



AMGEN Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
Tel: +48 22 581 30 00  
Fax: +48 22 581 30 01  
www.amgen.pl

**Pan dr n med.**  
**Roman Topór-Mądry**  
**Prezes Agencji Oceny Technologii**  
**Medycznych i Taryfikacji**  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

**Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z [REDACTED]  
[REDACTED] – lek Nplate, zlecenia nr 22/2022 w BIP**

*Szanowny Panie Prezesie,*

W nawiązaniu do pisma z dnia [REDACTED] odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktów leczniczych:

- **Nplate (romiplostym)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg, 1, fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod GTIN: 05909990766994;
- **Nplate (romiplostym)**, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08715131018139,

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

**I. W ramach analizy klinicznej:**

1. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania ze splenektomią. Zabieg ten jest refundowany w ramach świadczenia „G42 Zabiegi śledziony” (Kod produktu: 5.51.01.00070421).*

1. *Zgodnie z wytycznymi ASH z 2019 roku splenektomia jest rekomendowana u dorosłych pacjentów z ITP trwającą  $\geq 3$  miesiące, u których stwierdzono steroidozależność lub nie wykazali odpowiedzi na kortykosteroidy. W wytycznych zaznaczono, że jeśli to możliwe, splenektomię należy opóźnić o co najmniej 1 rok od rozpoznania choroby ze względu na możliwość spontanicznej remisji w pierwszym roku od diagnozy.*
2. *W wytycznych DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH DGTI z 2018 roku wskazano, że splenektomia jest rekomendowana u wszystkich pacjentów z uporczywą lub przewlekłą małopłytkowością i ciężkimi krwawieniami (WHO III, IV), u których odpowiedź na wszystkie inne metody leczenia jest niewystarczająca lub odpowiedź nie wystąpiła. Autorzy wytycznych podkreślają, że splenektomii nie należy wykonywać przed 12 miesiącem od rozpoznania choroby.*
3. *Natomiast w wytycznych praktyki klinicznej Provan 2019 zaleca się zabieg splenektomii tylko po niepowodzeniu farmakoterapii z uwzględnieniem wieku pacjenta i chorób współistniejących. Autorzy wskazują, że splenektomia wiąże się z długoterminowymi remisjami bez konieczności stosowania dodatkowej terapii. Zaleca się odczekanie od 12 do 24 miesięcy od rozpoznania przed wykonaniem splenektomii ze względu na możliwość remisji lub stabilizacji liczby płytek krwi.*

**Odp.** Na wstępie chcielibyśmy zauważyć, że otrzymane pismo nr OT.4231.14.2022.MR.19 stanowi drugie wezwanie do uzupełnienia dokumentacji w związku z niespełnieniem minimalnych wymagań dla analiz HTA, a zawarta w nim, cytowana powyżej uwaga dotycząca splenektomii nie była formalnie podnoszona na wcześniejszym etapie procesu oceny raportu HTA. W pierwszym piśmie z dnia 8 kwietnia 2022 roku dotyczącym niespełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA (pismo nr OT.4231.14.2022.MR.10) nie zakwestionowano przyjętego komparatora zdefiniowanego jako terapia standardowa (SoC), która obejmuje szereg różnych interwencji. W piśmie tym zwrócono natomiast uwagę na potrzebę porównania romiplostymu z inną farmakoterapią TPO-RA – eltrombopagiem (Revolade), którego refundację rozpoczęto po złożeniu wniosku o refundację produktu leczniczego Nplate. W świetle wymagań ustawowych nie było konieczności traktowania produktu Revolade jako komparatora, tym niemniej Amgen przychylił się do prośby widząc jej zasadność i złożył odpowiednie uzupełnienie raportu HTA.

Kwestia ewentualnego potraktowania splenektomii jako komparatora została podniesiona podczas spotkania z Analitykami AOTMiT oceniającymi przedmiotowy wniosek, które miało miejsce 26 kwietnia br. Tym niemniej już na tym spotkaniu przekazaliśmy informacje bazujące na naszych rozmowach z lekarzami prowadzącymi pacjentów z ITP, z których wynikało, że obecnie splenektomia jest kazuistycznie stosowana oraz wskazaliśmy na jej niekorzystny profil bezpieczeństwa, czy niemożność przewidzenia jej skuteczności, co stanowi jedno z przyczyn bardzo rzadkiego przeprowadzania zabiegu usunięcia śledziony u osób z ITP. Powyższe potwierdzają też opinie stanowiące załączniki do niniejszego pisma,

wydane przez ekspertów praktyki klinicznej z zakresu leczenia chorych na ITP, w których wskazują oni, że splenektomia staje się obecnie historyczną metodą terapii ITP ze względu na m.in. związane z nią komplikacje wczesne i odległe, małą skuteczność, dostępność bezpieczniejszych i skuteczniejszych opcji terapeutycznych, czy zwiększone ryzyko poważnych powikłań infekcji w dobie pandemii COVID spowodowanych upośledzeniem odporności komórkowej.

