Opinia nr 57/2020

z dnia 4 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa, stan po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego, choroba przeszczep przeciw biorcy - late acute GvHD/overlap, zła funkcja przeszczepu (poor graft function) – aplazja / hypoplazja szpiku po allogenicznej transplantacji, brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, nietolerancja inhibitorów kalcyneuryny z powodu mikroangiopatii poprzeszczepowej (ICD-10 określono na C92.0.)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa, stan po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego, choroba przeszczep przeciw biorcy - late acute GvHD/overlap, zła funkcja przeszczepu (poor graft function) – aplazja / hypoplazja szpiku po allogenicznej transplantacji, brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, nietolerancja inhibitorów kalcyneuryny z powodu mikroangiopatii poprzeszczepowej (ICD-10 określono na C92.0.), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) w ww. wskazaniu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie obserwacyjne – Marotta 2019, z którego wynika, że roczny odsetek przeżycia całkowitego w badanej populacji wyniósł 69%. U 6 z 12 pacjentów (50,0%) uzyskano całkowitą odpowiedź, natomiast odpowiedź częściową u jednego pacjenta (8,3%). Spośród 7 pacjentów odpowiadających na leczenie, u 6 zaprzestano leczenia eltrombopagiem, ponieważ pacjenci uzyskali odpowiedź hematologiczną

bez nawrotu. Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Marotta 2019 czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił min. 4 tygodnie – po tym okresie obserwowano dalszą poprawę.

W przypadku 7 spośród 12 pacjentów (58,3%) stan PoGF obejmował niedokrwistość. Po leczeniu eltrombopagiem niedokrwistości nie stwierdzono u 4 spośród 7 chorych (57,1%), w jednym przypadku natomiast zaobserwowano poprawę. W przypadku 3 spośród 12 pacjentów (25,0%) stan PoGF obejmował neutropenię. Po leczeniu neutropenia występowała 2 pacjentów, w tym u 1 o mniejszym stopniu nasilenia.

W badaniu Rudakova 2019, w którym oceniano stosowanie agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA), do których należy eltrombopag oraz romiplostyn (stanowiący komparator dla wnioskowanej technologii) w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu, podano, że roczne prawdopodobieństwo przeżycia chorych od rozpoczęcia terapii TPO-RA wyniosło 60% (95% CI: 40; 76). Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie prawdopodobieństwa przeżycia między grupą chorych odpowiadających na leczenie TPO-RA a chorymi, którzy nie odpowiedzieli na terapię: 78% (95% CI: 47; 93) vs 33% (95% CI: 12; 56). Autorzy publikacji Rudakova 2019 wskazali, że odpowiedź na leczenie była podobna w przypadku obu leków.

Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych znajduje uzasadnienie.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem wniosek dotyczy pacjentów z ostrą białaczką szpikową u których zastosowano:

- indukcję schematem DAC (daunorubicyna, cytarabina i kladrybina)
- konsolidację schematem HD-AraC (wysokodawkowa cytarabina);
- kondycjonowanie schematem FluBu4 (fludarabiny i busulfanu);
- profilaktyka choroby przeszczep przeciw biorcy (GVHD – ang. Graft-Versus-Host Disease) przy pomocy: cyklosporyna A + SC MTX + ATG (Metotreksat podany podskórnie + globulina antytymocytarna);
- leczenie ostrej GVHD: metyloprednizolon, ruksolitynib, metyloprednizolon + sirolimus, fotoforeza zewnątrzustrojowa (ECP)

Eltrombopag miałby być użyty w celu leczenia utrzymującej się pancytopenii obwodowej.

Dnia 15 maja 2020 r. zlecenie zostało doprecyzowane przez MZ. W nadesłanej korespondencji poinformowano, że dokładne wskazanie zawarte w ww. wniosku, to *Ostra białaczka szpikowa. Stan po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego. Choroba przeszczep przeciw biorcy (late acute GVHD/overlap). Zła funkcja przeszczepu (poor graft function) – aplazja / hypoplazja szpiku po allogenicznej transplantacji. Brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. Nietolerancja inhibitorów kalcyneuryny z powodu mikroangiopatii poprzeszczepowej. Kod ICD-10 określono na C92.0.*

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

GVHD jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciwko antygenom biorcy. Może wystąpić jedynie po alloHCT, choć po autoHCT opisywano objawy przypominające GVHD, co tłumaczy się pojawieniem limfocytów autoreaktywnych wobec własnych antygenów.

