

Rekomendacja nr 88/2019

z dnia 21 października 2019 r.

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

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

Uzasadnienie rekomendacji

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

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu (ROM) względem eltrombopagu (ELT) została przeprowadzona 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). Ponadto przedstawiono wyniki 3 badań oceniających skuteczność praktyczną eltrombopagu – Neunert 2016, Ramaswamy 2014, Bussel 2015a.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych trwałej odpowiedzi płytkowej, całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz częstości stosowania leczenia ratunkowego.

Zgodnie z wynikami badania Bussel 2011 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania ROM vs PLC na korzyść ROM w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza KIT w zakresie wpływu ITP na życie opiekuna chorego.

Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi z: brakiem randomizowanych badań bezpośrednio porównujących romiplostym względem eltrombopagu w populacji pediatrycznej, brak danych klinicznych dotyczących stosowania ROM w populacji pediatrycznej po nieskuteczności ELT, w części badań analiza odpowiedzi w podgrupach chorych została przeprowadzona dla niewielkiej grupy chorych.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia lekowa w miejsce terapii eltrombopagiem jest [redacted]. Należy jednak podkreślić, że model z uwagi na przyjęte założenia i sposób przeliczeń ogranicza wnioskowanie na podstawie powyższych wyników.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w poszczególnych latach analizy (z RSS odpowiednio ok. [redacted]).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

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

Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP – ang. *Immune/ Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. 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.

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

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).

Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowo zdiagnozowanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób. Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną

postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek $>150\ 000/\mu\text{l}$) w czasie średnio 43 miesięcy, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie $>50\ 000/\mu\text{l}$, bez objawów krwotocznych. Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji.

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia.

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 zasiniaczenia 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, krwimocz i – w przypadku nastoletnich dziewcząt – krwotok miesięczkowy.

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.

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce wynosi 3-3,5/100 000, a chorobowość na 9,5-12/100 000.

Według ekspertów klinicznych w Polsce 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.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej nie rekomendują leczenia u nowozdiagnozowanych dzieci z ITP, u których nie występują krwawienia lub mają one łagodny stopień nasilenia. Wśród opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów pediatrycznych z przetrwałą lub przewlekłą ITP wskazuje się na stosowanie strategii „patrz i czekaj” oraz stosowanie kortykosteroidów w wysokich dawkach (stosowanych jak najkrócej), przeciwciał monoklonalnych (rytuksymab), monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami (tj.: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A, alkaloidy Vinca), agonistów receptora TPO - romiplostym, eltrombopag, a także stosowanie danazolu, immunoglobulin dożylnych anty-D oraz immunoglobulin dożylnych – IgIV.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych we wnioskowanym wskazaniu stosuje się eltrombopag, immunoglobuliny, sterydy, rytuksymab, cyklosporynę, mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, splenektomię lub cykl chemioterapii z cyclofosfamidem i winkrystną/vinblastyną.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 65), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej: azatiopryna, danazol, cyklofosfamid, cyklosporyna, kortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon);
- w ramach chemioterapii – winkrystyna;
- w ramach programu lekowego – eltrombopag w programie lekowym B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Nplate (romiplostym) wskazał eltrombopag. Wybór uznaje się 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. Analogiczna sytuacja dotyczy subpopulacji po nieskuteczności terapii eltrombopagiem, która zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego kwalifikuje się do terapii ROM.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Nplate zawiera substancję czynną romiplostym (ROM).

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Częsteczką przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Nplate jest wskazany u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Wnioskowane wskazanie zakłada populację węższą od wskazania rejestracyjnego leku, obejmującego stosowanie u pacjentów pediatrycznych. Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, lek stosowany ma być u pacjentów w wieku od 1 do 18 roku życia z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP), u których zanotowano niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie farmakologiczne ITP.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono:

- Tarantino 2016 – wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójne zaślepienie badanie III fazy, porównujące stosowanie ROM z PLC w populacji pacjentów w wieku od ≥ 1 .

do <18. r.ż. ze zdiagnozowaną pierwotną małopłytkowością po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii lub niekwalifikujących się do innych terapii ITP. Dawka początkowa ROM 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 $\geq 50 \times 10^9/l$. Pacjenci mogli stosować leczenie wspomagające. Do badania włączono 62 pacjentów, w tym 42 do grupy ROM oraz 20 do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania została oceniona na 5/5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie we wszystkich domenach;