Jednocześnie należy zauważyć, że kwestia splenektomii oraz jej wykluczenia z grupy komparatorów została już szczegółowo opisana w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego (Rozdz. 2.7.3), gdzie przedstawiono też uzasadnienie dlaczego leczenie operacyjne nie stanowi komparatora dla farmakoterapii romiplostymem (Rozdz. 6.3). Poniżej przytoczono najważniejsze z tych argumentów.

Splenektomia jest inwazyjnym zabiegiem polegającym na całkowitym chirurgicznym usunięciu śledziony. Przebycie splenektomii oznacza trwale upośledzenie odporności i związane z tym ryzyko powikłań [1]. Jest to procedura nieodwracalna, mająca dożywotni wpływ na zdrowie i jakość życia chorego, dlatego nie jest traktowana jako alternatywa dla postępowania farmakologicznego w ITP, będąc rozważaną jedynie w przypadkach, gdy dostępne leczenie farmakologiczne okazuje się nieskuteczne. Dodać też trzeba, że istnieją pacjenci z ITP, u których stwierdzana jest obecność medycznych przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu usunięcia śledziony [2–5].

Dolegliwości związane z zabiegiem usunięcia śledziony obejmują krótkoterminowe trudności związane z powrotem do pełnej sprawności fizycznej po operacji, ale również odległe konsekwencje, które mogą utrzymywać się przez całe życie chorego. Do najważniejszych długoterminowych powikłań należą nadmierne krwawienie, zakażenia, w tym te ciężkie, oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe, objawiające się występowaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zakrzepicy żyłnej w obrębie naczyń brzusznych. Powyższe w świetle dojrzałego wieku większości z chorych na ITP istotnie pogarsza ich rokowanie i zwiększa ryzyko zgonu. Dodatkowo, co znamienne, przebycie splenektomii nie gwarantuje uzyskania efektu terapeutycznego, ponieważ niszczenie płytek nie zawsze przebiega jedynie w śledzionie, a może również przebiegać w sposób uogólniony. Zatem tak jak wspomniano podczas spotkania w dniu 26 kwietnia br. nie jest możliwe przewidzenie skuteczności zabiegu splenektomii. Powoduje to więc, że przeprowadzając splenektomię podejmowane jest ryzyko istotnych, nawet zagrażających życiu powikłań, nie mając pewności co do skuteczności tej terapii. Co więcej, u części pacjentów poddanych splenektomii może dochodzić do nawrotu choroby po upływie tygodni, miesięcy, a nawet lat od momentu usunięcia śledziony [6, 7].

Powyższe znajduje odzwierciedlenie w wytycznych postępowania klinicznego dla chorych na ITP. Jak wspomniano w piśmie nr [REDACTED], autorzy wytycznych niemieckich, austriackich i



AMGEN Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
Tel: +48 22 581 30 00  
Fax: +48 22 581 30 01  
www.amgen.pl

szwajcarskich z 2018 roku [8] wskazują, że splenektomię można rozważać dopiero po niepowodzeniu wszystkich innych dostępnych opcji terapeutycznych, natomiast miejsce dla terapii farmakologicznej TPO-RA jest we wcześniejszych etapach leczenia ITP (drugiej linii – po niepowodzeniu glikokortykosteroidów). Stąd splenektomia nie stanowi opcji równorzędnej do farmakoterapii. Podobne brzmienie mają wytyczne międzynarodowych ekspertów Provan et al. z 2019 roku [9], a także najnowsze, opublikowane w marcu 2022 roku wytyczne koreańskie [10] – podkreśla się w nich wartość leczenia farmakologicznego zwłaszcza z wykorzystaniem TPO-RA, podczas gdy splenektomia jest zalecana do rozważenia jedynie u pacjentów, którzy nie mają do niej przeciwwskazań oraz wyrażają chęć poddania się zabiegowi operacyjnemu w zamian za rezygnację z farmakoterapii ITP. Dodać w tym miejscu trzeba, że dla tej wąskiej grupy chorych priorytetem jest możliwość rezygnacji z przewlekłej farmakoterapii, a zatem pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Nplate nie będzie miała wpływu na podejmowane w tej grupie decyzje.

Marginalne znaczenie splenektomii obrazują doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej wśród chorych z ITP. W retrospektywnym badaniu Kubasch 2020 opisano praktykę leczenia ITP w Niemczech w podziale na linie leczenia. Do najczęściej stosowanych terapii w II oraz III linii leczenia należały sterydy (28–36%), TPO-RA (19–26%) oraz przetoczenie płytek krwi (11–17%), natomiast splenektomia została przeprowadzona u bardzo niewielkiego odsetka pacjentów (2–4%) [11]. Także w Polsce splenektomia nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej, o czym świadczy fakt, że w latach 2016–2018 wykonano ok. 40-50 takich zabiegów u pacjentów z ITP [12–15], co zwłaszcza w kontekście ogólnej liczby pacjentów z ITP stanowi bardzo niewielki odsetek. Ponadto zgodnie z informacjami od lekarzy prowadzących leczenie pacjentów z ITP obecnie w Polsce praktycznie nie przeprowadza się splenektomii.

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej w ITP, doniesienia dotyczące ryzyka powikłań po zabiegu, a także trudności z przewidzeniem uzyskanego efektu terapeutycznego splenektomii, decyzja o poddaniu się operacji często jest odsuwana w czasie, a sam zabieg traktowany jest jako postępowanie ratunkowe o charakterze interwencji ostatniej szansy, stanowiąc dowód na nieskuteczność farmakoterapii. Tym samym **splenektomii nie należy traktować jako opcji terapeutycznej, ale jako miernik efektu leczenia, czyli punkt końcowy w badaniach klinicznych**.<sup>1</sup> Dokładnie w taki sposób zaprojektowano badanie kliniczne stanowiące podstawę przedłożonej analizy klinicznej (Kuter 2010), gdzie niepowodzenie terapii stosowanych w badaniu wyrażano m.in. poprzez konieczność przeprowadzenia zabiegu splenektomii w ramach leczenia ratunkowego. Zabieg splenektomii przebyło w tym badaniu odpowiednio 1% spośród leczonych romiplostymem i 20% spośród leczonych terapią standardową.

<sup>1</sup> Podobnie jak amputacja kończyny dolnej stanowi punkt końcowy w badaniach oceniających skuteczność leczenia owrzodzeń, a nie alternatywę terapeutyczną (np. dla opatrunków).



### Bibliografia do treści pisma:

1. Carpenedo M, Baldacci E, Baratè C, Borchiellini A, Buccisano F, Calvaruso G, Chiurazzi F, Fattizzo B, Giuffrida G, Rossi E, Palandri F, Scalzulli PR, Siragusa SM, Vitucci A, Zaja F. (2021) Second-line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations. *Ther. Adv. Hematol.* 12:20406207211048360.
2. Schoonen W, Li L, Fryzek J, Kaye J. Medical contraindications for splenectomy among adults with immune thrombocytopenic purpura: data from the General Practice Research Database. *Poster presented at 14th Congress of the European Hematology Association; June 4, 2009. Berlin, Germany [abstract];* 2009; 94 (S2):96–7.
3. AOTMiT. (2012) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/SRP/U\\_299\\_S\\_84\\_Stanowisko\\_Revolade\\_\(eltrombopag\)\\_maloplytkowosc\\_50.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_(eltrombopag)_maloplytkowosc_50.pdf) (10.8.2021).
4. Haute Autorité de Santé. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - eltrombopag. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15376\\_REVOLADE\\_PIC\\_EI\\_PTI\\_non\\_splenectomise\\_enfants\\_RI\\_PTI\\_Avis3\\_CT15376.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15376_REVOLADE_PIC_EI_PTI_non_splenectomise_enfants_RI_PTI_Avis3_CT15376.pdf).
5. Haute Autorité de Santé. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - romiplostim. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15502\\_NPLATE\\_PIC\\_EI\\_PTI\\_non\\_splenectomise\\_Avis3\\_CT15502.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15502_NPLATE_PIC_EI_PTI_non_splenectomise_Avis3_CT15502.pdf).
6. European Group for Blood and Marrow Transplantation - Nurses Group. (2011) Małopłytkowość immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia. Dostęp: <https://docplayer.pl/1415528-Maloplytkowosc-immunologiczna-praktyczny-przewodnik-dla-pielegniarek-oraz-innych-czlonkow-personelu-pomocniczego-ochrony-zdrowia.html> (20.5.2021).
7. Chojnowski K. (2014) Splenektomia w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. *Hematologia* 5(3):245–251.
8. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, Pabinger I, Rummel M. (2018) Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol. Res. Treat.* 41 Suppl 5:1–30.
9. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, i in. (2019) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 3(22):3780–3817.
10. Park YH, Kim D-Y, Kim S, Choi YB, Shin D-Y, Kim JS, Lee WS, Mun Y-C, Jang JH, Lee JW, Kook H, Party on behalf of KAAW. (2022) Management of immune thrombocytopenia: 2022 update of Korean experts recommendations. *Blood Res.* 57(1):20–28.

11. Kubasch AS, Kisro J, Heßling J, Schulz H, Hurtz H-J, Klausmann M, Ehrnsperger A, Willy C, Platzbecker U. (2020) Disease management of patients with immune thrombocytopenia—results of a representative retrospective survey in Germany. *Ann. Hematol.* 99(9):2085–2093.
12. Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematol. Pol.* 40(4):843–849.
13. Chojnowski K. (2020) Leczenie farmakologiczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. *Hematologia* 11(2):73–81.
14. AOTMiT. (2019) Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/096/AWA/096\\_AWA\\_OT\\_4331.21.2019\\_Nplate\\_dorosli\\_BIP\\_2019.10.04.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/AWA/096_AWA_OT_4331.21.2019_Nplate_dorosli_BIP_2019.10.04.pdf) (23.6.2021).
15. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. (2018) Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* 131(11):1172–1182.