Zła funkcja przeszczepu (ang. poor graft function, PGF) jest zagrażającym życiu powikłaniem występującym u pacjentów po allo-HSCT. PGF jest definiowana jako ciężka cytopenia co najmniej dwóch linii komórkowych po allo-HSCT z obecnością niedokrwistości aplastycznej szpiku kostnego z pełnym chimeryzmem. PGF może wystąpić w wyniku długotrwałego upośledzenia samoodnawiania i proliferacji HSC spowodowanego przewlekłą ekspozycją na IFN-γ podczas przewlekłych stanów zapalnych, takich jak GVHD lub infekcje wirusowe.

Dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia PGF są: niewystarczający wlew krwiotwórczych komórek macierzystych, uszkodzenie zrębu wywołane przez schematy kondycjonujące, zwłóknienie szpiku kostnego, niedopasowanie HLA, niski poziom spokrewnienia dawcy, zastosowanie czynnika mielotoksycznego, takiego jak gancyklowir i wysoki poziom ferrytyny w surowicy przed przeszczepieniem.

Ostra aGVHD rozwija się pomimo rutynowo stosowanej profilaktyki u 30—50% biorców po alloHCT, a w stopniu ciężkim - u 10-20%. Przewlekła cGVHD rozwija się u 50-60% chorych, zwykle między 3. a 24. miesiącu po transplantacji. Czynniki ryzyka rozwoju GVHD: dawca nie w pełni zgodny w HLA lub niespokrewniony, starszy wiek biorcy lub dawcy, krew obwodowa jako źródło komórek krwiotwórczych, dawca płci żeńskiej dla biorcy płci męskiej, status serologiczny CMV (dawca lub biorca CMV-dodatni), dodatkowo w przypadku aGVHD - intensywność kondycjonowania, a w przypadku cGVHD - stan po splenektomii oraz wcześniejsze przebycie ostrej GVHD. cGVHD stanowi najczęstszą przyczynę zgonów niezwiązanych ze wznową choroby podstawowej.

Nasilenie ostrej GVHD określa się na podstawie oceny stopnia zajęcia skóry, wątroby i przewodu pokarmowego. GVHD stopnia I (A) charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, GVHD stopnia II (B) umiarkowanym, stopień III (C) uznaje się za ciężki, a stopień IV (D) zagrażający życiu. Pacjenci z umiarkowaną i ciężką odmianą GVHD charakteryzują się znacznie wyższą śmiertelnością w porównaniu z pacjentami z łagodną GVHD. Szacowany pięcioletni wskaźnik przeżycia pacjentów z ostrym GVHD stopnia III (C) i IV (D) wynosi odpowiednio 25% i 5%.

Alternatywne technologie medyczne

W ocenianym wskazaniu, mimo braku odpowiednich wytycznych za technologię alternatywną dla eltrombopagu w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu po allo-HSCT z powodu AML i rozwinięciem choroby GHVD należy uznać romiplostym.

Lek ten nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu. W związku z tym oraz na podstawie opinii prof. Krawczyk-Kuliś, która wskazała, że zgodnie z jej wiedzą lek nie jest stosowany należy mieć na uwadze możliwe ograniczenia dostępności do tego leku na rynku polskim.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revolade, jest on wskazany do stosowania:

