obejmujący pacjentów dorosłych, umożliwia dodatkowo kwalifikację pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na eltrombopag (kryterium kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego w brzmieniu „niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego”). Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że w analizie klinicznej w kryteriach włączenia badań pierwotnych dla populacji dorosłej wyodrębniono populację po niepowodzeniu terapii ELT. Zdaniem Agencji, taka populacja powinna być również wyodrębniona w kryteriach włączenia badań pierwotnych dla pacjentów pediatrycznych. 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 romiplostm: „zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh)”. W związku z czym, istnieje grupa pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną trwającą powyżej 12 miesięcy wykazująca niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów, 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. W związku z powyższym nie są spełnione również inne wymagania minimalne dotyczące przeglądu systematycznego (§ 4 ust. 3 pkt 1 i 2 Rozporządzenia) oraz pozostałych analiz wnioskodawcy: ekonomicznej (w tym § 5 ust. 6 Rozporządzenia), wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej (§ 5, § 6 i § 7 Rozporządzenia). 	NIE	<p>Wnioskodawca zwrócił uwagę na brak danych dotyczących populacji pediatrycznej po nieskuteczności terapii eltrombopagiem, w konsekwencji w przedłożonych Agencji analizach nie uwzględniono żadnych wyników dla tej populacji – brak jest możliwości jakiegokolwiek wnioskowania dotyczącego stosowania ROM po nieskuteczności ELT.</p> <p>Podobnie wnioskodawca wypowiedział się w kwestii 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>
<p>Podstawowa analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera poprawnego oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit.a Rozporządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 romiplostmu 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 	TAK	<p>W zaktualizowanej wersji AE uwzględniono, że wszyscy pacjenci przyjmują romiplostm w trybie ambulatoryjnym.</p> <p>Odnosnie masy ciała pacjentów przedstawiono stosowne wyjaśnienia oraz przekazano Agencji odpowiednie dane.</p> <p>Odnosnie dawkowania ELT Agencja nadal zwraca uwagę na dawkowanie niezgodne z obowiązującym programem lekowym.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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 programy 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> <ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z ChPL Nplate u dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni. Wnioskodawca oszacował średnią dawkę romiplostymu na podstawie badania Tarantino 2016 (a także Grainger 2015), w którym okres interwencji wynosił 24 tyg. i brak jest informacji o dostosowaniu dawki względem masy ciała po 12 tyg. terapii. Wnioskodawca w przyjętych horyzontach czasowych AE (10 lat, dożywotni) nie uwzględnił zmiany masy ciała dzieci stosujących romiplostim. Niemożliwa jest weryfikacja parametru średnia masa ciała chorych stosujących ROM (45,80 kg) – brak dostępnego źródła. Początkowa dawka ELT dla pacjentów w wieku 1-5 lat została oszacowana na podstawie badania Grainger 2015, gdzie dawkowanie dla tej grupy pacjentów nie jest zgodne z obowiązującym programem lekowym B.98. <p>Tym samym nie są spełnione zapisy § 5 ust. 2 pkt 2, 4-7, ust. 5, 7, 10, 11 oraz zapisy § 6 ust. 1 pkt 4-10, ust. 2-4 Rozporządzenia.</p>		
<p>b) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W modelu AE wnioskodawca założył identyczną wartość compliance (100%) dla ELT i ROM, nie wyszczególnił jednak tego założenia w opisie AE. Ponadto Agencja zidentyfikowała abstrakt konferencyjny, który wskazuje na różnice w compliance między ELT i ROM: Stafkey-Mailey, D., et al. "Comparison of Adherence, Persistence, and Bleed-Related Event Rates in Patients Diagnosed with Immune Thrombocytopenia and Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists." Value in Health 21 (2018): S261.</p> <p>W cytowanym badaniu wykazano również różnice między ELT i ROM w zakresie epizodów krwawienia.</p> <p>W związku z powyższym, analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Zdaniem Agencji zasadne jest uwzględnienie [w ramach analizy wrażliwości przetestowania dodatkowych założeń/wartości parametrów (compliance, średnia liczba epizodów krwawień).</p> <p>Tym samym nie są spełnione zapisy § 6 ust. 1 pkt 4-10, ust. 2-4 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, jednak Agencja nadal stoi na stanowisku, że ze względu na niepewność wskazanych parametrów zasadne jest zbadanie ich wpływu na wyniki analizy. Argument, że publikacja dotyczy populacji dorosłej nie jest wystarczający i nie wyklucza niepewności związanej z tym parametrem w populacji pediatrycznej. Dodatkowo warto podkreślić, że wnioskodawca w ramach AE korzystał z danych dla populacji dorosłych (m. in. dostosowana wartość użyteczności poszczególnych stanów zdrowia).</p>
<p>Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust.2 pkt 4 Rozporządzenia). Wnioskodawca podaje ceny progowe tylko dla jednego wnioskowanego preparatu Nplate 125 mcg, podczas gdy przedmiotem wniosku są preparaty 125 i 250 mcg.</p>	TAK	Przedstawiono stosowne dane.
<p>Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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; 	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił stosowne obliczenia.</p> <p>Warto jednak zwrócić uwagę, że ceny maksymalne oszacowano niezgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 13 ust. 3), a mianowicie zrównano współczynnik CUR a nie koszty terapii. W związku z tym Agencja przedstawiła ceny maksymalne zrównujące koszty terapii ROM i ELT, tak aby koszt stosowania ROM nie był wyższy niż koszt stosowania ELT.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<ul style="list-style-type: none"> kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, 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>Dla żadnego z wnioskowanych wskazań w analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych, które bezpośrednio wykazałyby wyższą skuteczność romiplostymu nad jakimkolwiek refundowanym komparatorem. Dla jednego z wnioskowanych wskazań w analizie klinicznej wykonano porównanie pośrednie, którego nie można uznać za badanie randomizowane, m.in. ze względu na liczne różnice w wartościach wyjściowych do poszczególnych badań.</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). 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	Wnioskodawca przedstawił stosowne dane.