- Bussel 2011 – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne I/II fazy, składające się z dwóch części: część I - randomizowana, podwójnie zaślepienie, trwająca 12 tygodni, porównanie ROM vs PLC oraz część II - podwójnie zaślepienie, 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. Do badania włączono 22 pacjentów z ITP w wieku od ≥ 1 . do <18. r.ż., w tym 17 do grupy ROM oraz 5 do grupy PLC. Jakość badania została oceniona na 5/5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie w domenach: generowanie sekwencji losowej, zaślepienie pacjentów i personelu, niekompletne dane końcowe, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe, selektywna prezentacja wyników, inne źródła błędów oraz nieznanne w domenie: utajenie reguły alokacji;
- Elalfy 2011 – jednoośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie porównujące ROM z PLC. ROM podawano przez 12 tygodni w dawce początkowej wynoszącej 1 µg/kg/tydzień, następnie dawkę zwiększano do 5 µg/kg/tydzień, a następnie zmniejszano. PLC podawane przez 12 tygodni w tym samym schemacie dawkowania, co ROM. Do badania włączono 18 pacjentów, w tym 12 do grupy ROM i 6 do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Jakość badania została oceniona na 2/5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Handbook na niskie w domenach: generowanie sekwencji losowej, niekompletne dane końcowe, selektywna prezentacja wyników, inne źródła błędów, nieznanne w domenie: utajenie reguły alokacji oraz wysokie w domenach: zaślepienie pacjentów i personelu, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe.

Ponadto uwzględniono 2 badania pierwotne z randomizacją (PETIT i PETIT2), porównujące stosowanie ELT ze standardowym leczeniem. Liczba pacjentów włączonych do badań (faza randomizowana) wynosiła 67 i 92 osoby, zaś okres obserwacji wynosił 7 i 13 tygodni (faza randomizowana). Wiarygodność metodologiczna badań została oceniona na 4/5 punktów w skali Jadad (brak punktu za metodę randomizacji).

Ocena skuteczności praktycznej oparto na:

- Neunert 2016 – retrospektywne, wieloośrodkowe badanie, porównujące stosowanie ROM vs ELT. Do badania włączono 87 pacjentów, w tym 51 do grupy ROM oraz 36 do grupy ELT. Mediana okresu obserwacji wynosiła 1,4 miesiąca. Jakość badania została oceniona wg skali NOS (dobór próby: ****; porównywalność: **; punkt końcowy: ***).
- Ranaswamy 2014 - retrospektywne, wieloośrodkowe badanie, porównujące stosowanie ROM vs ELT. Do badania włączono 33 pacjentów, w tym 21 do grupy ROM oraz 12 do grupy ELT. Jakość badania została oceniona wg skali NOS (dobór próby: ****; porównywalność: **; punkt końcowy: ***);
- Bussel 2015a - jednoramienne badanie post hoc, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu. Do badania włączono 22 pacjentów w wieku od 1. do 18. r.ż. ze

zdiagnozowaną ITP. Okres obserwacji wynosił do 4,7 lat (244,4 tyg.). Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE.

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

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

W ocenie jakości życia wykorzystano skalę KIT (ang. *Kids' immune thrombocytopenia tool*), dotyczącą jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.

Skuteczność kliniczna

ROM vs ELT (porównanie pośrednie na podstawie wyników badań dotyczących romiplostymu (Tarantino 2016, Bussel 2011, Elalfy 2011) i eltrombopagu (PETIT, PETIT2))

Jakość życia

Nie dokonano porównania pośredniego ROM z ELT w zakresie oceny jakości życia ze względu na rozbieżności w ocenie kategorii jakości życia według kwestionariusza KIT. W opracowaniu przedstawiono zestawienie porównania ROM vs PLC oraz ELT vs PLC.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w badaniu Tarantino 2016 oraz w metaanalizie badań Tarantino 2016 i Bussel 2011 w ocenie jakości życia zgodnie z kwestionariuszem KIT w domenie dotyczącej oceny na jakość życia chorego jak i opiekunów.

Zgodnie z wynikami badania Bussel 2011 wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania ROM vs PLC na korzyść ROM w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza KIT w zakresie wpływu ITP na życie opiekuna chorego – różnica średnich wynosiła MD=30,10 (95%CI: 16,68; 43,52). Natomiast nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie jakości życia pacjentów.

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

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych trwałej odpowiedzi płytkowej. Znamienych 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

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. średnia liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$ dla ROM oraz maksymalny okres nieprzerwanie występującej liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ dla ELT) 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.).

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.

Porównanie pośrednie wykazało różnice istotne statystycznie między grupami ROM vs ELT na korzyść ROM w podgrupach:

- chorzy od 6. do <12. r.ż. - różnica średnich wynosiła MD=7,50 (95%CI: 2,14; 12,86);
- chorzy od 12. do <18. r.ż. – różnica średnich wynosiła MD=7,00 (95%CI: 1,16; 12,84).

Leczenie ratunkowe

Porównanie pośrednie nie wykazało różnic między grupami ROM vs ELT w zakresie częstości zastosowania u chorych leczenia ratunkowego.

ROM vs PLC (porównanie bezpośrednie)

Odpowiedź na leczenie

Wykazano istotnie statystycznie różnice dla porównania ROM vs PLC na korzyść ROM w zakresie:

- trwała odpowiedź płytkowa w populacji ogółem:
 - ponad 17-krotnie wyższa szansa uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej w grupie ROM, OR=17,00 (95%CI: 2,00; 144,49), a NNT=3 (95%CI: 2; 4) (Tarantino 2016);
 - prawie 10-krotnie wyższa szansa uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej w grupie ROM, OR=9,60 (95%CI: 0,85; 108,72), a NNT=2 (95%CI: 2; 12) (Bussel 2011);
 - prawie 10-krotnie wyższa szansa uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej w grupie ROM, OR=9,82 (95%CI: 2,60; 37,12), a NNT=3 (95%CI: 2; 4) (metaanaliza Tarantino 2016 i Bussel 2011);
- całkowita odpowiedź płytkowa w populacji ogółem:
 - 10-krotnie wyższa szansa uzyskania całkowitej odpowiedzi płytkowej po 24 tyg. obserwacji w grupie ROM, OR=10,00 (95%CI: 2,77; 36,11), a NNT=2 (95%CI: 2; 4) (Tarantino 2016);
 - prawie 49-krotnie wyższa szansa uzyskania całkowitej odpowiedzi płytkowej po 12 tyg. obserwacji w grupie ROM, OR=48,54 (95%CI: 5,99; 393,05), a NNT=2 (95%CI: 1; 2) (Bussel 2011);
 - ponad 24-krotnie wyższa szansa uzyskania całkowitej odpowiedzi płytkowej po 12 tyg. obserwacji w grupie ROM, OR=24,23 (95%CI: 3,56; 164,70), a NNT=2 (95%CI: 1; 2) (Elalfy 2011);
 - ponad 16-krotnie wyższa szansa uzyskania całkowitej odpowiedzi płytkowej po 12-24 tyg. obserwacji w grupie ROM, OR=16,55 (95%CI: 5,63; 48,62), a NNT=2 (95%CI: 2; 3) (metaanaliza Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011);
- odpowiedź płytkowa ogółem - ponad 4-krotnie wyższa szansa uzyskania odpowiedzi płytkowej po 25 tyg. obserwacji w grupie ROM, OR=4,60 (95%CI: 1,12; 18,87), a NNT=3 (95%CI: 2; 20) (Tarantino 2016);
- mediana czasu trwania odpowiedzi płytkowej utrzymującej się po zakończeniu leczenia w populacji ogółem:
 - ROM: 12 tygodni vs PLC: 1 tydzień (Tarantino 2016);
 - ROM: 5,66 tygodnia vs. PLC: 0 tygodnia (Brussel 2011);
- mediana liczby płytek krwi - ROM: 73,5 vs PLC: 28,5 (Elalfy 2011).

Leczenie ratunkowe i towarzyszące

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 romiplostim i placebo, jedynie w subpopulacji w wieku 1-3 lat badania Bussel 2011 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ROM vs PLC (RD=-1,00 (95% CI: -1,68;-0,32)).

Skuteczność praktyczna

Badanie Neunert 2016 wykazało:

- odpowiedź płytkową definiowaną 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 znamienna statystycznie;
- stabilną odpowiedź płytkową zaobserwowano u 48,0% w grupie ROM i 32,4% w grupie ELT (brak różnic istotnych statystycznie);
- 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 znamienna statystycznie;
- 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 leczenie ratunkowe zastosowano u 31,4% chorych z grupy ROM i 27,8% chorych z grupy ELT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Badanie Ramaswamy 2015 wykazało:

- odpowiedź na leczenie 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 znamiennych statystycznie między grupami odnotowano w przypadku oceny najlepszej i mierzonej w 8 tyg. całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz częściowej odpowiedzi płytkowej;
- nie zaobserwowano istotnych różnic odnośnie wskaźnika wzrostu liczby płytek krwi, w zależności od wieku chorych.

Badanie Bussel 2015a wykazało:

- 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).

Bezpieczeństwo

ROM vs ELT (porównanie pośrednie)

Zgony

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

Porównanie pośrednie pomiędzy ROM i ELT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie wyższe o 16% ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wśród chorych stosujących ROM niż chorych otrzymujących ELT, RD=0,16 (95%CI: 0,01; 0,31).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia.

Krwawienie

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie wyższe o 49% ryzyko wystąpienia krwawień wśród chorych stosujących ROM niż chorych otrzymujących ELT, RD=0,49 (95%CI: 0,11; 0,87).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem ciężkich krwawień.

ROM vs PLC (porównanie bezpośrednie)

Zgony

W badaniach Tarantino 2016, Bussel 2011, Elalfy 2011 w żadnej z grup nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych).

Ciężkie działania niepożądane

W badaniu Tarantino 2016 w grupie otrzymującej romiplostym, u jednego chorego odnotowano ciężkie działania niepożądane ogółem, w tym ból głowy i zakrzepica, jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W trakcie trwania badania Bussel 2011 nie zaobserwowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądane.

Działania niepożądane

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

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.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nplate najcięższymi działaniami niepożadanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót

małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy; reakcja uczuleniowa (nadwrażliwość); zakażenie górnych dróg oddechowych.

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

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

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

Odnaleziono 2 komunikaty bezpieczeństwa stosowania produktu Nplate na stronie URPL:

- z 2010 r. – w komunikacie wskazano, że chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombo-poetyny odnotowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej;
- z 2011 r. – w komunikacie wskazano, iż w oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania klinicznego z udziałem chorych z małopłytkowością, której towarzyszą zespoły mielodysplastyczne stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u chorych leczonych romiplostymem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Wskazano także, pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Nplate wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Produktu leczniczego Nplate nie wolno stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością.

Ograniczenia analizy

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

- brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących romiplostym względem eltrombopagu w populacji pediatrycznej;
- nie przedstawiono żadnych danych klinicznych dotyczące stosowania ROM w populacji pediatrycznej po nieskuteczności ELT;
- 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;
- w populacji pediatrycznej część wyników badań 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 populacji pediatrycznej w badaniu Bussel 2011 u chorych możliwe było zastosowanie nieco odmiennego schematu dostosowywania dawki ROM niż zalecany w ChPL. 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.);
- w części badań analiza odpowiedzi w podgrupach chorych została przeprowadzona dla niewielkiej grupy chorych, co wiąże się z niską wiarygodnością przedstawionych danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Nplate (romiplostym, ROM) z eltrombopagiem (ELT) przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), perspektywę wspólną (NFZ i pacjent) oraz perspektywę społeczną. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oraz koszty leczenia krwawień.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy

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

- za opakowanie Revolade, 125 mcg:
- za opakowanie Revolade, 250 mcg:

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

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, w żadnym ze scenariuszy nie zachodzi zmiana wnioskowania –

Ograniczenia analizy

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.

Na wiarygodność i niepewność wyników analizy ekonomicznej mają także wpływ:

- przyjęte założenia 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 wykazano różnice istotne statystycznie w czasie trwania odpowiedzi dla grupy chorych w wieku od 6. do <12. r.ż. oraz od 12. do <18. r.ż., natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy ROM i ELT nie wykazano dla tych parametrów dla populacji ogółem oraz chorych w wieku od 1. do <6. r.ż.. W przypadku odpowiedzi na leczenie nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla żadnej populacji. W związku z tym zaimplementowanie tych parametrów w analizie ekonomicznej budzi duże wątpliwości, a wyniki uzyskane przy pomocy dostarczonego modelu można uznać za 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;
- szacowanie czasu trwania odpowiedzi na podstawie średniego czasu trwania odpowiedzi jest błędne z uwagi na fakt, że nie są to parametry tożsame. Powyższe szacunki cechuje bardzo duża niepewność i niska wiarygodność;
- przyjęta struktura modelu i zasady modelowania skutkują tym, iż wyniki generowane przez model stoją w sprzeczności z danymi z analizy klinicznej (liczba krwawień, leczenie ratunkowe);
- przyjęto odmienne odsetki pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych obliczając średnią dawkę dla ROM i ELT;
- 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 wyłączone 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 odpowiada w pełni zapisom proponowanego programu lekowego;

- nie przedstawiono żadnych danych klinicznych dotyczące stosowania ROM w populacji pediatrycznej po nieskuteczności ELT.

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]
- Nplate 250 mcg – [redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostat, ROM) 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, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego, koszty leczenia krwawień, koszty zdarzeń niepożądanych. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w każdym roku refundacji.

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

Wyniki analizy wrażliwości uwzględniające minimalną i maksymalną liczebność populacji wykazały:

- w wariantcie minimalnym, koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] [redacted] odpowiednio I i II roku analizy (wariant z RSS) oraz [redacted]
- w wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio [redacted] wariant z RSS) oraz [redacted] wariant bez RSS).

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

- dawki ROM w jednym podaniu ([redacted] – wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji;
- przejścia udziałów w I linii leczenia (75%) - [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Ograniczenia analizy

Ograniczenia odnoszące się do analizy ekonomicznej mają również zastosowanie przy ocenie analizy wpływu na budżet.

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

- 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. [redacted]

- dawka [redacted]. Należy podkreślić fakt, że dawka ROM uwzględniona w wariancie 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.

Obliczenia własne Agencji

Uwzględniając dawkowanie IVIg oraz metyloprednizolonu nie dotyczące leczenia bez stanów nagłych oraz poprawnie oszacowane dawkowanie ELT i ROM (uśredniony rozkład wieku, taki sam dla obu interwencji) wyniki są następujące:

[redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

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 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 jeden z ekspertów klinicznych proponuje zmniejszenie częstotliwości monitorowania leczenia z 1-2 razy/tydzień na 1 raz/2 tygodnie (zarówno dla eltrombopagu i romiplostymu).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

[redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych oraz rekomendacji praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia pacjentów pediatrycznych z ITP:

- Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018, 2010;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2010 (Polska);
- The American Society of Hematology (ASH) 2011 (USA);
- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatri (AIEOP) 2010 (Włochy).

Nie opracowano standardowej metody leczenia ITP w populacji dzieci i młodzieży.

Zgodnie z wytycznymi, u nowozdiagnozowanych dzieci z ITP, u których nie występują krwawienia lub mają one łagodny stopień nasilenia, leczenie nie jest rekomendowane. Liczba trombocytów nie jest kryterium decyzyjnym odnośnie leczenia nowozdiagnozowanych dzieci chorych na ITP, natomiast uwzględniane są takie czynniki jak wiek chorego, podatność na urazy czy aspekty psychologiczne.

U pacjentów pediatrycznych z przetrwałą lub przewlekłą ITP zaleca się stosowanie strategii „patrz i czekaj” (PTHiT 2010, AIEOP 2010) oraz stosowanie kortykosteroidów w wysokich dawkach (stosowanych jak najkrócej), przeciwciał monoklonalnych (rytuksymab), monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami (tj.: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A, alkaloidy Vinca), agonistów receptora TPO - romiplostym, eltrombopag, a także stosowanie danazolu, immunoglobulin dożylnych anty-D oraz immunoglobulin dożylnych – IgIV.

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. Natomiast splenektomia rozpatrywana jest jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego w pediatrycznej populacji chorych na ITP.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy:

- Nplate w dawce 125 µg
- Nplate w dawce 250 µg

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4560.2018.16.MN; PLR.4600.4562.2018.16.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994; Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139, w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 89/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Nplate (romiplostinum) w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Nplate (romiplostinum) w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”;
2. Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.22.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: «Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)»”. Data ukończenia: 3 października 2019 r.