- w leczeniu pacjentów w wieku od 1 roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, primary immune thrombocytopenia) trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy

wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

- u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Rozpatrywane wskazanie stanowi zła funkcja przeszczepu (ang. poor graft function) występująca po allo-HSCT z powodu AML z rozwinięciem GVHD. Lek Revolade nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu. Należy natomiast zauważyć, że jednym ze wskazań rejestracyjnych eltrombopagu jest nabyta ciężka anemia aplastyczna w przypadku chorych, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez lekarza, który złożył wniosek, stanowiący podstawę niniejszej oceny, jak i danymi literaturowymi, mechanizm złej funkcji przeszczepu jest zbliżony do mechanizmu anemii aplastycznej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie obserwacyjne – Marotta 2019. Była to jednoośrodkowa, retrospektywna analiza 12 pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), z trwałą cytopenią z powodu złej funkcji przeszczepu (PoGF, ang. poor graft function), leczonych eltrombopagiem. Przyczyny wykonania HSCT w przypadku pacjentów biorących udział w badaniu były różne (u 5/12 chorych związane z AML). Obecność GVHD równocześnie ze złą funkcją przeszczepu dotyczyła 7/12 (58,3%) chorych, (w tym ostra postać GVHD w przypadku 5 pacjentów). Z tych względów populacja biorąca udział w badaniu jest szersza niż wnioskowana. Mediana czasu leczenia eltrombopagiem wyniosła 107 dni (zakres 28-155)

Dodatkowo włączono badanie Rudakova 2019, w którym oceniano stosowanie agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA), do których należy eltrombopag w populacji chorych ze złą funkcją przeszczepu. Badanie Rudakova 2019 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na brak osobnych wyników dla grupy chorych leczonych eltrombopagiem. Jego wyniki zostaną jednak przedstawione w celu poszerzenia dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu w analizowanej populacji oraz odniesienia się do porównawczej oceny eltrombopagu i technologii alternatywnej – romiplostymu.

Skuteczność

Marotta 2019

Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Marotta 2019 w obserwowanej kohorcie wystąpiły 3 zgony:

- z powodu nawracającej GVHD i zespołu niedrożności zatokowej wątroby, które doprowadziły do niewydolności wielonarządowej;
- z powodu infekcji płuc,
- z powodu wczesnych komplikacji po zakażeniu Toxoplasma gondii z zajęciem płuc i OUN.

Roczny odsetek przeżycia całkowitego wg autorów publikacji Marotta 2019 wyniósł 69%. U 6 z 12 pacjentów (50,0%) uzyskano całkowitą odpowiedź, natomiast częściową u jednego pacjenta (8,3%). Spośród 7 pacjentów odpowiadających na leczenie, u 6 zaprzestano leczenia eltrombopagiem – pacjenci uzyskali odpowiedź hematologiczną bez nawrotu. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił min. 4 tygodnie – po tym okresie obserwowano dalszą poprawę.

W przypadku 7/12 (58,3%) pacjentów PoGF obejmowało również niedokrwistość. Po leczeniu eltrombopagiem niedokrwistości nie stwierdzono u 4/7 (57,1%) chorych, w jednym przypadku natomiast zaobserwowano poprawę. Natomiast neutropenię początkowo raportowano u 3/12 (25,0%) pacjentów – po okresie leczenia zaś u 2 chorych, w tym u jednego o mniejszym stopniu nasilenia.

Spośród analizowanych pacjentów z PoGF w przypadku 5 stwierdzono prawdopodobną przyczynę immunologiczną (np. GVHD), u 8 chorych PoGF mogła być związana z infekcją lub stosowanym leczeniem, a 3 pacjentom przypisano postać idiopatyczną. Odpowiedź hematologiczną na eltrombopag stwierdzoo odpowiednio u 3/5 (60%), 5/8 (62%) oraz 1/3 (33%) chorych z poszczególnych grup. Autorzy publikacji Marotta 2019 zauważają, że w każdym przypadku zaobserwowana odpowiedź mogła być choć częściowo związana z poprawą w zakresie lub całkowitym ustaniem przyczyn leżących u podłoża cytopenii.

W publikacji Rudakova 2019 podano, że roczne prawdopodobieństwo przeżycia chorych od rozpoczęcia terapii TPO-RA wyniosło 60% (95% CI: 40;76). Zidentyfikowano istotną statystycznie różnicę w zakresie prawdopodobieństwa przeżycia między grupą chorych odpowiadających na leczenie TPO-RA a chorymi, którzy nie odpowiedzieli na terapię: 78% (95% CI: 47; 93) vs 33% (95% CI: 12; 56).