<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 stosowne 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). 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	Wnioskodawca przedstawił stosowne dane.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;
- Wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej nie pochodzą z analizy klinicznej (OR dla odsetka odpowiedzi);
- przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), brak jest natomiast jednoznacznych danych do przeprowadzenia tego typu analizy przedstawionych w AKL;
- Nie odnaleziono innych modeli ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
AWA Revolade	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia: „Revolade, Eltrombopag, tabl.powl., 25 mg, 28 tabl.,EAN: 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl.powl.,50 mg, 28 tabl.,EAN: 5909990748235; w ramach programu lekowego: leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, 2016, 1-82
Blanchette 2010	Blanchette V., Buchanan G., Bomgaars L. i in., Effect of romiplostim on parental burden and Health-Related Quality of Life (HRQOL) in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP), Pediatric Blood and Cancer. Conference: 23rd Annual Meeting of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2010. Montreal, QC Canada. Conference Publication: (var.pagings). 2010, 54 (6) (pp 808)
Bussel 2011	Bussel J. B., Buchanan G. R., Nugent D. J. i in., A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia, Blood 2011, 118 (1): 28-36
Bussel 2015	Bussel J., de Miguel G., Despotovic J. i in., Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study, Lancet Haematol 2015; 2: e315–25 Anonymous, Correction: Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): A randomised, multicentre, placebocontrolled study, Lancet Haematol. 2 (2015); 315-325 (korekta do Bussel 2015)
Bussel 2015a	Bussel J., Hsieh L., Buchanan G. i in., Long-Term Use of the Thrombopoietin-Mimetic Romiplostim in Children With Severe Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP), Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 208–213
Elalfy 2011	Elalfy M.S., Abdelmaksoud A.A., Eltonbary, K.Y., Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study, Ann Hematol. 2011, 90: 1341
Elalfy 2010	Elalfy M. S., Abdelmaksoud A. A., Eltonbary K. Y., Romiplostim (n-plate) in children with chronic refractory ITP, Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 116 (21) (no pagination), 2010. Date of Publication: 19 Nov 2010
Grainger 2015	Grainger J., Locatelli F., Chotsampancharoen T. i in., Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial, Lancet Haematol 2015; 1-10 Grainger J. D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., Erratum: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo controlled trial, Lancet (2015) 386 (1649-1658), The Lancet. 386 (10004) (pp 1630) (errata do publikacji Grainger 2015)
GSK 2017	GlaxoSmithKline, A three part, staggered cohort, open-label and double blind, randomized, placebo controlled study to investigate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in previously treated pediatric patients with chronic ITP.
Guo 2018	Guo J.C., Zheng Y., Chen H. i in., Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis, Oncotarget. 2017 Dec 19; 9 (6): 7112-7125
Klaassen 2012	Klaassen R.J., Mathias S.D., Buchanan G. i in., Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP), Pediatr Blood Cancer 2012., 58(3): 395-398
Li 2018	Li H., Yang H., Liu W.J., Efficacy of romiplostim in the treatment of ITP in children: a metaanalysis., Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Sep; 22 (18): 6162-6169
Mathias 2015	Mathias S., Li X., Eisen M. i in., Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents: Results from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, Blood 2015 126: 37
Mathias 2016	Mathias S., Li X., Eisen M. i in., Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Primary Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents, Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 1232–1237
Neunert 2016	Neunert C., Despotovic J., Haley K. i in., Pediatric ITP Consortium of North America (ICON). Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP. Consortium of North America ICON2 Study, Pediatric Blood & Cancer, 2016, 63 (8): 1407-1413
Ramaswamy 2014	Ramaswamy K., Hsieh L., Leven E., Thompson M.V, i in., Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children, Journal of Pediatrics 2014, 165 (3): 600-605, e4
Tarantino 2016	Tarantino M., Bussel J., Blanchette V.S. i in., Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study., Lancet. 2016 Jul 2; 388 (10039): 45-54
Tarantino 2015	Tarantino M., Bussel J., Blanchette V. i in., A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP), Blood 2015 126:7
Zhang 2018	Zhang J., Liang Y., Ai Y. i in., Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis, Sci Rep. 2018 Jan 12; 8(1): 576
Zhang 2017	Zhang J., Liang Y. Ai Y. i in., Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review, Expert Opin Pharmacother. 2017 Oct; 18 (15): 1543-1551
Rekomendacje kliniczne	
AIEOP 2010	De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, i wsp. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. Acta Haematologica 2010; 123(2): 96-109
ASH 2011	Neunert C., Lim W., Crowther M. i in., The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, Blood, 21 April 2011, Volume 117, number 16, 4190-207

Grupa ds. Hemostazy PTHiT 2010	Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. i in., Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów, Pol Arch Med Wewn. 2010, 120 (Suppl): 2-28
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010	Provan D., Stasi R., Newland A., International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia., Blood 115, no. 2 (2010): 168-186
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018	Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., Kiefel V., 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
Pozostałe publikacje	
Bennet 2009	Bennett CM., Tarantino M., Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation., Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Dec;23 (6): 1223-38
Zawilska 2009	Zawilska K., Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu, Acta Haematologica Polonica 2009, 40(4): 843–849
EGBMT 2011	European Group for Blood and Marrow Transplantation, Małopłytkowość immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia, 2011, 1-32

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „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” wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 20.09.2019 r.