W momencie analizy 18 spośród 31 (58,1%) analizowanych pacjentów nie żyło. Najczęstszą przyczyną zgonu były komplikacje związane z infekcjami – dotyczyły 11/18 (61,1%) zgonów, z czego 8/11 (72,7%) chorych nie wykazało odpowiedzi na leczenie. Pozostałe zgony były związane z nawrotem choroby – 4 przypadki oraz ostrą chorobą GVHD – 3 chorych.

Odpowiedź na leczenie stwierdzono w przypadku 16 (51,6%) chorych uczestniczących w badaniu Rudakova 2019, z czego całkowita odpowiedź dotyczyła 4 pacjentów (12,9%).

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mediana wzrostu ANC wyniosła $1,7x10^9$/l ($0,1-5,6x10^9$/l), natomiast mediana wzrostu liczby płytek krwi $20x10^9$/l ($2-205x10^9$/l).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem wyniosła 103 dni (52-426), natomiast na leczenie romiplostymem – 63 dni (5-181). W momencie analizy spośród 16 chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie żyło 12 (75,0%) pacjentów – okres odpowiedzi w przypadku 7 z nich wynosił poniżej mediany, natomiast w przypadku 5 – powyżej mediany okresu odpowiedzi.

Autorzy publikacji Rudakova 2019 wskazali, że odpowiedź na leczenie była podobna w przypadku obu leków. Ponadto nie stwierdzono wpływu występowania GVHD stopnia 3-4 na odpowiedź na leczenie.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Marotta 2019 u żadnego pacjenta nie przerwano leczenia eltrombopagiem z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano również klinicznie istotnych nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby. U jednego pacjenta zaobserwowano przebarwienie skóry, pacjent ten miał znacznie podwyższony poziom żelaza.

W zakresie wyników dotyczących bezpieczeństwa autorzy publikacji Rudakova 2019 wskazali, że TPO-RA były dobrze tolerowane i nie stwierdzono toksyczności 3-4 stopnia. W przypadku eltrombopagu odnotowano jeden przypadek hepatotoksyczności 2 stopnia, który nie wymagał jednak przerwania terapii.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Jak podano w ChPL Revolade, bezpieczeństwo produktu leczniczego zostało ocenione w oparciu o badania dotyczące pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (N=763), badania dotyczące pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci (N=171), badania dotyczące zakażenia wirusem WZW C (N=1520) i badania dotyczące ciężkiej anemii aplastycznej (N=43), a także na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu. Do bardzo często występujących (≥1/10) działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, krwawienie z dziąseł, nudności i biegunka, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotranferaz, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, ból i zawroty głowy, świąd, bóle stawów, bóle i skurcze mięśni, bóle kończyn, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie określone w zleceniu MZ, tj. „ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD" wykracza poza wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Revolade. Warto jednak zaznaczyć, że lekarz, który zgodnie z informacją przekazaną przez MZ złożył wniosek o refundację eltrombopagu, podkreślił podobieństwo mechanizmu złej funkcji przeszczepu (ang. *poor graft function*) do mechanizmu nabytej anemii aplastycznej, która jest wskazaniem rejestracyjnym dla ocenianej technologii.

W ramach oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka ankietowana przez Agencję prof. Małgorzata Krawczyk-Kuliś przywołuje ponownie wyniki jednoośrodkowego badania retrospektywnego Yuan 2019. Wśród 13 przypadków opisanych w badaniu nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, a także nie odnotowano wystąpienia zakrzepicy i włóknienia szpiku. Badanie Yuan 2019 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadzonego przez Agencję ze względu na kryterium populacji.

Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- jedyne włączone do przeglądu badanie Marotta 2019 spełniające kryteria włączenia ma charakter obserwacyjny i retrospektywny, stanowi więc źródło danych niższej jakości;
- badanie Marotta 2019 dotyczy populacji szerszej nic docelowa, tzn. chorych ze złą funkcją przeszczepu niezależnie od choroby leżącej u podstaw przeprowadzenia allo-HSCT oraz współwystępowania GVHD: u 5/12 chorych przyczyną allo-HSCT była AML, natomiast obecność GVHD równocześnie ze złą funkcją przeszczepu dotyczyła 7/12 (58,3%) chorych, (w tym ostra postać GVHD w przypadku 5 pacjentów). Podobne ograniczenie dotyczy również włączonego dodatkowo badania Rudakova 2019 – ostrą chorobę GVHD w stopniu 3-4 stwierdzono u 42% chorych, w badaniu uczestniczyło 11 (35,5%) chorych z ostrą białaczką szpikową;
- zgodnie z dodatkowymi informacjami do zlecenia MZ podanie eltrombopagu u pacjenta, dla którego wniosek stał się podstawą zlecenia związane było z pancytopenią, dodatkowo chory otrzymał wcześniej przeszczep od dawcy rodzinnego. Tymczasem w badaniu Marotta 2019 PGF obejmowało również niedokrwistość w przypadku 7/12 (58,3%) pacjentów, neutropenię zaś jedynie u 3/12 (25,0%) chorych. Przeszczep wykonany u pacjentów włączonych do badania pochodził w większości od dawcy haploidentycznego (u 8/12 pacjentów). Podobnie w badaniu Rudakova 2019, tylko w przypadku 13 (41,9%) pacjentów PGF obejmowało cytopenię w ramach trzech linii komórkowych, u 10 (32,3%) zaś w dwóch liniach komórkowych. Wśród analizowanych badanych w przypadku 17 (54,8%) chorych przeszczep pochodził od dawcy niespokrewnionego, w 9 (29,0%) od dawcy haploidentycznego oraz w 5 (16,1%) – od dawcy spokrewnionego;

- zaobserwowano różnice w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie w przypadku badania Marotta 2019 i dodatkowo włączonego badania Rudakova 2019 – wartości dotyczące zawartości poszczególnych składników krwi wyznaczające odpowiedź całkowitą były wyższe w badaniu Marotta 2019: płytki krwi > 80 000/µl vs ≥ 50 000/µl ($50x10^9$/l); hemoglobina > 110 g/l vs ≥ 80 g/l, ANC > 1500/µl vs ≥ 1000/µl ($1,0x10^9$/l). Ze względu na brak odpowiednich wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku złej funkcji przeszczepu, odniesienie się do powyższych różnic nie jest możliwe.

Efektywność technologii alternatywnych

Technologią alternatywną dla omawianej stanowi romiplostyn. Autorzy publikacji Rudakova 2019 wskazali, że odpowiedź na leczenie była podobna w przypadku obu leków, romiplostynu oraz eltrombopagu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 6 opakowań leku Revolade po 28 tabletek, po 50 mg, a jej koszt to [redacted] (168 tabletek) dla jednego pacjenta.

Zwrócić należy uwagę, że wnioskowane dawkowanie nie jest tożsame z liczbą tabletek oraz mocą leku wskazaną we wniosku. Przyjęto, że nie jest możliwe dzielenie tabletek o mocy 50 mg – ChPL Revolade nie przewiduje takiej możliwości, lek ma zaś postać tabletek powlekanych. Uwzględniając wnioskowane dawkowanie łączna liczba tabletek po 50 mg wyniesie 171 tabl. oraz 30 tabl. po 25 mg, a nie jak wskazano we wniosku 168 tabl. po 50 mg (6 opakowań po 28 tabl.).

Wnioskowane dawkowanie uwzględnia podanie w dniach 15-29 dawki 75 mg raz na dobę oraz w dniach 44-58 dawki 125 mg raz na dobę co nie będzie możliwe w wyniku finansowania jedynie wnioskowanego produktu leczniczego (6 opakowań po 28 tabl. po 50 mg). Na liście refundacyjnej w ramach programów lekowego B.97 oraz B.98 dostępny jest produkt leczniczy Revolade o mocy 25 mg, który umożliwiłby podanie pacjentowi wnioskowanego dawkowania.

Koszt uwzględniający wnioskowane dawkowanie 50 mg/dobę w dniach 1-14; 75 mg/dobę w dniach 15-29; 100 mg/dobę w dniach 30-43; 125 mg/dobę w dniach 44-58; 150 mg/dobę w dniach 59-86 wyniósłby na podstawie Obwieszczenia MZ 59 858,52 PLN brutto (55 031,22 PLN – 171 tabletek po 50 mg oraz 4 827,30 PLN - 30 tabletek po 25 mg). Uwzględniając natomiast koszt stosowania leku Revolade 50 mg na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ powyższy koszt wyniósłby [redacted] ([redacted] - 171 tabletek po 50 mg oraz [redacted] - 30 tabletek po 25 mg).

Koszt stosowania leku Nplate (romiplostym) oszacowano na podstawie danych kosztowych zaczerpniętych z serwisu internetowego Medycyna Praktyczna: koszt jednego opakowania leku Nplate wynosi 2 686,50 PLN brutto. Koszt 3-miesięcznej terapii przy założeniu średniej dawki 5 µg/kg/tydzień (na podstawie badania Rudakova 2019), średniej masy ciała pacjenta równej 70 kg (na podstawie publikacji Flynn 2017) wyniesie 48 912,50 PLN brutto.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistego czas leczenia, masy ciała pacjentów, zastosowanego dawkowania czy istniejących umów podziału ryzyka.

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

Ekspert kliniczny wskazał, że populacji docelowa może wynosić około 20 chorych rocznie, przy czym ta liczba odnosi się do pacjentów z ostrą białaczką szpikową i małopłytkowością po allo-HSCT z

rozwinięciem GVHD. Należy zauważyć, że zła funkcja przeszczepu jest pojęciem węższym niż małopłytkowość, dlatego oszacowanie to należy uznać za wariant maksymalny.

Przy założeniu wskazanej wyżej liczebności populacji docelowej oraz liczby opakowań leku Revolade wskazanych w informacjach dodatkowych do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [redacted] brutto w przypadku kosztu eltrombopagu wskazanego w zleceniu MZ oraz 1 081 327,20 PLN w przypadku kosztu eltrombopagu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ.

Przy uwzględnieniu wnioskowanego dawkowania 50 mg/dobę w dniach 1-14; 75 mg/dobę w dniach 15-29; 100 mg/dobę w dniach 30-43; 125 mg/dobę w dniach 44-58; 150 mg/dobę w dniach 59-86, a zarazem konieczności zastosowania również leku Revolade w dawce 25 mg, koszt 3-miesięcznej terapii eltrombopagiem 20 pacjentów wyniósłby na podstawie Obwieszczenia MZ ok. 1,2 mln PLN (171 tabletek po 50 mg oraz 30 tabletek po 25 mg na pacjenta). Uwzględniając natomiast informacje dotyczące kosztu leku Revolade 50 mg ze zlecenia MZ, powyższy koszt wyniósłby ok. [redacted].

Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną – lekiem Nplate (romiplostym) wynoszą 978 250 PLN przy uwzględnieniu kosztu na podstawie danych pozyskanych z serwisu internetowego Medycyna Praktyczna.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia, przyjętej średniej masy ciała pacjentów, zastosowanego dawkowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne dotyczące AML i GVHD (European Society for Blood and Marrow Transplantation – ESBMT 2020, European Society for Medical Oncology – ESMO 2020, National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2020) nie poruszały kwestii możliwości wystąpienia i postępowania w przypadku złej funkcji przeszczepu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.05.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1101.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa, stan po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego, choroba przeszczep przeciw biorcy - late acute GvHD/overlap, zła funkcja przeszczepu (poor graft function) – aplazja / hypoplazja szpiku po allogenicznej transplantacji, brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, nietolerancja inhibitorów kalcyneuryny z powodu mikroangiopatii poprzeszczepowej (ICD-10 określono na C92.0.), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 129/2020 z dnia 1 czerwca 2020 rok w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revolade (eltrombopag) we

wskazaniu: ostra białaczka szpikowa, stan po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego, choroba przeszczep przeciw biorcy - late acute GvHD/overlap, zła funkcja przeszczepu (poor graft function) – aplazja / hypoplazja szpiku po allogenicznej transplantacji, brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, nietolerancja inhibitorów kalcyneuryny z powodu mikroangiopatii poprzeszczepowej (ICD-10 określono na C92.0.) oraz raportu nr OT.422.48.2020 pt. Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD.