



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Nplate (romiplostym)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie dorosłych chorych na pierwotną
małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D 69.3)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.14.2022

Data ukończenia: 2 czerwca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASH	The American Society of Hematology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BCSH	The British Committee for Standards in Haematology
BREs	epizody związane z krwawieniem
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
cITP	przewlekła pierwotna małopłytkowości immunologiczna
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EHA	European Hematology Association
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. (ang. incremental cost utility ratio)
Ig	immunoglobulina
ISEH	International Society for Experimental Hematology
ITP	przewlekła małopłytkowości immunologiczna (ang. idiopathic thrombocytopenic purpura)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
IVIG	Immunoglobulina dożylna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)

LY	lata życia (ang. life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. minimal clinically important difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDS	Zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndromes)
MPV	średnia objętość płytki krwi (ang. Mean Platelet Volume)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
ndITP	nowo rozpoznana pierwotna małopłytkowości immunologiczna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OB	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PDSA	Platelet Disorder Support Association
pITP	przetrwiała pierwotna małopłytkowości immunologiczna
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	placebo
PLT	Liczba płytek krwi
PO	poziom odpłatności
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
p-y	pacjento-lata (ang. patient-years)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. quality adjusted life year)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
ROM	romiplostym
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SoC	optymalne leczenie standardowe (ang. Standard of Care)
SPL	splenektomia

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPO-RA	agonista receptora trombopoetyny (ang. thrombopoietin receptor agonist)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	62
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	62

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	66
4.3.	Komentarz Agencji	72
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	75
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	75
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	75
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	77
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	83
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	83
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	84
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	85
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	89
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	90
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	91
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	92
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	95
5.4.	Komentarz Agencji	95
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	96
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	96
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	96
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	97
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	100
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	104
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	105
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	106
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	107
6.4.	Komentarz Agencji	108
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	109
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	110
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	111
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	114
11.	Kluczowe informacje i wnioski	117
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	124
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	127
14.	Źródła.....	128
15.	Załączniki.....	131

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.03.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3325.2021.17.JWI
PLR.4500.3326.2021.13.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

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

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

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ (250 mcg)
 - ██████████ (125 mcg)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.
02-715 Warszawa
Villa Metro Business House ul. Puławska 145
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.03.2022 r., znak PLR.4500.3325.2021.17.JWI, PLR.4500.3326.2021.13.JWI (data wpływu do AOTMiT 09.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D69.3)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.04.2022 r., znak OT.4231.14.2022.MR.10. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.04.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.05.2022 r., znak OT.4231.14.2022.MR.19. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.05.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Analiza kliniczna. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Analiza ekonomiczna. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Analiza wpływu na budżet. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Analiza racjonalizacyjna. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Aktualizacja Kwiecień 2022
- Analiza Dodatkowa. Porównanie romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem (Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.
- Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.14.2022.MR.10
- Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.14.2022.MR.19

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	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;
Kod ATC	B02BX04
Substancja czynna	Romiplostym
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD 10:D69.3)”
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Nplate powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><i>Dawka początkowa</i></p> <p>Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.</p> <p><i>Obliczenie dawki</i></p> <p>Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu.</p> <p>Zasady obliczania indywidualnej dawki i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi</p> <p><u>Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg)</u></p> <p>Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = masa ciała (kg) x dawka w mcg/kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób dorosłych dalsze stosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. • U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni. <p><u>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 mcg</u></p> <p>Rozpuścić liofilizowany produkt zgodnie z instrukcją. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/500 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</p> <p><u>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 mcg</u></p> <p>Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór zgodnie z instrukcją. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/125 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</p> <p><i>Dostosowanie dawki</i></p> <p>Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/l$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę na podstawie tabeli dostosowania dawki w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Zasady dostosowania i kontrolowania dawki opisano poniżej. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc.</p> <p>Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$) < 50: należy zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. • Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$) > 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni: należy zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. • Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$) > 250: nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości $< 150 \times 10^9/l$, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc.

	<p>Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości $50 \times 10^9/l$. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę ($200 \times 10^9/l$) lub przerywa leczenie ($400 \times 10^9/l$) według oceny lekarza.</p> <p>Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn.</p> <p><i>Przerwanie stosowania produktu leczniczego</i></p> <p>Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc, liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.</p> <p>Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii powinno to obejmować ocenę w kontekście splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku ($\geq 65 \text{ lat}$)</i></p> <p>Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku < 65 oraz $\geq 65 \text{ lat}$. Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu pacjentów z tej grupy wiekowej.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności romiplostymu u dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny (TPO).</p> <p>Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>W tych populacjach pacjentów nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate u tych pacjentów.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Po rozpuszczeniu proszku Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstrukcji produktu w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Jeśli obliczona indywidualna dawka jest mniejsza niż 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu z użyciem niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; $0,9\%$) do wstrzykiwań, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką $0,01 \text{ ml}$.</p> <p>Niedozwolone jest samodzielne stosowanie produktu Nplate przez dzieci i młodzież.</p> <p>Po rozpuszczeniu: wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie stosowania wynosi 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C, jak i w lodówce ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$), jeśli produkt leczniczy jest chroniony przed światłem i przechowywany w oryginalnej fiolce.</p> <p>Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy wykorzystać od razu. Jeśli produkt leczniczy nie jest wykorzystany od razu, wówczas za czas i warunki przechowywania do czasu użycia odpowiedzialny jest użytkownik, przy czym zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C, jak i w lodówce ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$), przy zachowaniu ochrony przed światłem.</p>
Droga podania	Do podania podskórnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednonańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.</p> <p>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.</p>

Źródło: ChPL Nplate

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.02.2009 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dorośli: Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Dzieci i młodzież: Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).
Status leku sierocego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego zgodnie z wymaganiami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

*Produkt leczniczy Nplate pierwotnie uzyskał status leku sierocego w dniu 27.05.2005r. Został wycofany z rejestru leków sierocych w lutym 2019 r. pod koniec 10-letniego okresu wyłączności rynkowej. Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nplate> [dostęp: 30.05.2022 r.]
Źródło: ChPL Nplate

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Nplate we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną był przedmiotem oceny w AOTMiT.

Produkt leczniczy Nplate był również przedmiotem oceny w AOTMiT we wskazaniach szerszych niż wnioskowane oraz analogicznych do wnioskowanego. Poniższa tabela przedstawia dotychczasowe rekomendacje AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Nplate.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r.¹	Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkowością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii np. na drodze laparoskopowej. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r.²	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II). <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), (...) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) (...). Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter

¹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/SRP/U_27_320_121015_stanowisko_93_Nplate_250.pdf [dostęp: 31.03.2022 r.]

²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_84_2012_Nplate.pdf [dostęp: 31.03.2022 r.]

	<p>obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombopagu poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Odnaleziono badania cechujące się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększają niepewność ostatecznego wnioskowania.</p> <p>Prezes również przychylił się do stanowiska Rady, iż oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2012 z dnia 15 października 2012 r.³</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990767021) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkowością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii np. na drodze laparoskopowej. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2012 z dnia 15 października 2012 r.⁴</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990767021 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), (...) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) (...).</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii.</p> <p>Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombopagu poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo. Odnaleziono badania cechujące się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększają niepewność ostatecznego wnioskowania.</p> <p>Prezes również przychylił się do stanowiska Rady, iż oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 245/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 ampu.-strzyk. + 1 łączn k fiol. + 1 igła + 1 strzyk. + 4 gaziki nasączone a koholem, EAN: 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Rada proponuje wprowadzenie następujących uściśleń w programie lekowym: określenie progowej liczby płytek, świadczącej o nieskuteczności splenektomii, zawarcia informacji dotyczących stosowania leczenia w ciąży i podczas karmienia piersią, określenie sposobu stosowania leczenia u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek oraz u pacjentów powyżej 60 roku życia z objawami układowymi, jak również bardziej dokładne monitorowanie leczenia, np. monitorowanie funkcji wątroby. Równocześnie, w związku z niepewnością w zakresie obciążeń dla budżetu po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii, Rada proponuje zastosowanie mechanizmu, zabezpieczającego przed wzrostem wydatków, np. w postaci instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki niewielkiej liczby badań klinicznych z randomizacją wskazują, że stosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów z małopłytkowością pierwotną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem, długotrwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej a także liczby tygodni z odpowiedzią płytkową. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku placebo. Romiplostym we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w światowej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje krajowych i międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych. Wprowadzenie terapii romiplostymem, będzie wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, jednakże dodatkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona przez AOTM, wskazuje na niepewność w tym zakresie, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek</p>

³https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/SRP/U_27_320_121015_stanowisko_94_Nplate_500.pdf [dostęp: 31.03.2022 r.]

⁴https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_83_2012_Nplate.pdf [dostęp: 31.03.2022 r.]

⁵https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/128/SRP/U_29_489_140818_stanowisko_245_Nplate_w_ref.pdf [dostęp: 31.03.2022 r.]

	<p>i zużywaniu większej liczby opakowań leku. W związku z tym, Rada proponuje wprowadzenie mechanizmu zabezpieczającego przed wzrostem wydatków budżetowych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 195/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.⁶</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate, (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.- strz., EAN 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), (...) [w powyższym wskazaniu].</p> <p>Wyniki jedyne zidentyfikowanego badania RCT (porównującego romiplostym z placebo) wskazują, że stosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów z małopłytkowością pierwotną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do placebo w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem, długotrwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej, a także liczby tygodni z odpowiedzią płytkową. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo.</p> <p>Wprowadzenie terapii romiplostymem, będzie wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, jednakże dodatkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona przez AOTM, wskazuje na niepewność w tym zakresie, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek i zużywaniu większej liczby opakowań leku.</p> <p>Równocześnie, w związku z niepewnością w zakresie obciążeń dla budżetu po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii, zasadnym jest zastosowanie mechanizmu zabezpieczającego przed wzrostem wydatków budżetowych, np. w postaci instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji popiera propozycję Rady odnośnie wprowadzenia następujących uściśleń w programie lekowym: określenie progowej liczby płytek, świadczącej o nieskuteczności splenektomii, zawarcia informacji dotyczących stosowania leczenia w ciąży i podczas karmienia piersią, określenie sposobu stosowania leczenia u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek oraz u pacjentów powyżej 60 roku życia z objawami układowymi, jak również bardziej dokładne monitorowanie leczenia, np. monitorowanie funkcji wątroby.</p> <p>Romiplostym we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w światowej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje krajowych i międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 398/2017 z dnia 11 grudnia 2017 r.⁷</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Konkurencyjność cenowa oraz alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Rada rekomendowała uprzednio finansowanie w ramach RDTL innego leku agonisty TRO_R eltrombopagu. Wskazania do stosowania obydwu leków i ich skuteczność wydaje się bardzo zbliżone. Wytyczne traktują oba leki jako równoważne. W ramach RDTL powinien być stosowany tańszy z obydwu leków.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 16/2017 z dnia 15 grudnia 2017 r.⁸</p>	<p>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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD10: D69.3).</p> <p>W odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych autorzy najnowszego przeglądu systematycznego Cines 2017 wskazują, że romiplostym wykazał: korzystny profil bezpieczeństwa (bez względu na przebieg zabiegu splenektomii lub jej brak przed leczeniem romiplostymem), skuteczność w ramach utrzymania liczby płytek krwi w docelowym zakresie w obu grupach (po i bez splenektomii). Dodatkowo romiplostym nie zwiększa ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo i standardowej opieki.</p> <p>W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do powyżej wymienionego przeglądu) porównujących romiplostym z placebo wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych: trwała odpowiedź płytkowa, ogólna odpowiedź płytkowa, wymóg doraźnego leczenia ratunkowe, trwała odpowiedź i stała dawka, ogólna częstość zastosowania splenektomii, ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, częstość występowania objawów krwawienia.</p> <p>W przypadku populacji pediatrycznej autorzy najnowszego przeglądu systematycznego Youping Li 2017 wskazują, że agonisci receptora dla tromboopoetyny mogą poprawiać trwałą i całkowitą odpowiedź płytkową u pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w porównaniu z placebo. W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do powyżej wymienionego przeglądu) porównujących romiplostym z placebo wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze</p>

⁶https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/128/REK/RP_195_2014_Nplate.pdf [dostęp: 31.03.2022 r.]

⁷https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/182/ORP/U_49_546_opinia_398_Nplate_RDTL.pdf [dostęp: 01.04.2022 r.]

⁸https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/182/REK/Rdtl_16_2017_Nplate_MKP.pdf [dostęp: 01.04.2022 r.]

	<p>w odniesieniu do następujących punktów końcowych: długotrwała odpowiedź płytkowa, całkowita odpowiedź płytkowa.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2019 z dnia 14 października 2019 r.⁹</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nplate (romiplostinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod EAN 5909990766994, • Nplate (romiplostinum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 µg, 1 fiol. proszku, kod EAN 8715131018139, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem aby koszt jego stosowania nie był wyższy od kosztów stosowania eltrombopagu. Rada Przejrzystości uważa [redacted] biorąc pod uwagę wiekość populacji leczonej.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> <u>Problem decyzyjny</u> Pierwotna małopłytkowość immunologiczna charakteryzuje się nawracającymi krwotokami, które znacznie obniżają jakość życia, a zlokalizowane w OUN i przewodzie pokarmowym grożą śmiercią. Romiplostym stymuluje trombocytopoezę i jest stosowany po wyczerpaniu innych form terapii, głównie splenektomii i glikokortykosteroidów oraz eltrombopagu.</p> <p><u>Dowody naukowe</u> Wprawdzie brak jest badań dotyczących śmiertelności, ale dowody naukowe średniej jakości wskazują na korzystny wpływ romiplostynu na liczbę płytek i zmniejszenie częstości krwawień.</p> <p><u>Problem ekonomiczny</u> Terapia romiplostynem [redacted], zarówno w populacji po splenektomii jak też w populacji wcześniej leczonej eltrombopagiem. Korzyści z leczenia romiplostynem, z uwagi na zmniejszenie częstości krwawień i konieczności przetaczania preparatów krwiopochodnych, mogą równoważyć koszty samej terapii.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Duża skuteczność terapii w „niezaspokojonej potrzebie medycznej”, • Lek rekomendowany we wszystkich wytycznych.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 87/2019 z dnia 21 października 2019 r.¹⁰</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa – 1206.0 Romiplostym
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

⁹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/SRP/u_41_414_191014_s_90_nplate_romiplostinum_dorosli_w_ref_zacz.pdf [dostęp: 04.04.2022 r.]

¹⁰https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/REK/rp_87_2019_nplate_zolta.pdf [dostęp: 04.04.2022 r.]

--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D69.3)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) w przypadku kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem kryteria a) i b) muszą być spełnione łącznie: <ol style="list-style-type: none"> a) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; b) przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie albo nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/μl lub objawami skazy krwotocznej. 4) w przypadku kwalifikacji do leczenia romiplostymem kryteria a) i b) muszą być spełnione łącznie: <ol style="list-style-type: none"> a) brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności (zdefiniowanej jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) albo nietolerancja lub pojawienie się kliniczne istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami; <p style="margin-left: 20px;">Optymalny czas stosowania kortykosteroidów – maksymalnie do 8 tygodni;</p> b) niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej jedną inną terapię. (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne). <p>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p>
Określenie czasu leczenia w programie lekowym	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.
Kryteria wykluczenia z programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na: <ol style="list-style-type: none"> a) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą – dotyczy leczenia eltrombopagiem; b) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>Escherichia coli</i> – dotyczy leczenia romiplostymem. 2) zaburzenia czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) wynik w skali Child-Pugh ≥ 5 – dotyczy leczenia eltrombopagiem; b) wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 – dotyczy leczenia romiplostymem. 3) istotne zwiększenie się aktywności AlAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy: <ol style="list-style-type: none"> a) będzie narastać; albo b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni; albo c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej; albo d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby. <p>*dotyczy wyłącznie chorych leczonych eltrombopagiem;</p> 4) ciąża; 5) karmienie piersią; 6) brak odpowiedzi na leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary); lub b) romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10μg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Nplate definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D69.3)”.

Treść wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia rozszerza wskazania refundacyjne dla leku Nplate (romiplostym) do dorosłych pacjentów po niepowodzeniu leczenia dwoma uprzednimi terapiami, w tym kortykosteroidami (brak warunku przebycia/przeciwwskazań do splenektomii). Obecnie Nplate (romiplostym) u dorosłych pacjentów jest finansowany po nieskuteczności splenektomii.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Nplate obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nplate

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Nplate ma zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D69.3)”. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Nplate, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Nplate w ocenianym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej 1206.0 Romiplostym. W ramach grupy limitowej 1206.0 Romiplostym refundowany jest produkt leczniczy Nplate w programie lekowym B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D69.3)”. Propozycja zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Małopłytkowość immunologiczna (ang. immune/idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się:

- izolowaną małopłytkowością (liczba płytek $<100\ 000/\mu\text{l}$) spowodowaną niszczeniem, a także zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi;
- zmiennym obrazem klinicznym (krwawienia);
- rozpoznaniem poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości.

Dawniej nazywano ją samoistną plamicą małopłytkową (idiopathic thrombocytopenic purpura – ITP) lub chorobą Werlhofa. Pomimo zmiany nazwy nadal stosuje się akronim ITP.

Podział ITP ze względu na przyczynę:

- pierwotna (liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/\text{l}$ przy braku chorób i innych czynników mogących mieć związek z trombocytopenią);
- wtórna (małopłytkowość w przebiegu chorób).

Podział pierwotnej ITP ze względu na czas trwania:

- nowo rozpoznana (ndITP): do 3 miesięcy;
- przetrwała (pITP): powyżej 3 miesięcy, do 12 miesięcy;
- przewlekła (clTP): powyżej 12 miesięcy.

Źródło: Szczeklik 2021, OT.4331.21.2019

Etiologia i patogenez

ITP może być pierwotna (idiopatyczna, 80% przypadków) albo wtórna do przyjmowania leków lub innych chorób (20% przypadków). Do przyczyn wtórnej ITP należą: leki lub szczepionki (zwłaszcza MMR); choroby autoimmunologiczne (najczęściej SLE, APS, zespół Evansa); zakażenia (najczęściej HIV, HCV i rzadziej VZV, CMV, EBV oraz *Helicobacter pylori*); przewlekła białaczka limfocytowa (rzadziej inne indolentne chłoniaki nie-Hodgkina); pierwotne niedobory odporności (CVID, niedobór IgA, ALPS); stan po alogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HCT).

Patogeneza ITP wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, ale istotną rolę odgrywa interakcja między megakariocytami i płytkami krwi, a komórkami immunokompetentnymi. Małopłytkowość w ITP jest wynikiem obecności przeciwciał przeciwplatek, niszczenia płytek zachodzącego z udziałem limfocytów T oraz zmniejszonego wytwarzania płytek w szpiku. Udział każdego z tych mechanizmów u poszczególnych chorych jest różny.

Przeciwciała przeciwplatekowe (wykrywane u 60-70% chorych na ITP) należą do klasy IgG, znacznie rzadziej IgM lub IgA, i są kierowane przeciwko płytkowym glikoproteinom IIb/IIIa, Ib-IX-V, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom błonowym. Reagują też z glikoproteinami na powierzchni megakariocytów, skracają ich czas życia i w ten sposób zmniejszają płytkotworzenie. Zakażenia wirusowe i *H. pylori* mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność. Miejscem wytwarzania przeciwciał jest głównie śledziona, a po kilku tygodniach trwania choroby również szpik. Swoiste autoprzeciwciała przeciwplatekowe powodują niszczenie płytek krwi i zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Opłaszczane przeciwciałami płytki ulegają fagocytozie przez makrofagi, głównie w śledzionie. Przeciwciała reagują w ten sposób również z megakariocytami, zmniejszając płytkotworzenie. Proces ten może także odgrywać rolę w regulacji syntezy trombopoetyny i płytkotworzenia.

Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości (u ~40% chorych) może być liza płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T, które mogą również uszkadzać megakariocyty. Zmniejszone wytwarzanie płytek wynika też z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Stężenie trombopoetyny we krwi u chorych na ITP jest zbliżone do prawidłowego i znacznie mniejsze niż u chorych z małopłytkowością związaną z aplazją lub uszkodzeniem szpiku po chemioterapii.

Źródło: Szczeklik 2021

Epidemiologia

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych szacuje się na 3-3,5/100 000, a chorobowość na 9,5-12/100 000. Średni wiek zachorowania przypada na 5. Dekadę życia. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet, a w wieku >60 lat częstość zachorowań jest podobna u obu płci.

Częstość występowania ITP w Europie wynosi 1-4/100 000 osób. Do niedawna uważano, że ITP jest chorobą dzieci (postać ostra) oraz osób młodych i w średnim wieku (postać przewlekła). Jednakże przeprowadzone w Europie badania populacyjne wskazują, że średni wiek chorych na ITP przy rozpoznaniu wynosi 56 lat, a jej częstość wzrasta z wiekiem, np. w Wielkiej Brytanii najczęściej występowała u chorych > 60 r.ż., a w badaniu grupy duńskiej podwajała się wśród osób > 60 r.ż.

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii.

Podgrupę pacjentów z populacji docelowej, rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy, są chorzy z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii. Przeciwwskazania do wykonania splenektomii stanowią choroby współistniejące, które zwiększają ryzyko powikłań (m.in.: cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń mózgowych, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc) oraz starszy wiek >70-80 lat.

Źródło: Szczeklik 2021, OT.4331.21.2019, OrphaNET 2020, Schoonen 2009

Objawy kliniczne

Istnieje duża różnorodność manifestacji klinicznej ITP u dorosłych. Przez długi czas ITP może przebiegać bezobjawowo. Najczęstszymi objawami są krwawienia o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienia miesiączkowe u kobiet albo tylko wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Wybroczyny zwykle w błonach śluzowych i skórze dalszych części kończyn. Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko. Korelacja między liczbą płytek a ryzykiem krwawienia w ITP jest słaba. Objawy skazy w ITP są z reguły mniej nasilone niż u chorych z małopłytkowością spowodowaną innymi przyczynami przy takiej samej liczbie płytek. Wynika to z większej aktywności hemostatycznej „młodszych: płytek krwi występujących w ITP.

Część chorych skarży się na przewlekłe osłabienie. We wtórnej ITP występują objawy choroby podstawowej. Ryzyko zakrzepicy żyłnej jest zwiększone ~2-krotnie w porównaniu z populacją ogólną.

Diagnostyka

Do badań pomocniczych należą:

- 1) Morfologia krwi obwodowej: liczba płytek od kilku do 100 000/ μ l, obecność dużych płytek w rozmazie krwi, zwiększona średnia objętość płytek (MPV), ew. niedokrwistość wskutek krwawień. Badanie mikroskopowe rozmazu krwi w celu wykluczenia małopłytkowości rzekomej oraz innych nieprawidłowości występujących w innych chorobach.
- 2) Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku: ujawniają zwykle zwiększona liczba megakariocytów bez cech dysplazji. Badanie wykonuje się zazwyczaj u osób >60. rż. w celu wykluczenia zespołu mielodysplastycznego, ponadto w razie trudności w wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości przed splenektomią, w razie nawrotu choroby po splenektomii.
- 3) Inne badania: w kierunku zakażeń HIV, HCV, *H. pylori*; oznaczanie TSH i przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (wykrycie nadczynności tarczycy), oznaczenie przeciwciał przeciwdrowych i przeciwciał antyfosfolipidowych (rozpoznanie m.in. SLE i APS); oznaczenie stężeń IgG, IgM i IgA (rozpoznanie m.in. CVID); test ciążowy; bezpośredni test antyglobulinowy. Wykrywanie przeciwciał przeciwplatekowych nie ma większego znaczenia w rutynowej diagnostyce.

Kryterium rozpoznania stanowi izolowana małopłytkowość, po wykluczeniu innych przyczyn. Dodatkowym kryterium wskazującym na ITP może być odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami (GKS) lub immunoglobulinami dożylnymi (IVIg).

Postępowanie diagnostyczne zalecane u wszystkich chorych: morfologia krwi obwodowej z oceną liczby retikulocytów, ocena mikroskopowa rozmazu krwi obwodowej, badania w kierunku zakażenia HCV, HIV i *H. pylori*. Pozostałe ww. badania mogą mieć znaczenie pomocnicze i wykonuje się je w wybranych przypadkach, np. innych nieprawidłowościach morfologii lub rozmazu krwi.

Leczenie

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Najczęściej leczenie stosuje się u chorych bezobjawowych lub z łagodnymi objawami, u których liczba płytek wynosi <30 000/ μ l. Leczenie należy również rozważyć u chorych z liczbą płytek \geq 30 000/ μ l, u których występują inne czynniki ryzyka krwawień (choroby współistniejące, stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatekowych, planowane zabiegi, wiek >60 lat). Chorzy na ITP, u których liczba płytek wynosi \geq 30 000/ μ l i nie ma objawów skazy krwotocznej lub objawy są łagodne, na ogół nie wymagają leczenia. U części chorych z liczbą płytek 20 000–30 000/ μ l bez ww. czynników ryzyka właściwą strategią może być obserwacja bez leczenia. Leczenie ITP można prowadzić ambulatoryjnie, choć sugeruje się przyjęcia do szpitala chorych z nowo rozpoznaną ITP z liczbą płytek <20 000/ μ l, a także w przypadku złych warunków socjalnych pacjenta, niepewności do rozpoznania, istotnych chorób współistniejących zwiększających ryzyko krwawienia lub nasilonego krwawienia śluzówkowego.

Leczenie pierwszej linii:

- 1) Glikokortykosteroidy (GKS): prednizon p.o. 0,5-2mg/kg/d przez 2, maks. 3 tyg.; deksametazon p.o. lub i.v. 40 mg/d przez 4 dni co 14 dni (do 3 cykli). W większości przypadków GKS należy całkowicie odstawić po 6 tyg. ze względu na ryzyko wystąpienia skutków niepożądanych, które są proporcjonalne do wielkości dawki i czasu trwania leczenia. Niezależnie od czasu trwania korykoterapii należy monitorować chorych pod kątem działań niepożądanych. Do kryteriów odpowiedzi na GKS w ITP należy odpowiedź na leczenie, remisja oraz steroidozależność. U ~20% chorych występuje oporność na GKS, u większości pozostałych po różnym czasie dochodzi do nawrotu małopłytkowości.
- 2) Immunoglobuliny dożylne (IVIg) i immunoglobulina anti-D: podanie IVIg w dawce 1 g/kg/d przez 1-2 dni, u 70-80% chorych powoduje wzrost liczby płytek już w 1. Dobie, utrzymujący się przez 1-4 tygodnie. IVIg w ITP stosuje się w sytuacjach szczególnych lub jako terapię pomostową (przygotowanie do splenektomii). Zamiast IVIg można zastosować immunoglobulinę anti-D, która w Polsce nie jest refundowana w ITP (odpowiedź utrzymuje się dłużej niż w przypadku IVIg). Można je również rozważyć u chorych nieodpowiadających na leczenie GKS lub z istotnymi przeciwwskazaniami do korykoterapii. U starszych chorych działania niepożądane IVIg mogą być bardziej wyrażone, a szczególne obawy budzi możliwość wystąpienia niewydolności nerek i powikłań zakrzepowych. Dlatego w tej grupie chorych niektórzy stosują dawkę 0,4 g/kg przez 5 dni. U niektórych chorych GKS mogą wzmacniać odpowiedź na IVIg, a ich równoczesne zastosowanie może zmniejszać reakcje związane z wlewem i zapobiegać aseptycznemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie drugiej i kolejnych linii:

U chorych opornych na GKS lub steroidozależnych w drugiej linii leczenia stosuje się splenektomię, rytuksymab lub agonistę receptora trombopoetyny (TPO-RA). Wybór drugiej linii leczenia wymaga indywidualnego rozważenia, z uwzględnieniem: czasu trwania ITP (<12 mies. vs >12 mies.), częstości krwawień wymagających hospitalizacji lub stosowania leków ratunkowych, wieku, trybu życia i preferencji chorego, chorób współistniejących, przestrzegania zaleceń terapeutycznych, dostępności wsparcia medycznego i socjalnego oraz działań ubocznych.

- 1) Rytuksymab (375 mg/m² i.v. 1 ×/tydz. przez 4 tyg., w monoterapii lub z deksametazonem).
- 2) TPO-RA – romiplostym (Nplate), eltrombopag (Revolade), awatrombopag, które powodują wzrost liczby płytek krwi i zmniejszenie częstości krwawień oraz redukują konieczność stosowania innych leków i przetaczania KKP, a także poprawiają jakość życia. Oba leki mają inne punkty uchwytu receptora dla trombopoetyny, przez co nieskuteczność jednego z nich nie jest jednoznaczna z nieskutecznością drugiego.
- 3) Splenektomia: z uwagi na możliwość wystąpienia samoistnej remisji w 1. Roku choroby, na ogół wskazaniem do zabiegu jest brak odpowiedzi po > 12 mies. leczenia. Przygotowanie do splenektomii polega na zastosowaniu GKS w monoterapii lub w skojarzeniu z IVIG bądź immunoglobuliną anti-D w celu zwiększenia liczby płytek krwi przed zabiegiem. Najpóźniej 2 tyg. przed splenektomią, a jeśli nie jest to możliwe, to w krótkim czasie po splenektomii, należy podać choremu szczepionki przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. Do najczęstszych powikłań należą zakażenia i pooperacyjna zakrzepica żylna. Około 30% chorych po wykonanym zabiegu wymaga dalszego leczenia z powodu utrzymującej się lub nawracającej małopłytkowości.
- 4) Leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamif, mykofenolan. Ze względu na ich znaczną toksyczność wskazania należy ustalać ostrożnie, szczególnie u chorych w młodym wieku. Odpowiedź na leczenie jest bardzo zmienna, a efekt może wystąpić nawet po kilku tygodniach lub miesiącach terapii.
- 5) Inne leki: danazol, alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna), dapson, sirolimus, leczenie skojarzone (cyklofosfamif, prednizon, winkrystyna) lub terapie eksperymentalne w najbardziej opornych przypadkach.

Źródło: Szczeklik 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 D69.3 - Samoistna plamica małopłytkowa oraz liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 6. Liczba osób z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 D69.3 wg danych NFZ

Liczba dorosłych pacjentów z małopłytkowością immunologiczną (unikalne numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym	4 151	3 931	3 892	3 575	2 770
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym leczonych ELT w ramach programu B.97	-	62	116	118	128
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym leczonych ROM w ramach programu B.97	-	-	-	7	26
Łączna liczba pacjentów leczonych w programie B.97 (Statystyki JGP*)	-	62	115	119	bd

bd – brak danych; ELT – eltrombopag; ROM – romiplostym.

* <https://statystyki.nfz.gov.pl/DruzPrograms> [dostęp: 31.05.2022 r.]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u osób dorosłych. Przeszukano następujące źródła:

- G.I.N Database <https://www.g-i-n.net/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <http://www.pthit.pl/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- The American Society of Hematology, ASH <http://www.hematology.org/>;
- The British Committee for Standards in Haematology, BCSH <http://www.bcsghguidelines.com/>;
- Platelet Disorder Support Association, PDSA <http://pdsa.org/>;
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO <https://www.dgho-onkopedia.de/>;
- European Hematology Association, EHA <http://www.ehaweb.org/>;
- International Society for Experimental Hematology, ISEH <http://www.iseh.org/>

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając słów: “thrombocytopenia”, “european”, “international”, “world”, “guideline”, “management”, “recommendation”, “consensus” lub “małopłytkowość”, “europejskie”, “międzynarodowe”, “wytyczne”, “zalecenia”, “rekomendacje”, “konsensus”.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych z ostatnich 10 lat, jednakże wyjątkiem są polskie wytyczne z 2010 roku. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 4 dokumenty, w tym 1 wytyczne polskie. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
PTHIT 2010 (Polska)	<p><u>II linia leczenia chorych z ITP</u></p> <p>Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-R) mają udowodnioną skuteczność zarówno u pacjentów poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną (A, Ib). Utrzymująca się odpowiedź na agonistów TPO-R umożliwia redukcję dawki albo odstawienie innych leków stosowanych w terapii. Przerwanie leczenia prowadzi w większości przypadków do nawrotu ITP.</p> <p>Jak wykazują dowody oparte na analizie licznych, niekontrolowanych badaniach rytuksymab wykazuje skuteczność u ponad połowy chorych z nawrotem ITP lub w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie (B, IIa).</p> <p>W przypadku braku skuteczności innych metod leczenia zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak: mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryny.</p> <p>Danazol oraz dapson jest wskazany u pacjentów w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii (B, IIa/IIb).</p> <p>Zastosowanie cyklosporyny w monoterapii lub w terapii skojarzonej z prednizonem powoduje wzrost liczby płytek krwi. Objawy niepożądane mogą ograniczyć jej zastosowanie u części chorych (B).</p> <p><u>Leczenie chorych z ITP opornym na leczenie I i II linii</u></p> <p>Agoniści TPO-R (romiplostym oraz eltrombopag) mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub odpornej chorobie niereagującej na inne, liczne metody leczenia (A, Ib).</p> <p>Inne metody stosowane jako ostatnia linia leczenia obejmują wielolekową chemioterapię, Campath-1H i przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. Toksyczność ww. metod leczenia może być duża, a dowody na ich skuteczność są ograniczone.</p> <p><i>W wytycznej nie wskazano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</i></p>
DGHO/ÖGHO/SGH /GPOH/DGTI2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)	<p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie jest ustalony próg liczby płytek krwi, poniżej którego należy rozpocząć leczenie II linii lub powyżej którego nie należy stosować terapii. Taką decyzję należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta (poziom dowodów: 3). • U pacjentów bez lub z minimalnym krwawieniem (WHO 0-I) zaleca się leczenie II linii po niepowodzeniu wcześniejszej terapii linii I. Możliwe jest również zastosowanie strategii „obserwuj i czekaj” (ang. watch-&-wait). Jeśli pacjent zgodzi się na ww. strategię, realizacja jej nie jest niewłaściwa lub uznana za błąd medyczny, nawet jeśli nastąpi obniżenie liczby płytek krwi. Jednak większość pacjentów bez skłonności lub z małą skłonnością do krwawień, z uwagi na ryzyko wystąpienia krwawienia w przyszłości, wybierze terapię II linii.

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie II linii może być oferowane pacjentom z umiarkowanym krwawieniem (WHO II), z powodu indywidualnego obciążenia objawami z powodu krwawienia. Jednak w przypadku tych pacjentów, strategia „obserwuj i czekaj” również nie jest traktowana, jako nieodpowiednia. • Pacjenci z ciężkimi krwawieniami (WHO III,IV) niezależnie od liczby płytek krwi, zawsze wymagają leczenia. W tym przypadku zaleca się hospitalizację. • TPO-RA powinny być zaoferowane pacjentom jako terapia II linii (poziom zaleceń: A, poziom dowodów: 2). • U wszystkich pacjentów z uporczywą lub przewlekłą małopłytkowością i ciężkimi krwawieniami (WHO III, IV), u których nie ma odpowiedzi lub jest ona niewystarczająca na wszelkie inne metody leczenia wskazana jest splenektomia. Nie istnieją przekonujące zalecenia do splenektomii w przypadku pacjentów z przewlekłą, oporną na leczenie ITP, u których nie występuje krwawienie łagodne lub umiarkowane (WHO 0,I,II). Nie należy wykonywać splenektomii przed 12 miesiącem. Pacjent nie powinien poczynać się do poddania się splenektomii z powodów ekonomicznych (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3). <p><u>III linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu III linii może być zastosowany rytuksymab, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami oraz agonistami TPO-RA (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodów:2). • Tradycyjne leczenie ITP lekami zarejestrowanymi (azatiopryna, cyklofosfamid, alkaloidy Vinca) lub off-label (cyklosporyna, danazol, dapson, hydrochlorochina, mykofenolan mofetylu) należy zastosować tylko w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami, agonistami TPO-RA i rytuksymabu (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3). <p>Pacjentom z wieloopornym ITP oferuje się terapię skojarzoną, np. rytuksymab z kortykosteroidami i agonistami TPO-R.</p> <p><i>Poziom zaleceń: A – silna rekomendacja (trzeba), B – rekomendacja „powinno się”, 0 –rekomendacja otwarta „można”, EC (konsensus ekspertów) – nie ma wystarczających danych (jednakże należy wydać zlecenie, które zdaniem większości zaangażowanych ekspertów jest najbliższe dobrej praktyce klinicznej).</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych określono na podstawie Oxford Centre of Evidence-Based Medicine.</i></p>
ASH 2019 (USA)	<p>Aktualizacja wytycznych – ITP (małopłytkowość immunologiczna)</p> <p><u>Zalecenia dotyczące dorosłych z ITP z opornością lub brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel ekspertów sugeruje eltrombopag lub romiplostym (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Panel ekspertów sugeruje splenektomię lub TPO-RA (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Panel ekspertów sugeruje rytuksymab zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). • Panel ekspertów sugeruje TPO-RA zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności) <p><u>W wytycznych wymieniono pozostałe terapie w małopłytkowości immunologicznej u dzieci i dorosłych, jednak odnośnie poniższych terapii nie wydano stosownych rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna • cyklofosfamid • cyklosporyna • danazol • dapson • mykofenolan mofetylu • alkaloidy Vinca. <p>Wytyczne zaznaczają, że nadal trwają badania nad różnymi TPO-RA, w tym nowszych substancji jak awatrombopag zatwierdzony przez FDA.</p> <p><u>Poziom dowodów i stopień rekomendacji</u></p> <p><i>Aby sformułować zalecenia wykorzystano skalę GRADE.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>- <i>silna: dla pacjentów: większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu postępowania, a tylko niewielka część nie; dla klinicystów: większość osób powinna postępować zgodnie z zaleceniami; formalne pomoce decyzyjne prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby pomóc poszczególnym pacjentom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich wartościami i preferencjami; dla decydentów: zalecenie można przyjąć jako strategię w większości sytuacji; przestrzeganie tego zalecenia może służyć jako kryterium jakości lub wskaźnik wydajności; dla badaczy: zalecenie jest poparte wiarygodnymi badaniami lub innymi przekonującymi osądami, które sprawiają, że dodatkowe badania prawdopodobnie nie zmienią zalecenia; czasami silne zalecenie opiera się na niskiej lub bardzo niskiej pewności dowodów, w takich przypadkach dalsze badania mogą dostarczyć ważnych informacji, które zmieniają zalecenia;</i></p> <p>- <i>warunkowe: dla pacjentów: większość osób w tej sytuacji chciałaby sugerowanego sposobu postępowania, ale wielu nie, pomoce decyzyjne mogą być przydatne, pomagając pacjentom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich indywidualnym ryzykiem, wartościami i preferencjami; dla klinicystów: należy pamiętać, że różne wybory będą odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i że należy pomóc każdemu pacjentowi w podjęciu decyzji dotyczącej postępowania zgodnej z wartościami i preferencjami chorego, pomoce decyzyjne mogą być przydatne w pomaganiu osobom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich indywidualnymi zagrożeniami, wartościami i preferencjami; dla decydentów: kształtowanie polityki będzie wymagało obszernej debaty i zaangażowania różnych zainteresowanych</i></p>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>stron; miary wyników dotyczące sugerowanego przebiegu działań powinny koncentrować się na tym, czy odpowiedni proces decyzyjny jest należycie udokumentowany; dla badaczy: to zalecenie zostanie prawdopodobnie wzmocnione (do przyszłych aktualizacji lub adaptacji) dodatkowymi badaniami; ocena warunków i kryteriów (oraz powiązanych osądów, dowodów z badań i dodatkowych rozważań), które określiły warunkowe (a nie stanowcze) zalecenie, pomoże zidentyfikować możliwe luki badawcze.</i></p>
<p>Provan 2019 – Międzynarodowy Panel Ekspertów (Świat)</p>	<p>Zaktualizowany międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • agoniści receptora TPO (romiplostym, awatrombopag, eltrombopag) zapewniają doskonałe odpowiedzi (<60%) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii (stopień rekomendacji A, poziom dowodów: Ib); • rytuksymab (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: IIa), należy również uwzględnić konieczność szczepienia vs HBV (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: IV) • fostamatynib – ewentualna dodatkowa opcja leczenia, • leki immunosupresyjne, w tym mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie nie powiodły się. Danazol i dapson to środki „oszczędzające kortykosteroidy”, które mogą być szczególnie przydatne u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób, u których splenektomia jest przeciwwskazana (stopień rekomendacji B, poziom dowodów IIa / IIb), • Alkaloidy Vinca nie są opcją przewlekłej terapii z powodu toksyczności neurologicznej; • cyklosporyna A (2,5–3 mg / kg / dobę) zwiększa liczbę płytek krwi w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem, u niektórych pacjentów profil działań niepożądanych ogranicza jednak jej stosowanie (stopień rekomendacji B). <p><u>Kolejne linie leczenia:</u> Silne dowody naukowe: eltrombopag, awatrombopag, romiplostym, fostamatynib, rytuksymab. Umiarkowane dowody naukowe: azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu, alkaloidy Vinca.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Splenektomia wiąże się z długotrwałymi remisjami nie wymagającymi leczenia. Zaleca się poczekać od 12 do 24 miesięcy od diagnozy przed wykonaniem splenektomii z powodu szansy na remisję lub stabilizację liczby płytek krwi na poziomie hemostatycznym (stopień rekomendacji: C).</p> <p><u>Leczenie dorosłych pacjentów po kilku terapiach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana TPO-RA; • Usunięcie dodatkowej śledziny (ang. accessory splenectomy) (poziom dowodów IIb); • Terapia skojarzona np. azatiopryna + MMF + cyklosporyna (poziom dowodów III); • Alemtuzumab + rytuksymab (poziom dowodów III); • HSCT; • Badania kliniczne. <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p><i>Ia - Dowody uzyskane z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych.</i> <i>Ib - Dowody uzyskane z przynajmniej jednego randomizowanego badania klinicznego.</i> <i>IIa - Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego kontrolowanego badania bez randomizacji.</i> <i>IIb - Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego.</i> <i>III - Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania skorelowane i studia przypadków.</i> <i>IV - Dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> <p><i>A - Wymaga co najmniej jednego randomizowanego, badania klinicznego stanowiącego część piśmiennictwa o ogólnie dobrej jakości i spójności, odnoszących się do określonych zaleceń.</i> <i>B - Wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale nierandomizowanych badań klinicznych odnoszących się do danych zaleceń.</i> <i>C - Wymaga dowodów uzyskanych z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów. Wskazuje na brak badań klinicznych o dobrej jakości, które można by bezpośrednio zastosować.</i></p>

Skróty: ITP: pierwotna małopłytkowość immunologiczna; GKS: glikokortykosteroidy; MMF: mykofenolan mofetylu; HSCT: przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); IVIg: immunoglobulina podawana dożylnie; IVIg anti-D: immunoglobulina anti-D podawana dożylnie; TPO-RA: agoniści receptora trombopoetyny;

Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny w leczeniu pacjentów w II lub kolejnej linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

W odnalezionych wytycznych leki z grupy TPO-RA zalecane są z najwyższą siłą u pacjentów z opornością lub brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy. Wyjątkiem są wytyczne ASH 2019, gdzie panel ekspertów sugeruje splenektomię lub TPO-RA u pacjentów z opornością lub brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy (pośrednio można wnioskować, iż panel ekspertów w pierwszej kolejności zaleca stosowania TPO-RA, ponieważ zaleca stosowanie rytuksymab zamiast splenektomii oraz TPO-RA zamiast rytuksymabu).

W przedstawionych wytycznych nie odnaleziono treści informujących o wyższości któregoś z TPO-RA. Międzynarodowy Panel Ekspertów Provan 2019 w przypadku braku odpowiedzi lub jej zatracenia na jeden z TPO-RA rekomenduje m.in zmianę leczenia na alternatywny lek z grupy TPO-RA.

Dodatkowo odnalezione wytyczne we wnioskowanym wskazaniu wymieniają możliwość stosowania: rytuksymabu, fostamatynibu, leków immunosupresyjnych (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna), danazolu i dapsonu, cyklosporyny w monoterapii lub skojarzeniu z glikokortykosteroidami, metyloprednizolon lub immunoglobuliny w dużych dawkach, alkaloidy Vinca oraz wskazująca możliwość wykonania zabiegu splenektomii.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od dwóch ekspertów klinicznych, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, u pacjentów objętych wskazaniem wnioskowanym refundowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach refundacji aptecznej (katalog A):
 - Glikokortykosteroidy: deksametazon (Dexametasone Krka, Dexamethasone KRKA, Pabi-Dexamethason), metyloprednizolon (Medrol, Metypred, Solu-Medrol), prednizon (Encorton), prednizolon (Encortolon, Predasol), triamcynolon (Polcortolon), we wskazaniu „idiopatyczna/ samoistna plamica małopłytkowa u dorosłych”.
 - Leki immunomodulujące: azatiopryna (Azathioprine VIS, Imuran) we wskazaniu „przewlekła oporna samoistna plamica małopłytkowa”, cyklofosfamid (Endoxan) we wskazaniu pozarejestacyjnym „małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami”, cyklosporyna (Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral) we wskazaniu pozarejestacyjnym „małopłytkowość oporna na leczenie”.
 - Antygonadotropiny: danazol (Danazol Polfarmex) we wskazaniu pozarejestacyjnym „małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie”.
- W ramach programu lekowego (katalog B):
 - Agoniści receptora trombopoetyny: w programie lekowym B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii dostępna jest terapia eltrombopagiem (Revolade) w postaci tabletek powlekanych do podania doustnego, natomiast w przypadku pacjentów z nieskuteczną splenektomią dostępne są terapie wymienionym wyżej eltrombopagiem (Revolade) lub romiplostymem (Nplate) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do podania podskórnego. Dodatkowe kryteria kwalifikacji do leczenia powyższymi terapiami są takie same, tj:
 - wiek ≥ 18 lat;
 - rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);
 - niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Należy podkreślić, że do ww. programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani także pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy po osiągnięciu pełnoletności powinni kontynuować terapię eltrombopagiem lub romiplostymem, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego, Warunkiem włączenia pacjentów do ww. programu jest niespełnianie kryteriów wyłączenia z programu, które zostały wymienione poniżej:

- 1) nadwrażliwość na:
 - a) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą – dotyczy leczenia eltrombopagiem
 - b) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *Escherichia coli* – dotyczy leczenia romiplostymem;

- 2) zaburzenia czynności wątroby:
 - wynik w skali Child-Pugh ≥ 5 – dotyczy leczenia eltrombopagiem,
 - wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 – dotyczy leczenia romiplostymem;
- 3) istotne zwiększenie się aktywności AlAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:
 - a) będzie narastać, albo
 - b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, albo
 - c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo
 - d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby,
 - dotyczy wyłącznie leczenia eltrombopagiem;
- 4) ciąża;
- 5) karmienie piersią;
- 6) brak odpowiedzi na leczenie:
 - eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary) lub
 - romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.
- W ramach chemioterapii (katalog C):
 - Alkaloid o działaniu cytotoksycznym: winkrystyna (Vincristine Teva) we wskazaniu ICD-10 D69.3 „samoistna plamica małopłytkowa”.

Dodatkowo, opcją terapeutyczną finansowaną w ramach Ratunkowego Dostępu Do Technologii Lekowych (RDTL) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD10: D.69.3) jest rytuksymab (MabThera). Należy jednak podkreślić, że finansowanie leku w ramach RDTL nie jest standardowym sposobem refundacji.

Dodatkowo u pacjentów bez przeciwwskazań do splenektomii istnieje możliwość wykonania zabiegu splenektomii w ramach grupy JGP „G42 Zabiegi śledziony”.

Szczegóły znajdują się w rozdziale 15. „Załączniki” niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Terapia standardowa ITP (SOC, ang. standard of care)</p>	<p>„Komparatorem dla ROM w przedmiotowej analizie, będzie natomiast terapia standardowa (SOC, ang. <i>standard of care</i>) prowadzona klasycznymi lekami wskazywanymi również w wytycznych (przy zastrzeżeniu dużo niższej jakości dowodów). Są to leki, które ogólnie są dostępne dla polskich pacjentów (różny mechanizm dostępności w zależności od konkretnej terapii) i są refundowane w Polsce. Należą do nich leki immunosupresyjne oraz innego rodzaju terapie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab; • Inne terapie: danazol, winkrystyna, dapson. <p>Co istotne powyższe leki są obecnie stosowane powszechnie w II i kolejnych liniach leczenia, ponieważ pacjenci z ITP, którzy wymagają leczenia, po niepowodzeniu terapii GKS nie mogą zostać włączeni, tak jak wskazują wytyczne, do terapii TPO-RA (ze względu na ograniczenie ich refundacji jedynie do pacjentów po splenektomii). Mając na uwadze niepewność efektu, powikłania po splenektomii, świadomość konsekwencji jakie niesie ze sobą zabieg oraz pojawiające się w przebiegu ITP spontaniczne remisje choroby, w praktyce zabieg ten jest maksymalnie odraczany w czasie.</p> <p>W populacji docelowej w Polsce objęte refundacją są również podawane dożylnie wysokie dawki GKS oraz immunoglobuliny, przy czym żadna z tych opcji nie stanowi postępowania standardowego, lecz pełni rolę leczenia doraźnego (ratunkowego), stąd nie zostały one ujęte jako element składowy komparatora (SOC), przedstawiony powyżej.</p> <p>Wśród opcji terapii ITP wymienia się także leczenie radykalne – splenektomię, tj. nieodwracalny zabieg usunięcia śledziony, jednak ze względu na dość rzadkie stosowane i liczne opisane wcześniej ograniczenia, nie stanowi ono komparatora dla farmakoterapii ROM. Splenektomia to metoda leczenia związana z szeregiem przeciwwskazań, a także ryzykiem wystąpienia powikłań i trwałych ograniczeń dla pacjenta. Stąd SPL nie jest opcją pierwszego wyboru w ramach postępowania terapeutycznego w ITP, obecnie stanowiąc leczenie ostatniej szansy, rozważane, gdy dostępne leczenie farmakologiczne okazuje się nieskuteczne.</p> <p>Warto również zwrócić uwagę, że pojawianie się kolejnych opcji farmakologicznych (i to pomimo braku refundacji TPO-RA w populacji docelowej) oraz coraz większa świadomość konsekwencji jakie niesie ze sobą splenektomia, przyczyniają się do systematycznego spadku liczby wykonanych zabiegów. W latach 2007-2019 liczba pacjentów poddawanych leczeniu radykalnemu uległa 4-krotnemu zmniejszeniu, do około 40–50 zabiegów rocznie, co w kontekście ogólnej liczby pacjentów z ITP stanowi niewielki odsetek, a zatem jest tym bardziej widoczne, że ten rodzaj terapii jest stosowany w ostateczności również w Polsce.</p> <p>Co więcej, z powodu pojawiających się w przebiegu ITP spontanicznych remisji, ten zabieg nie powinien być przeprowadzany wśród chorych z ITP trwającą od kilku-kilkunastu miesięcy (nawet do 3 lat).”</p>	<p>Wybór zasadny (technologia medyczna zalecana w wytycznych klinicznych oraz finansowana w Polsce ze środków publicznych)</p> <p>Jednakże należy mieć na względzie komentarz umieszczony pod tabelą.</p>
<p>eltrombopag (u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii)</p>	<p>Po złożeniu wniosku, od 1 listopada 2021 roku produkt leczniczy Revolade® (eltrombopag) został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.97 w populacji chorych z zachowaną śledzioną i niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, u których obecne są przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anesteziologa w ośrodku prowadzącym leczenie. Populacja ta jedynie częściowo pokrywa się z populacją objętą wnioskiem o refundację romiplostymu. Na podstawie danych literaturowych szacuje się, że wśród pacjentów z populacji docelowej dla romiplostymu niecałe 14% chorych może mieć medyczne przeciwwskazania do przeprowadzenia zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii), których obecność umożliwia zastosowanie eltrombopagu w ramach refundacji [1, 2]. Niemniej jednak przychylając się do prośby zawartej w powyższej uwadze zdecydowano o przygotowaniu analizy dodatkowej, w ramach której przeprowadzono porównanie romiplostymu z eltrombopagiem.</p>	<p>Wybór zasadny (technologia medyczna zalecana w wytycznych klinicznych oraz finansowana w Polsce ze środków publicznych)</p>

Komentarz analityków Agencji odnośnie zabiegu splenektomii

W ramach pisma ws. minimalnych wymagań Agencja wezwała Wnioskodawcę do uwzględnienia jako komparatora w analizach dodatkowo zabiegu splenektomii, powołując się na wytyczne kliniczne oraz finansowanie tej procedury w ramach świadczenia „G42 Zabiegi śledziony” (Kod produktu: 5.51.01.00070421¹¹). W AWA OT.4331.21.2019 przedstawiono informację, że w latach 2016-2018 liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: D69.3 (samoistna plamica

¹¹ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/obwieszczenie-prezesa-nfz.7402.html> [dostęp: 05.05.2022 r.]

małopłytkowa), którzy mieli przeprowadzony zabieg splenektomii (ICD-9: 41.5) wyniosą odpowiednio 39, 47 i 51 pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi ASH z 2019 roku splenektomia jest rekomendowana u dorosłych pacjentów z ITP trwającą ≥ 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.

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.

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.

Biorąc powyższe pod uwagę, splenektomia stanowi wymienianą w wytycznych praktyki klinicznej refundowaną technologię opcjonalną, w szczególności dla pacjentów, u których minął co najmniej 1 rok od rozpoznania choroby, zwłaszcza po niepowodzeniu dotychczasowej farmakoterapii i nie mają przeciwwskazań do wykonania splenektomii.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wskazuje, że obecnie splenektomia jest kazuistycznie stosowana oraz wskazuje na jej niekorzystny profil bezpieczeństwa, czy niemożność przewidzenia jej skuteczności, co stanowi jedne z przyczyn bardzo rzadkiego przeprowadzania zabiegu usunięcia śledziony u osób z ITP. Wnioskodawca podkreśla, iż nie można tak odmiennych interwencji jak farmakoterapia i splenektomia, stosowanych na różnych etapach choroby i z odmiennych wskazań, traktować jako opcji alternatywnych i tym samym nie uwzględniono jako komparatora zabiegu splenektomii.

Formalnie należy wskazać, że nie przedstawiono dowodów wykazujących wyższość w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analogów TPO-R w tym romiplostymu, nad zabiegiem splenektomii w omawianej populacji pacjentów z pierwotną ITP.

W wytycznych Provan 2019 przedstawiono dane odnośnie skuteczności splenektomii pochodzące z badań niższej jakości (badania retrospektywne):

W badaniach nad splenektomią u pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową odnotowano początkowe wskaźniki odpowiedzi sięgające 90%, ale dane te mogą być przeszacowane przez spontaniczną remisję. Odpowiedź utrzymywała się przez 10 lat u 78% pacjentów, odnotowano również 20-letnie przeżycie bez nawrotu choroby wynoszące 67%. Jednak do 19% pacjentów nie ma formalnej odpowiedzi na splenektomię; niemniej jednak niektórzy osiągają hemostatyczną liczbę płytek krwi (poziom dowodów IIb).

W dwóch badaniach porównywano splenektomię z rytuksymabem. W jednym z nich nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku odpowiedzi po splenektomii w porównaniu z rytuksymabem u pacjentów opornych na kortykosteroidy; w drugim badaniu raportowano istotnie wyższy odsetek odpowiedzi i całkowitej odpowiedzi po 3 i 12 miesiącach po splenektomii w porównaniu z rytuksymabem u pacjentów z przetrwałym/przewlekłym ITP (poziom dowodów IIb).

Biorąc powyższe pod uwagę, w szczególności zapisy wytycznych klinicznych oraz fakt, iż u pewnego odsetka pacjentów z pierwotną ITP splenektomia jest wykonywana w Polsce, brak jej uwzględnienia jako komparatora należy uznać za pewne ograniczenie analiz Wnioskodawcy.

Należy mieć na uwadze niską jakość dostępnych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa splenektomii (badania retrospektywne – na podstawie Provan 2019), które uniemożliwiają dokonanie wiarygodnego porównania splenektomii z romiplostymem, u pacjentów u których minął co najmniej 1 rok od rozpoznania choroby i nie mają przeciwwskazań do wykonania splenektomii. Wnioskodawca w ramach analiz przedstawił najlepsze dane dot. efektywności romiplostymu we wnioskowanej populacji.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Nplate (romiplostym, ROM), agonisty receptora trombopoetyny (TPO-RA), stosowanego u dorosłych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP): <ul style="list-style-type: none"> z przebyłą przynajmniej jedną terapią ITP; nie poddani zabiegowi usunięcia śledziony (splenektomii). 	Pacjenci z wtórną ITP.	W AKL Wnioskodawcy wskazano, że w pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej. Kryteria włączenia spełniały badania „w których 100% pacjentów nie zostało poddanych SPL, lub w których przedstawiono wyniki dla podgrupy niebędącej po zabiegu SPL.
Interwencja	Romiplostym (Nplate®, ROM) stosowany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, zgodnie z zapisami ChPL.	Brak kryteriów wykluczenia.	W AKL Wnioskodawcy dopuszczano odstępstwa od podanego w CHPL schematu dawkowania (większa dawka początkowa lub maksymalna). W ramach analizy dodatkowej kwalifikowano randomizowane badania kliniczne dla porównań ROM vs SOC oraz ELT vs SOC umożliwiające przeprowadzenie porównania ROM z ELT.
Komparator	Terapia standardowa (SOC, ang. standard of care).	Brak kryteriów wykluczenia.	Szczegółowa dyskusję dot. uwzględnionych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (przejściowa oraz trwała), Remisja choroby, Krwawienia, Niepowodzenie terapii, Konieczność przeprowadzenia splenektomii, Zgony, Bezpieczeństwo terapii, Jakość życia pacjentów. 	Brak kryteriów wykluczenia.	W wytycznych Provan 2019 wskazano, że cele leczenia powinny być zindywidualizowane do pacjenta, należą do nich: <ul style="list-style-type: none"> zapobieganie epizodom ciężkich krwawień; utrzymywanie docelowego poziomu płytek krwi na poziomie $20-30 \times 10^9/l$ przynajmniej u pacjentów z objawami (ponieważ ryzyko poważnego krwawienia wzrasta poniżej tego poziomu); leczenie powinno przebiegać z minimalną toksycznością; optymalizacja jakości życia związaną ze zdrowiem (HRQoL).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją* i bez randomizacji oraz ich przedłużenia; Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej); Przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków; Prace pogładowe; Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. 	W AKL Wnioskodawcy wskazano, że w przypadku badań obserwacyjnych do analizy włączano badania przeprowadzone na ≥ 10 pacjentach.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; • Raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w formie pełnotekstowej). 	Brak kryteriów wykluczenia.	Bez uwag.

*W ramach przeprowadzonego porównania ELT vs ROM włączano tylko badania kliniczne z randomizacją

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych w ramach porównania z SOC przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień naukowych, doniesień z konferencji naukowych oraz rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register). Dodatkowo przeszukano również: strony internetowe towarzystw i organizacji z obszaru hematologii, strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 4 października 2021 r.

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych w ramach porównania z ELT przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Wyszukiwanie oparto o przeprowadzony powyżej przegląd dla porównania z SOC oraz analizę kliniczną przedstawioną w ramach w ramach analiz HTA do wniosku refundacyjnego dla leku eltrombopagu (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii z 2018 r.¹². Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 20 kwietnia 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby, a w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka lub w drodze konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 05.04.2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne Kuter 2008a i Kuter 2010, w których porównano stosowanie romiplostymu (ROM) z terapią standardową (SOC) oraz 1 badanie jednoramienne Kuter 2013, będące przedłużeniem badań klinicznych. Włączono również 2 nierandomizowane badania kliniczne Janssens 2015 oraz Newland 2016. Ponadto na potrzeby porównania pośredniego włączono badanie RAISE opisane w publikacji Cheng 2011, w których przedstawiono wyniki porównania ELT vs PLC.

¹²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/081/AW/081_AW_2_OT.4331.17.2019_Revolade_AK_Revolade_ITP_2019.06.19.pdf [dostęp: 31.05.2022]

Do analizy Wnioskodawcy włączono 5 badań efektywności rzeczywistej oraz 7 przeglądów systematycznych obejmujących ocenę stosowania romiplostymu w populacji docelowej.

Dodatkowo w niniejszej AWA przedstawiono wyniki badania Shirasugi 2011 randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z placebo u japońskich pacjentów z ITP (główne badanie na podstawie EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne leku Nplate do dorosłych pacjentów, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia niezależnie od statusu splenektomii¹³).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kuter 2008a NCT00102336 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc</p>	<p>Typ badania: 2 równoległe, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy z podwójnie zaślepioną próbą. Liczba ośrodków: 35 ośrodków w USA i Europie. Randomizacja: pacjenci przydzielani losowo (2:1) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Sekwencja losowej alokacji wygenerowana przez Amgen Inc metodą blokową. Zaślepienie: zastosowano podwójne zaślepienie. Interwencja: ROM (+/-) SOC ROM wstrzykiwany podskórnie raz w tygodniu. Dawka początkowa ROM wynosiła 1 µg/kg. W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi (od 50×10⁹/l do 200×10⁹/l) dawki zwiększano zgodnie z następującym algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 µg/kg co tydzień jeśli liczba wynosiła 10×10⁹/l lub mniej; • 2 µg/kg co 2 tygodnie jeśli liczba wynosiła od 11×10⁹/l do 50×10⁹/l. <p>Gdy liczba płytek krwi osiągała więcej niż 50×10⁹/l stosowano algorytm podtrzymujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki o 1 µg/kg co tydzień jeśli liczba wynosiła 10×10⁹/l lub mniej; • zwiększenie dawki o 1 µg/kg po 2 tygodniach jeśli liczba wynosiła od 11×10⁹/l do 50×10⁹/l; • zmniejszenie dawki o 1 µg/kg po kolejnych 2 tygodniach przy liczbie od 201×10⁹/l do 400×10⁹/l; • wstrzymanie jeśli liczba wynosiła więcej niż 400×10⁹/l, a kolejne dawki zmniejszane o 1 µg/kg podawane po osiągnięciu liczby mniejszej niż 200×10⁹/l. <p>Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 15 µg/kg. SOC obejmowała leczenie kortykosteroidami, azatiopryną lub danazolem w stałej dawce oraz schemacie przyjmowania. Redukcja SOC dozwolona była wyłącznie w ciągu pierwszych 12 tygodni, gdy liczba płytek przekraczała 100×10⁹/l.</p>	<p>Równoległe do badania Kuter 2008a przeprowadzono badanie Kuter 2008b. Projekty badań były identyczne z wyjątkiem statusu splenektomii wśród włączanych pacjentów. Do badania Kuter 2008a włączono pacjentów z zachowaną śledzioną, natomiast do badania Kuter 2008b włączono pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Z wyjątkiem splenektomii kryteria kwalifikacji do obu badań były jednakowe.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 lat; • diagnoza ITP, liczba płytek krwi <30 tys./mm³ (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała 35 tys./mm³); • ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP; • stężenie kreatyniny ≤176,8 µmol/l, bilirubiny ≤1,5x górnej granicy normy oraz hemoglobiny ≥90 g/l; • u pacjentów w wieku >60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP; • dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, azatiopryna, danazol), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków; • ukończenie innych terapii ITP (IVIg, IV anty-D – w okresie 2 tyg., środki a kilujące – 8 tyg., rytuksymab – 14 tyg., inne leki – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania). <p>Dopuszczono równoczesne stosowanie SOC (kortykosteroidy, azatiopryna, danazol) w stałej dawce oraz schemacie.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trwała odpowiedź płytkowa, zdefiniowana jako liczba płytek ≥50 × 10⁹/l w ciągu 6 lub więcej z ostatnich 8 tygodni leczenia. <p>Pacjenci, którzy otrzymywali leki ratunkowe w dowolnym momencie trwania badania, nie mogli zostać uznani za pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie. Przejęciową odpowiedzią płytkową zdefiniowano jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥50 tys./mm³, utrzymujące się przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia, bez trwałej odpowiedzi. Ogólną odpowiedzią na leczenie definiowano jako uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej.</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość ogólnej odpowiedzi płytkowej; • liczba tygodniowych odpowiedzi płytkowych; • odsetek pacjentów leczonych terapią ratunkową; • częstość trwałej odpowiedzi płytkowej przy stabilnej dawce (dawka utrzymywana w granicach 1 µg/kg w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia); • zmiany w terapii współistniejącej ITP. <p>Bezpieczeństwo. Analizowano również próbki krwi pod kątem obecności trombopoetyny i przeciwciał przeciwko romiplostymowi.</p>

¹³ EPAR 2015: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nplate-epar-assessment-report-variation_en.pdf
[dostęp: 31.05.2022 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>O stosowaniu SOC lub leków ratunkowych decydował badacz.</p> <p>Komparator: PLC (+/-) SOC</p> <p>Placebo wstrzykiwane podskórnie raz w tygodniu. Placebo dostarczane było w identycznych jak badana interwencja fio kach zawierających liofilizowany proszek o takim samym składzie z pominięciem zawartości substancji czynnej ROM.</p> <p>Okres obserwacji: czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie. Zakończenie badania następowało w 36 tygodniu lub po osiągnięciu liczby płytek krwi poniżej $50 \times 10^9/l$.</p> <p>Badania przeprowadzono w okresie od 1 marca 2005 r. do 31 grudnia 2006 r.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i>.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzony zabieg splenektomii (dotyczy badania Kuter 2008a – pacjentów z zachowaną śledzioną); • choroba nowotworowa lub zaburzenia komórek macierzystych szp ku kostnego w wywiadzie; • udokumentowane rozpoznanie zakrzepicy tętniczej, zakrzepica żylna w wywiadzie, niestabilna lub niekontrolowana choroba lub stan mający wpływ na czynność serca; • obecność ≥ 3 z następujących czynników predysponujących do wystąpienia zdarzeń zakrzepowo zatorowych: cukrzyca, palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, terapia estrogenowa, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, leczenie nadciśnienia; • pozytywny wynik testu HIV lub HCV; • stosowanie terapii ITP, innej niż GKS, azatiopryna lub danazol w stałych dawkach; • przyjmowanie jakiegokolwiek leku lub stosowanie technologii medycznej niezatwierdzonej przez FDA w jakimkolwiek wskazaniu w okresie krótszym niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; • poważna operacja w okresie krótszym niż 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; • ciąża lub karmienie piersią; • brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji; • znana nadwrażliwość na rekombinowany produkt pochodzący z E.coli <p>Do badania Kuter 2008a, w którym udział wzięli pacjenci bez wykonanej splenektomii włączono 62 osoby, z czego 41 przyjmowało ROM, a 21 PLC.</p>	
<p>Kuter 2010 NCT00415532 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc</p>	<p>Typ badania: otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy.</p> <p>Randomizacja: blokowa (2:1) ze stratyfikacją ze względu na rejon geograficzny (Ameryka Północna, Unia Europejska, Australia) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.</p> <p>Zaślepienie: brak, badanie otwarte.</p> <p>Interwencja: ROM (+/-) SOC</p> <p>ROM wstrzykiwany podskórnie raz w tygodniu.</p> <p>Dawka początkowa ROM wynosiła 3 $\mu g/kg$.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • diagnoza ITP, liczba płytek krwi $< 50 \text{ tys.}/\text{mm}^3$; • ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP; • u pacjentów w wieku > 60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzony zabieg SPL; • aktywna choroba nowotworowa; 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii, definiowanym jako liczba płytek krwi $\leq 20 \text{ tys.}/\text{mm}^3$ przez 4 następujące po sobie tygodnie leczenia stałą maksymalną dawką ROM (10 $\mu g/kg$) lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> dawka była zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <30 tys./mm³; dawka była dostosowywana (zwiększana lub zmniejszana) o 1 µg/kg mc. według uznania badacza, nie częściej niż co 2 tyg., jeżeli liczba płytek krwi wynosiła 30–450 tys./mm³; dawka była wstrzymywana, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła >450 tys./mm³, a następnie była redukowana o 1 µg/kg mc. i podawana, gdy liczba płytek krwi wynosiła <200 tys./mm³; dawka była wstrzymywana, gdy wynosiła 1 µg/kg mc. i wymagane było zmniejszenie dawki, a następnie wznowiono terapię, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła ≤50 tys./mm³; leczenie było zaprzestawane, gdy liczba płytek krwi wynosiła ≤20 tys./mm³ przez 4 następujące po sobie tygodnie, podczas gdy pacjent otrzymywał stałą dawkę 10 µg/kg mc. <p>Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 10 µg/kg mc.</p> <p>SOC obejmowała wybór terapii przez badacza na podstawie praktyki klinicznej lub wytycznych terapeutycznych (z wykluczeniem TPO-RA) oraz dopuszczalne stosowanie krótkotrwałych terapii ratunkowych (przez nie dłużej niż 30 następujących po sobie dni).</p> <p>Komparator: SOC Opis SOC zgodny z powyższym.</p> <p>Okres obserwacji: czas trwania leczenia wynosił 52 tygodnie. Po zakończeniu okresu leczenia pacjenci, którzy nie przystąpili do innego badania z zastosowaniem romiplostymu rozpoczynali 6 miesięczny okres monitorowania bezpieczeństwa. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> choroba nowotworowa lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego w wywiadzie; terapia z użyciem TPO-RA w przeszłości; uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem badania; ciąża lub karmienie piersią; brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji; znana nadwrażliwość na rekombinowany produkt pochodzący z <i>E. coli</i>. <p>Liczebność grupy ROM (+/-) SOC wynosiła 157 pacjentów, a grupy SOC 77 pacjentów.</p>	<p>z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub krwawienia;</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których przeprowadzono SPL. <p>Biorąc pod uwagę długość okresu leczenia założono, że niektórzy pacjenci mogą zaprzestać udziału w badaniu, w związku z czym w analizach dotyczących pierwszorzędowych punktów końcowych pacjent, który otrzymał jakiegokolwiek leczenie w ramach badania, a następnie został utracony z badania był liczony jako pacjent, u którego wystąpiło zarówno niepowodzenie terapii, jak i SPL.</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥50 tys./mm³ na każdej zaplanowanej wizycie, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi po zaprzestaniu przypisanego w randomizacji leczenia lub w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej; czas do przeprowadzenia SPL; częstość występowania BRES definiowanych jako obecność możliwego do zidentyfikowania zdarzenia związanego z krwawieniem (dowolnego stopnia ciężkości) i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIG, IV anty-D, GKS, transfuzja płytek krwi); odsetek pacjentów stosujących terapię standardową (SOC); bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem); jakość życia.
<p>Kuter 2013 NCT00116688 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc</p>	<p>Typ badania: nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie typu extension.</p> <p>Interwencja: ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów stosujących ROM w poprzednim badaniu – kontynuacja ustalonej dawki; u pacjentów nie stosujących ROM w poprzednim badaniu (pacjenci z grupy kontrolnej) lub jeśli od ostatniej dawki ROM minęły >24 tyg. – dawka początkowa 1 µg/kg mc., maksymalna dopuszczalna dawka 10 µg/kg mc. 	<p>Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniach klinicznych III fazy Kuter 2008a, Kuter 2008b, Kuter 2010 oraz w badaniach klinicznych wcześniejszych faz, mających na celu ustalenie dawki ROM. Włączono 4 kohorty chorych, zdefiniowane na podstawie różnic w protokołach do badań, w których wcześniej uczestniczyli (wielkość dawki początkowej oraz poziom płytek</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥50 tys./mm³ w dowolnym czasie badania, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej; odsetek czasu trwania badania, w którym utrzymywała się odpowiedź na leczenie;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi (początkowo ustalonej na 50-250 tys./mm³, następnie zmienionej na 50–200 tys./mm³), dawki mogły być zmieniane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których dawka wynosiła >10 µg/kg mc. przed rozpoczęciem badania mogli pozostać na takiej dawce leku; pacjenci, u których zmniejszono dawkę leku, nie mogli jej ponownie zwiększyć dopóki dawka nie spadła <10 µg/kg mc.; pacjenci, u których dawka była taka sama przez ≥3 tyg., a liczba płytek krwi mieściła się w docelowym zakresie, mogli samodzielnie podawać ROM i powracać do ośrodka badawczego co 4 tyg. w celu obserwacji; pacjenci, u których dawka wynosiła ≥10 µg/kg mc. i których liczba płytek krwi wynosiła <20 tys./mm³ przez 4 następujące po sobie tygodnie byli uznawani jako pacjenci z niepowodzeniem terapii i terapia była u nich zaprzestawana (chyba, że w ocenie badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne z leczenia, a sponsor pozwolił na kontynuowanie terapii). <p>Okres obserwacji: 5 lat.</p>	<p>krwi wymagany przed rozpoczęciem badania).</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; diagnoza ITP; ukończenie udziału w jednym z badań klinicznych przeprowadzonych dla ROM w terapii ITP niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał ROM czy leczenie z grupy kontrolnej; wcześniejsza terapia rytuksymabem była dozwolona. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba nowotworowa lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego zidentyfikowane po włączeniu do poprzedniego badania; użycie leków alkilujących <4 tyg. przed rozpoczęciem badania; udział w badaniu innego leku <4 tyg. przed rozpoczęciem badania. <p>Liczebność włączonej populacji to 292 pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów stosujących SOC oraz odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowych; bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem).
<p>Janssens 2015 NCT00508820 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc., Amgen (Europe) GmbH</p>	<p>Typ badania: nierandomizowane, wielośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne III fazy.</p> <p>Interwencja: ROM podawany raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dawka początkowa 3 µg/kg mc. wg pierwotnego protokołu (41% pacjentów); dawka początkowa 1 µg/kg mc. wg zaktualizowanego protokołu (59% pacjentów); maksymalna dopuszczalna dawka 10 µg/kg mc. <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane w zależności od liczby płytek krwi zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba płytek krwi ≤20 tys./mm³ – uznanie braku odpowiedzi na leczenie i zaprzestanie terapii, jeśli pacjent otrzymywał dawkę 10 µg/kg mc. przez 4 następujące po sobie tygodnie (chyba, że badacz uznał, że pacjent odnosi korzyść kliniczną, a sponsor wyraził zgodę na kontynuację terapii); liczba płytek krwi <50 tys./mm³ – dawka zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień, maksymalnie do 10 µg/kg mc.; liczba płytek krwi >200 tys./mm³ – dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. po 2 następujących po sobie tygodniach z liczbą płytek krwi >200 tys./mm³; liczba płytek krwi >400 tys./mm³ – wstrzymanie następnej zaplanowanej dawki, a następnie dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. w następnym zaplanowanym czasie podania dawki, gdy liczba płytek krwi była 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; diagnoza ITP zgodna z wytycznymi ASH 1996; ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP (pierwotny protokół zakładał konieczność ukończenia ≥3 wcześniejszych terapii, kolejne poprawki do protokołu pozwoliły włączać chorych z ≥1 wcześniejszą terapią); niska liczba płytek krwi (pierwotny protokół zakładał liczbę płytek krwi ≤10 tys./mm³, kolejne poprawki do protokołu pozwoliły włączać chorych z liczbą płytek krwi ≤20–30 tys./mm³) lub występowanie krwawień (niezależnie od liczby płytek krwi) nie kontrolowanych konwencjonalnym leczeniem. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwór hematologiczny, nowotwór mieloproliferacyjny, zespół mielodysplastyczny lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego w wywiadzie; udział w badaniu dotyczącym stosowania pegylowanego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu i rozwoju megakariocytów, rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny lub odpowiadającego 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo terapii (częstość występowania działań niepożądanych, w tym klinicznie istotnych zmian w wartościach laboratoryjnych i tworzeniu przeciwciał). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, definiowana jako: uzyskanie liczby płytek krwi ≥50 tys./mm³ oraz co najmniej 2-krotny wzrost liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych lub wzrost liczby płytek krwi o ≥20 tys./mm³ względem wartości wyjściowych (wobec braku kryteriów odpowiedzi na leczenie w trakcie opracowywania protokołu za odpowiedź na leczenie uznawano wzrost liczby płytek krwi o ≥20 tys./mm³); czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie; odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><200 tys./mm³; jeśli liczba płytek krwi >400 tys./mm³ była spowodowana podaniem terapii ratunkowej, dawka mogła być utrzymana na tym samym poziomie co dawka podawana przed osiągnięciem liczby płytek krwi >400 tys./mm³.</p> <p>U pacjentów, którzy przez badacza zostali uznani za chorych z docelową liczbą płytek krwi bez konieczności stosowania cotygodniowego ROM, dopuszczalne było zaprzestanie terapii do czasu, gdy liczba płytek krwi spadła <50 tys./mm³. Następnie ponownie rozpoczynano podawanie ROM w tej samej dawce co poprzednio.</p> <p>Okres obserwacji: brak danych (minimalny okres to 201 tyg., w badaniu podano także informację o liczbie zgonów w okresie 4 tyg. po zakończeniu badania).</p>	<p>produktu zwiększającego liczbę płytek krwi;</p> <ul style="list-style-type: none"> znana nadwrażliwość na rekombinowany produkt pochodzący z <i>E. coli</i>; przyjmowanie jakiegokolwiek niezatwierdzonego leku lub stosowanie technologii medycznej w okresie krótszym niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji; ciąża lub karmienie piersią; obawy badacza odnośnie do przestrzegania przez pacjenta procedur protokołu. <p>Liczebność włączonej populacji to 407 pacjentów.</p>	
<p>Newland 2016 NCT01143038 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>Typ badania: nierandomizowane, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy.</p> <p>Interwencja: ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, dawka początkowa 1 µg/kg mc., brak danych o maksymalnej dopuszczalnej dawce. W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane w zależności od liczby płytek krwi zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba płytek krwi <50 tys./mm³ – dawka zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień; liczba płytek krwi 50–200 tys./mm³ – dawka pozostawała na tym samym poziomie; jeśli liczba płytek krwi wynosiła ≥50 tys./mm³ dozwolone było zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia SOC; liczba płytek krwi od >200 tys./mm³ do <400 tys./mm³ – dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. po 2 następujących po sobie tygodniach z liczbą płytek krwi na tym poziomie; jeśli aktualna dawka wynosiła 1 µg/kg mc. i wymagane było zmniejszenie dawki, leczenie zostawało wstrzymane do czasu, gdy liczba płytek krwi spadła do <50 tys./mm³, a następnie wznawiane od dawki 1 µg/kg mc.; w przypadku pacjentów samodzielnie podających lek, gdy liczba płytek krwi wynosiła >200 tys./mm³ zalecane było w kolejnym tygodniu powrót do ośrodka badawczego w celu powtórnej oceny liczby płytek krwi i ustalenia dalszego postępowania; liczba płytek krwi >400 tys./mm³ – wstrzymanie dawki, a następnie dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. w następnym zaplanowanym czasie podania dawki, gdy liczba płytek krwi była <200 tys./mm³; jeśli liczba płytek krwi ≥400 tys./mm³ była spowodowana podaniem terapii ratunkowej o tym czy zmniejszać dawkę o 1 µg/kg mc. decydował badacz. <p>Pod koniec 12 miesięcznego okresu leczenia u pacjentów z liczbą płytek krwi ≥50 tys./mm³ rozpoczynano okres zmniejszania dawki co 2 tyg. przez okres</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; diagnoza ITP zgodna z wytycznymi ASH 1996 w ciągu 6 mies. od włączenia do badania; liczba płytek krwi ≤30 tys./mm³ w jakimkolwiek momencie podczas 4 tyg. okresu badań przesiewowych; ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP (GKS, IVIG, IV anty D lub a kaloidy vinca w monoterapii lub w skojarzeniach). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaburzenia komórek macierzystych szp ku kostnego w wywiadzie; przeprowadzony zabieg SPL; nawracająca żylna choroba zakrzepowo zatorowa lub zdarzenia zakrzepowe w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania; wcześniejsze przyjmowanie ROM, pegylowanego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu i rozwoju megakariocytów, ELT lub innych produktów wpływających na produkcję płytek krwi; uprzednia terapia rytuksymabem; stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu, takich jak interleukiny-11 w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. <p>Liczebność włączonej populacji to 75 pacjentów.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie definiowana jako mediana liczby płytek krwi ≥50 tys./mm³ mierzonych w czasie każdego miesiąca, przy czym pomiary liczby płytek krwi wykonane w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej lub po SPL były wykluczane. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> trwała odpowiedź na leczenie definiowana jako liczba płytek krwi ≥50 tys./mm³ utrzymująca się ≥6 razy w 18–25 tyg. pomiaru; liczba miesięcy, w których pacjenci osiągnęli odpowiedź na leczenie; remisja choroby niewymagająca leczenia, definiowana jako liczba płytek krwi ≥50 tys./mm³ przez 24 następujące po sobie tyg. bez stosowania terapii ITP (ROM, SOC lub terapii ratunkowych); czas do uzyskania i czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do uzyskania remisji choroby niewymagającej leczenia; odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii oraz odsetek pacjentów, u których konieczny był zabieg SPL; bezpieczeństwo terapii (w tym klinicznie istotne zmiany w wartościach laboratoryjnych i częstości tworzenia przeciwciał przeciwko trombopoetynie).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	do 19 tyg., o ile liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie ≥ 50 tys./mm ³ . Okres obserwacji: 12 miesięcy.		
RAISE* Cheng 2011 NCT00370331 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Typ badania: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELT vs PLC. Interwencja: ELT podawany doustnie 50 mg/dobę jeśli liczba płytek krwi 200-400 tys./mm ³ , następowala redukcja dawki. Komparator: PLC Dopuszczalne leczenie towarzyszące: pacjenci mogli stosować inne leczenie ITP pod warunkiem, że dawkowanie tego leczenia było stabilne w ciągu miesiąca przed badaniem (dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i danazolu ≥ 3 miesiące) i będzie stosowane w niezmięnionej dawce przez pierwsze 6 tyg. badania. Wcześniejsze leczenie za pomocą immunoglobulin musiało być zakończone ≥ 1 tyg. przed rozpoczęciem badania, leczenie za pomocą rytuksymabu, cyklofosfamidu i splenektomii musiało być zakończone ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, natomiast leczenie za pomocą ROM musiało zostać zakończone na ≥ 30 dni przed rozpoczęciem badania. Okres obserwacji: okres leczenia: 26 tyg., następnie okres obserwacji: 4 tyg. Hipoteza: <i>superiority</i> .	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; ITP ≥ 6 mies.; ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP.; liczba płytek krwi $< 30\ 000/\text{mm}^3$. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> HIV, HCV, HBV; choroba układu krążenia, arytmia, zakrzepica lub ≥ 2 czynniki ryzyka (np. palenie papierosów, cukrzyca, hipercholesterolemia); w przeszłości: choroba nowotworowa, chemoterapia lub radioterapia; terapia ELT w przeszłości. <u>Liczba pacjentów</u> ELT: n = 135 PLC: n = 62	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako liczba płytek krwi w zakresie 50 tys./mm³ do 400 tys./mm³ w trakcie 26 tyg. leczenia. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako mediana liczby płytek u pacjentów z $\geq 75\%$ oznaczeniami; czas trwania odpowiedzi; krwawienia; jakość życia; zmniejszenie dawek/zaprzestanie dodatkowych terapii ITP stosowanych w baseline; zmniejszenie zapotrzebowania na terapie ratunkowe (Leczenie ratunkowe zostało określone jako nowe leczenie ITP, zwiększona dawka leczenia stosowanego w baseline, transfuzja płytek krwi lub splenektomia); zdarzenia niepożądane.
Shirasugi 2011 NCT00603642 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.	Typ badania: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z placebo u japońskich pacjentów z ITP. Interwencja: ROM (ROM +/- SOC) raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, dawka początkowa 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., maksymalna dopuszczalna dawka 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Dawka dla każdego pacjenta została dostosowana na podstawie liczby płytek krwi. Komparator: SOC (PLC +/- SOC) raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym SOC: GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach; Terapia ratunkowa: IVIG, transfuzję płytek krwi, GKS oraz zwiększenie dawki lub częstości podawania SOC i była dozwolona w trakcie badania w przypadku ciężkiego krwawienia lub jeśli w ocenie badacza pacjent był narażony na bezpośrednie ryzyko krwawienia. Osoby, które wymagały podania leków ratunkowych w okresie leczenia, miały nadal otrzymywać produkt badany. Splenektomia nie była dozwolona. Okres obserwacji: okres leczenia: 12 tyg., okres obserwacji: 24 tyg. Po 12 tyg. zaprzestano terapii w ramach badania i przez kolejne 12 tyg.	Randomizacja była stratyfikowana według statusu splenektomii (tak lub nie). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 (romiplostym vs placebo). Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 20 lat; Rasa azjatycka (Japonia); Diagnoza ITP co najmniej 6 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu; Ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP; Średnia liczba płytek krwi < 30 tys./mm³ podczas 3 pomiarów wykonanych w okresie 3 tyg., 2 tyg. oraz 1 tyg. przed przystąpieniem do badania (w żadnym z pomiarów liczba płytek krwi nie mogła wynosić > 35 tys./mm³); Stan sprawności ECOG 0–2; U pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na obecność <i>H. pylori</i> konieczne ukończenie co najmniej 1 cyklu eradykacji co najmniej 12 tyg. przed wizytą przesiewową; Stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dL, kreatyniny 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> czas trwania odpowiedzi na leczenie (liczba tygodni z odpowiedzią na leczenie) definiowanej jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej; Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów ze wzrostem liczby płytek krwi ≥ 20 tys./mm³ względem wartości wyjściowej; zmiana w liczbie płytek krwi względem wartości wyjściowej (średnia 4 pomiarów wykonanych w 2–13. tyg. badania);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>monitorowano liczbę płytek krwi; pacjenci ukończyli badanie w 24. tyg. lub gdy liczba płytek krwi wynosiła ≤ 50 tys./mm³. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM Hipoteza: <i>superiority</i>.</p>	<p>w surowicy ≤ 2 mg/dL oraz bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ x ULN lub aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej ≤ 3 x ULN; Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie jakiejkolwiek terapii standardowej (w tym immunoglobulin) innej niż GKS, azatiopryna i/lub danazol w celu zwiększenia liczby płytek krwi w ciągu 2 tyg. przed wizytą przesiewową lub przyjmowanie hematopoetycznych czynników wzrostu, leków przeciwnowotworowych lub jakichkolwiek przeciwciał monoklonalnych odpowiednio w ciągu 4, 8 lub 14 tyg. przed wizytą przesiewową; • Przeprowadzony zabieg SPL w ciągu 12 tyg. przed wizytą przesiewową; • Zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego lub nieprawidłowe wyniki badań dotyczące szpiku kostnego (inne niż typowe dla ITP), jakiegokolwiek aktywny nowotwór złośliwy, zakrzepica tętnic lub zakrzepica żylna wymagająca leczenia przeciwzakrzepowego w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów</u> ROM: n = 22 PLC: n = 12</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową; bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem)

BREs – epizody związane z krwawieniem; PLC – placebo; ROM – romiplostym, SOC – terapia standardowa, , SPL - splenektomia.

Równorzędne wartości liczby płytek krwi: $100/\mu\text{l} = 100 \text{ tys.}/\text{mm}^3 / 100 \times 10^9/\text{l}$.

*RAISE – badanie włączone w celu porównania pośredniego romiplostymu z eltrombopagiem.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych (Kuter 2008a, Kuter 2010, Shirasugi 2011, RAISE) włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (proces randomizacji, odstępstwa od zaplanowanej interwencji, brakujące dane dla punktów końcowych, pomiar punktu końcowego, wybór prezentowanych wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obu badaniach Kuter 2008a i Kuter 2010.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT do oceny wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2013, Janssens 2015, Newland 2016) wnioskodawca wykorzystał 8-domenową skalę NICE, na podstawie której większość badań uzyskała 7 na 8 możliwych punktów.

Zweryfikowane przez analityków Agencji wyniki oceny jakości badań dokonanych przez Wnioskodawcę oraz zidentyfikowane zastrzeżenia przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT według Cochrane Collaboration (RoB2) (opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy)

Badanie	Randomizacja	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane o wynikach	Pomiar punktu końcowego	Selekcja raportowanego wyniku	Ogólne ryzyko błędu:
Kuter 2008a	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Kuter 2010	niskie	niskie*	niskie	niskie	niskie	niskie
Shirasugi 2011	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RAISE (Cheng 2011)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

*Analitycy Agencji zwracają uwagę na dostępne dane z clinicaltrials.gov dotyczące przepływu uczestników w badaniu Kuter 2010, na podstawie których zaraportowano, że 2/77 (3%) pacjentów z grupy SOC zostało przeniesionych do grupy leczonej ROM. Przy ocenie ryzyka błędu w domenie 2 pominięto wyżej opisane odstępstwo od stosowania przypisanej interwencji, co może wpływać na zmianę oceny ryzyka błędu określonej przez wnioskodawcę jako „niskie” na „niejasne”.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla wybranych badań jednoramiennych według skali NICE (opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy)

Badanie	Czy badanie było wielośrodkowe?	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	SUMA
Kuter 2013	1	1	1	1	1	0	1	1	7/8
Janssens 2015	1	1	1	1	1	0	1	1	7/8
Newland 2016	1	1	1	1	1	0	1	1	7/8

TAK = 1 / NIE = 0

W przypadku opracowań wtórych włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę AMSTAR II (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Jakość wszystkich siedmiu przeglądów została oceniona jako krytycznie niska. Agencja przeprowadziła weryfikację oceny dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Do badań kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej innej terapii. Podkreślić jednak należy, że zdecydowana większość pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej była poprzednio leczona kortykosteroidami (97% pacjentów z większego randomizowanego badania Kuter 2010 obejmującego 234 pacjentów) – co jest zgodne z obecnie obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz miała co najmniej 2 poprzednie terapie (74% pacjentów z badania Kuter 2010) lub 3 poprzednie terapie (1/3 chorych z badania Kuter 2008a), co pozwala wnioskować w sposób wiarygodny dla populacji docelowej w oparciu o ww. badania.”
- „Dawkowanie ROM w badaniach klinicznych nie do końca było zgodne z ChPL Nplate, tj. badanie Kuter 2008a miało niezgodną z ChPL dawkę maksymalną ale zgodną dawkę początkową ROM, natomiast badanie Kuter 2010 miało niezgodną z ChPL dawkę początkową ROM, ale zgodną dawkę maksymalną leku. Warto jednak podkreślić, że w badaniu Kuter 2008a, pomimo zbyt dużej dopuszczalnej maksymalnej dawki ROM, mediana tygodniowej dawki leku wynosiła jedynie 2 µg/kg mc, co jest zgodne z zapisami ChPL. Podobnie w odnalezionych badaniach efektywności rzeczywistej, jedynie w 2 spośród 5 badań dawkowanie ROM było w pełni zgodne z ChPL. Pomimo tych odstępstw należy pamiętać, że zarówno badania kliniczne, jak i obserwacyjne włączone do analizy klinicznej stanowią najlepsze dostępne źródło danych dotyczących efektywności ROM i posłużyły do rejestracji przez EMA leku Nplate, jak również część

z nich (badanie Kuter 2008 w części dotyczącej pacjentów po splenektomii) stanowiły podstawę dla objęcia refundacją tego leku zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami refundacji.”

- „Wnioskowanie zostało przeprowadzone w oparciu o analizę zastępczych punktów końcowych, nie przeżycia całkowitego. Należy jednak mieć na uwadze, że agencje EMA oraz FDA uznają liczbę płytek krwi, określaną jako wyznacznik odpowiedzi na leczenie, za właściwy zastępczy pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji dorosłych pacjentów z ITP. Zgodnie z EMA odpowiedź na leczenie jest parametrem obiektywnym i łatwym do porównania, a ponadto w odpowiedni sposób opisuje istotne klinicznie dowody skuteczności ocenianych terapii”.
- „Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy badania różnią się pomiędzy sobą odnośnie do metodyki, populacji, definicji ocenianych punktów końcowych oraz wyników uzyskiwanych w grupie referencyjnej. W zakresie metodyki największa heterogeniczność dotyczyła długości okresu interwencji, liczebności pacjentów włączonych do badań, a także obecności podwójnego zaślepienia. W zakresie populacji pomiędzy badaniami zaobserwowano różnicę w wyjściowym poziomie płytek krwi u pacjentów. Badania włączone do analizy różniły się między sobą definicjami ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii. Różnice dotyczyły zarówno definicji odpowiedzi na leczenie, jak i sposobu oceny nasilenia krwawień. W zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych badań (SOC) heterogeniczność wykazano odnośnie do odsetków pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie SPL, a także odnośnie do odsetków pacjentów z krwawieniami ≥ 2 . stopnia. Główny wpływ na te różnice mogły mieć rozbieżności w definicjach punktów końcowych pomiędzy badaniami. Mimo stwierdzonych pewnych różnic pomiędzy badaniami, zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego metodą Büchera, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej ROM względem ELT. Niemniej jednak wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością. W związku z dużą heterogenicznością pomiędzy badaniami dla ROM vs SOC podstawiono od ilościowej kumulacji (metaanalizy) wyników z obu badań, natomiast wyniki każdego z tych badań osobno porównano z wynikami badania dla ELT vs SOC.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dla badania Kuter 2008a nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki stosowanych w ramieniu komparatora interwencji, natomiast w ramach badania Kuter 2010 przedstawiono taką charakterystykę. Dla głównych badań randomizowanych (Kuter 2008a i Kuter 2010) nie przedstawiono przyczyn braku wykonania splenektomii u pacjentów włączonych do badań.
- Równoczesne terapie w leczeniu ITP stosowało w badaniu Kuter 2008a na początku próby 27% pacjentów w ramieniu ROM oraz 48% pacjentów w ramieniu placebo, a w badaniu Kuter 2010 13% pacjentów w ramieniu ROM oraz 6% pacjentów w ramieniu SOC. Istnieje niepewność, czy taką charakterystykę wyjściową pacjentów można uznać za reprezentatywną dla aktualnie dostępnego i finansowanego ze środków publicznych standardowego leczenia w Polsce.
- Dla włączonych do analizy głównych badań randomizowanych (Kuter 2008a i Kuter 2010) nie stratyfikowano randomizacji względem wcześniejszego występowania krwawień, tym samym istnieje niepewność co do skuteczności ROM względem grup pacjentów z historią wcześniejszego występowania krwawień (jedna z grup pacjentów o niekorzystnych czynnikach rokowniczych).
- W ocenianych głównych badaniach z randomizacją częstość występowania krwawień oceniano w ramach bezpieczeństwa. W pierwotnym EPAR Nplate z 2008 roku¹⁴ EMEA uznała, że występowanie krwawień powinno być uwzględnione jako drugorzędowy punkt końcowy skuteczności. EMEA raporcie stwierdziła, że nie można ustalić wpływu romiplostymu na zmniejszenie częstości krwawień. Pomimo tych ograniczeń EMEA zauważyła, że siła przedstawionych dowodów jest rzadkością w przypadku choroby sieroczej, takiej jak ITP, a efekt romiplostymu należy rozważać w kontekście choroby zagrażającej życiu, w której dostępne są ograniczone alternatywy terapeutyczne. W raporcie EPAR z 2008 r. jednym z dwóch głównych badań ocenianych było badanie Kuter 2008a.
- Przedstawiono w AKL Wnioskodawcy analiza ryzyka krwawień dla porównania ROM vs SOC w błędny sposób przypisuje istotność statystyczną dla wyników związanych z występowaniem „Krwawień ogółem” oraz „Krwawień ≥ 3 . Stopnia”. Odpowiednio dla wartości RR [95%CI] wynoszących 0,97 [0,75; 1,26] oraz 0,49 [0,15; 1,63] przypisano wartość p na poziomie 0,001 i 0,02. Przytoczone wartości dla RR, gdzie w zakresie 95%CI zawarta jest wartość „1”, wskazują na brak istotności statystycznej dla tych punktów końcowych. Istotnie statystycznie wyniki dla ww. punktów końcowych autorzy publikacji Kuter 2010 uzyskali uwzględniając liczbę krwawień oraz całkowitą liczbę pacjento-tygodni leczenia za pomocą ROM

¹⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nplate-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 13.05.2022 r.]

lub SOC. Dla „Krwawień ogółem” oszacowany w powyższy sposób przez analityków Agencji RR wynosi 0,71 [95% CI: 0,58; 0,86], natomiast RR dla „Krwawień ≥ 3 . Stopnia” wynosi 0,33 (95% CI: 0,13; 0,85).”

- Analiza BRE (epizodów związanych z krwawieniem) dla badania Kuter 2008a, gdzie odnotowano IS różnicę dla występowania „BRE ogółem” oraz występowania „BRE z zastosowaniem immunoglobulin (IVIG i/lub IV anty D)” stanowi analizę post-hoc.
- Podsumowując przedstawione dowody dotyczące występowania istotnych klinicznie krwawień podczas terapii ROM cechują się ograniczeniami w stosunku do pozostałych punktów końcowych, dla których wykazano wyższość względem PLC/SOC przedstawionych w ramach klinicznej Wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że uwzględnione badania kliniczne nie zostały zaprojektowane pod kątem wykazania wyższości ROM nad PLC/SOC w zakresie występowania krwawień.
- Zgodnie z komentarzem analityków Agencji, przedstawionym w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, brak uwzględnienia splenektomii jako komparatora należy uznać za pewne ograniczenie analiz Wnioskodawcy.
- Badanie Kuter 2010 było badaniem otwartym, tym samym istnieje ryzyko błędu systematycznego. Jednakże ocena za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego dla ocenianych w badaniu punktów końcowych.
- Biorąc pod uwagę, że terapia za pomocą ROM jest terapią przewlekłą ograniczeniem włączonych randomizowanych badań Kuter 2008 a i Kuter 2010 jest stosunkowo krótki okres obserwacji tj. odpowiednio 24 tyg. i 52 tyg.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca Wskazuje, iż „Pomiędzy randomizowanymi badaniami klinicznymi włączonymi do analizy (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) stwierdzono heterogeniczność w zakresie metodyki (zaślepienie, okres interwencji, liczebność), charakterystyki pacjentów (wyjściowy poziom płytek krwi), interwencji (dawkowanie ROM, skład SOC) oraz definicji punktów końcowych. Niemniej jednak dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, dla nielicznych, spójnych punktów końcowych z obu badań przedstawiono wyniki metaanaliz, które nie zmieniają wnioskowania w analizie klinicznej, a zatem potwierdzają wysoką skuteczność ROM w analizowanej populacji (Aneks H).”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badań randomizowanych Kuter 2008a i Kuter 2010, przedłużonego badania Kuter 2013 oraz badań nierandomizowanych Janssens 2015 oraz Newland 2016; wyniki badań praktyki rzeczywistej oraz wyniki porównania pośredniego (ROM vs ELT). Szczegółowe informacje zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy, a także przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizie dodatkowej.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby

Badania randomizowane

W badaniu Kuter 2008a odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także trwałej odpowiedzi na leczenie przy stosowaniu ROM w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną (**88% vs 14%; RR=6,15 (95%CI: 2,14; 17,63); p<0,0001**). Czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych ROM (**n=41; 15,2 tyg. (1,2)**) w porównaniu z grupą kontrolną PLC (**n=21; 1,3 tyg. (0,8)**) (**ROM vs SOC MD=13,90 (95% CI: 11,07; 16,73); p<0,0001**) podczas okresu obserwacji trwającego 24 tyg.

Wskazano, że w publikacji głównej Kuter 2010 do badania podano jedynie zakresy odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie uzyskaną pomiędzy 2. a 52. tyg. badania, tj. od 108/152 (71%) do 127/138 (92%) w grupie ROM oraz od 16/62 (51%) do 26/51 (51%) w grupie SOC. Podano także informację, że pacjenci z grupy

ROM mieli 2,3 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy SOC ($p < 0,001$). W raporcie clinicaltrials.gov podano informację o odsetkach pacjentów z odpowiedzią na leczenie na koniec badania, tj. w 52. tyg. terapii, w odniesieniu do liczby pacjentów pozostających nadal w badaniu, tj. 110/122 (90%) oraz 19/38 (50%) odpowiednio w grupach ROM oraz SOC.

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną)

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		Wartość P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (trwała lub przejściowa)						
Kuter 2008a	24	36/41 (88%)	3/21 (14%)	6,15 [2,14; 17,63]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001
Trwała odpowiedź na leczenie (bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej)						
Kuter 2008a	24	25/41 (61%)	1/21 (5%)	12,80 [1,86; 88,07]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001
Trwała odpowiedź na leczenie (niezależnie od tego czy zastosowano terapię ratunkową)						
Kuter 2008a	24	27/41 (66%)	3/21 (14%)	4,61 [1,58; 13,45]	NNT = 2 [2; 4]	bd
Trwała odpowiedź na leczenie (bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej, ze stałą dawką ROM lub PLC)**						
Kuter 2008a	24	21/41 (51%)	0/21 (0%)	22,52 [1,43; 354,45]	NNT = 2 [2; 3]	0,0001
Przejściowa odpowiedź na leczenie						
Kuter 2008a	24	11/41 (27%)	2/21 (10%***)	2,82 [0,69; 11,56]	0,17 [-0,01; 0,36]	bd
Odpowiedź na leczenie						
Kuter 2010	52	bd	bd	nie dotyczy	nie dotyczy	<0,001

Wartość p raportowana przez autorów badania.

*Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

**Dane z raportu EMA 2008.

*** Obliczenia własne Wnioskodawcy na podstawie danych dla ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie.

W wyniku zastosowania ROM wykazano mniejszą konieczność zastosowania SOC w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie ROM w porównaniu z PLC wiązało się ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zastosowania terapii ratunkowej w badaniu Kuter 2008a.

Tabela 14. Konieczność zastosowania terapii ratunkowej lub kolejnej terapii ITP dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		Wartość p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Konieczność zwiększenia dawki ROM lub PLC ≥ 3 razy	Kuter 2008a	12	10/41 (24%)	19/21 (90%)	0,27 [0,15; 0,47]	NNT = 2 [2; 3]	bd
Zastosowanie terapii standardowej (SOC) w trakcie 52 tyg. leczenia w badaniu^d	Kuter 2010	52	67/154 (44%)	59/75 (79%)	0,55 [0,45; 0,69]	NNT = 3 [3; 5]	bd
>25% redukcja dawki ≥ 1 terapii standardowej (SOC)^{a,b}	Kuter 2008a	12	4/11 (36%)	2/10 (20%)	1,82 [0,42; 7,87]	0,16 [-0,21; 0,54]	bd
Zaprzestanie stosowania terapii standardowej (SOC)^{a,b}	Kuter 2008a	12	4/11 (36%)	3/10 (15%)	1,21 [0,36; 4,14]	0,06 [-0,34; 0,47]	bd
Zastosowanie terapii ratunkowej	Kuter 2008a	24	7/41 (17%)	13/21 (62%)	0,28 [0,13; 0,59]	NNT = 3 [2; 5]	0,0004
>25% redukcja GKS^c	Kuter 2008a	25	5/11 (45%)	2/8 (25%)	1,82 [0,46; 7,11]	0,20 [-0,22; 0,62]	bd
Zaprzestanie stosowania GKS^c	Kuter 2008a	25	4/11 (36%)	3/8 (38%)	0,97 [0,30; 3,18]	-0,01 [-0,45; 0,43]	bd

Wartość p raportowana przez autorów badania.

*Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

a) GKS: azatiopryna lub danazol.

b) Redukcja SOC była dozwolona jedynie w ciągu pierwszych 12 tyg. badania, gdy liczba płytek krwi wynosiła >100 tys./mm³; zwiększenie liczby SOC lub zastosowanie terapii ratunkowej było dozwolone w dowolnym momencie badania wg uznania badacza.

c) Dane z publikacji Michel 2009 (analiza post-hoc). W momencie rozpoczęcia badania GKS stosowało 11/41 (27%) oraz 8/21 (38%) pacjentów odpowiednio z grup ROM oraz SOC.

d) Analiza post hoc, dane dostępne dla 154 oraz 75 pacjentów, odpowiednio dla grupy ROM oraz SOC. Analiza obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ROM lub co najmniej jeden rodzaj SOC, w tym obserwację pacjenta bez stosowania leczenia (ang. watchful waiting).

W badaniu Kuter 2008a wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie oraz konieczność zastosowania terapii ratunkowej dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną), analiza w podgrupach ze względu na stosowanie terapii w ramach SOC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu – badanie Kuter 2008a

Pacjenci stosujący inne terapie ITP niż ROM w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu				Pacjenci nie stosujący innych terapii ITP niż ROM w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu				Wartość p dla interakcji
ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		
n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (trwała lub przejściowa)								
13/16 (81%)	2/8 (25%)	3,25 [0,96; 11,04]	NNT = 2 [2; 5]	23/25 (92%)	1/13 (8%)	11,96 [1,81; 78,90]	NNT = 2 [1; 2]	0,257
Trwała odpowiedź na leczenie								
8/16 (50%)	1/8 (13%)	4,00 [0,60; 26,68]	NNT = 3 [2; 26]	17/25 (68%)	0/13 (0%)	18,85 [1,22; 290,42]	NNT = 2 [2; 3]	0,361
Trwała odpowiedź na leczenie ze stałą dawką ROM lub PLC								
7/16 (44%)	0/8 (0%)	7,94 [0,51; 123,77]	NNT = 3 [2; 7]	14/25 (56%)	0/13 (0%)	15,62 [1,005; 242,64]	NNT = 2 [2; 3]	0,733
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej								
5/16 (31%)	4/8 (50%)	0,63 [0,23; 1,71]	-0,19 [-0,60; 0,23]	2/25 (8%)	9/13 (69%)	0,12 [0,03; 0,46]	NNT = 2 [2; 3]	0,052

Dane z raportu FDA 2008. Okres obserwacji 24 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Badania nierandomizowane

W badaniu przedłużonym z badań randomizowanych Kuter 2013, w którym ROM stosowano przez okres do 5 lat, potwierdzono długoterminową skuteczność terapii. Odpowiedź na leczenie uzyskało 97% chorych.

W badaniu Newland 2016 odpowiedź na leczenie ROM utrzymywała się przez czas 11 miesięcy. Remisję choroby niewymagającą jakiegokolwiek leczenia ITP uzyskało 32% (24/75) chorych.

W badaniu Janssens 2015 odpowiedź na leczenie dla ROM przy liczbie płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ oraz ≥ 2 -krotnym ich wzroście względem wartości wyjściowych uzyskało 94% (187/199) chorych, a dla wzrostu liczby płytek krwi o ≥ 20 tys./mm³ względem wartości wyjściowych 95% (189/199), przy czym brak jest danych dotyczących okresu obserwacji.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji [tyg.]	ROM
			n/N (%)
Odpowiedź na leczenie			
Janssens 2015	PLT ≥ 50 tys./mm ³ oraz ≥ 2 -krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych	bd	187/199 (94%)
	Wzrost PLT o ≥ 20 tys./mm ³ względem wartości wyjściowych	bd	189/199 (95%)
Newland 2016*	Mediana PLT ≥ 50 tys./mm ³ mierzonych w czasie każdego miesiąca ^a	52	70/75 (93%)
Kuter 2013**	PLT ≥ 50 tys./mm ³ w dowolnym czasie badania ^b	260	191/197 (97%)
Trwała odpowiedź na leczenie			
Newland 2016* ^c	PLT ≥ 50 tys./mm ³ utrzymująca się ≥ 6 razy w 18–25 tyg. pomiaru	52	55/75 (73%)

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji [tyg.]	ROM
			n/N (%)
Remisja choroby niewymagająca leczenia			
Newland 2016*	PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez 24 następujące po sobie tyg. bez stosowania terapii ITP (ROM, SOC lub terapii ratunkowych)	52	24/75 (32%)

PLT – liczba płytek krwi; SPL - splenektomia

*Badanie Newland 2016 obejmowało pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤ 6 mies.).

**Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

a) Z wykluczeniem oznaczeń PLT w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej lub po SPL.

b) Z wykluczeniem oznaczeń PLT w ciągu 8 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej.

c) Dane z raportu EMA 2020.

Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną) – badanie Newland 2016

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	
		N	Mediana (Q1; Q3)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	52	75	11 mies. (8; 12)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	52	75	2,1 tyg. [1,1; 3,0]*
Czas do uzyskania remisji choroby niewymagającej leczenia	52	75	27 tyg. (6–57)**

Badanie Newland 2016 obejmowało pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤ 6 mies.).

*Mediana [95% CI].

**Mediana (zakres).

Tabela 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymującą się przez określony czas dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną) – badanie Newland 2016

Liczba miesięcy z odpowiedzią na leczenie	ROM
	n/N (%)
0 mies.	6/75 (8%)
1 mies.	0/75 (0%)
2 mies.	2/75 (3%)
3 mies.	2/75 (3%)
4 mies.	1/75 (1%)
5 mies.	3/75 (4%)
6 mies.	2/75 (3%)
7 mies.	2/75 (3%)
8 mies.	2/75 (3%)
9 mies.	4/75 (5%)
10 mies.	5/75 (7%)
11 mies.	20/75 (27%)
12 mies.	26/75 (35%)

Badanie Newland 2016 obejmowało pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤ 6 mies.).

Okres obserwacji: 52 tyg.

Jakość życia

Badania randomizowane

Jakość życia pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną w badaniu Kuter 2008a oceniano za pomocą kwestionariuszy ITP-PAQ (ang. ITP-patient assessment questionnaire) oraz EQ-5D.

Wzrost wyniku oznacza poprawę jakości życia. Zmianę o 8–12 punktów w domenach: objawy, zdrowie fizyczne (niepokój), zdrowie emocjonalne (psychologiczne), zdrowie emocjonalne (strach) aktywność społeczna oraz ogólna jakość życia, a także zmianę o 10–15 punktów w domenach: zmęczenie oraz zdrowie fizyczne (aktywność) uznawano za klinicznie istotną.

Stosowanie ROM w porównaniu z PLC w badaniu Kuter 2008a wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia fizycznego (aktywności fizycznej).

Tabela 19. Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 24 tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs PLC w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną) – badanie Kuter 2008a

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]**		
Objawy	41	10,64 (2,82)	21	8,76 (4,70)	1,88 [-8,86; 12,62]	>0,05	
Zdrowie fizyczne (niepokój)	41	9,70 (4,67)	21	6,18 (4,46)	3,52 [-9,14; 16,18]	>0,05	
Zmęczenie	41	9,23 (4,23)	21	5,94 (4,94)	3,29 [-9,46; 16,04]	>0,05	
Zdrowie fizyczne (aktywność fizyczna)	41	23,80 (6,11)	21	1,25 (6,34)	22,55 [5,29; 39,81]	0,0458	
Zdrowie emocjonalne (strach)	41	8,06 (2,82)	21	1,25 (4,22)	6,81 [-3,14; 16,76]	>0,05	
Zdrowie emocjonalne (psychologiczne)	41	9,70 (5,17)	21	5,00 (4,94)	4,70 [-9,32; 18,72]	>0,05	
Praca	41	-3,22 (4,47)	21	1,72 (2,34)	-4,94 [-14,83; 4,95]	>0,05	
Aktywność społeczna	41	4,77 (3,05)	21	-2,04 (4,70)	6,81 [-4,17; 17,79]	>0,05	
Zdolność reprodukcyjna kobiet	Ogółem	41	9,47 (3,76)	21	0,54 (6,81)	8,93 [-6,32; 24,18]	>0,05
	Objawy menstruacyjne ^a	41	16,99 (7,75)	21	-37,29 (10,81)	54,28 [28,21; 80,35]	>0,05
	Płodność ^a	41	-0,40 (2,12)	21	-2,28 (4,94)	1,88 [-8,66; 12,42]	>0,05
Ogólna jakość życia	41	11,11 (4,94)	21	2,19 (5,40)	8,92 [-5,42; 23,26]	>0,05	

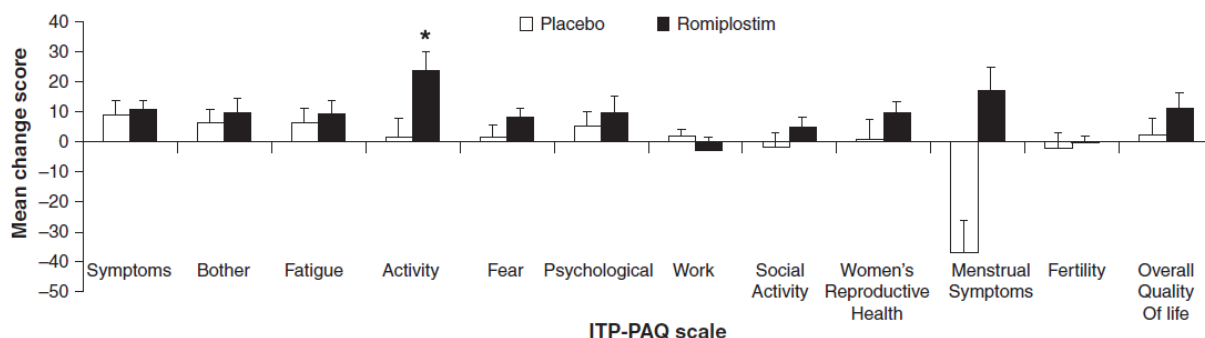
Wartość p raportowana przez autorów badania. Dane z publikacji George 2009.

Dane odczytano z wykresu. Wyższy wynik oznacza poprawę jakości życia.

*Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

**Obliczenia własne Wnioskodawcy.

^a Objawy menstruacyjne oraz płodność są podkategoriami należącymi do kategorii: zdolność reprodukcyjna kobiet.



Rycina 1. Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 24 tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs PLC w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną) – badanie Kuter 2008a

Źródło: George 2009.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

W badaniu Kuter 2008a w grupie badanej stosującej ROM po 24 tyg. terapii nastąpiła poprawa wyników względem wartości wyjściowych zarówno w skali EQINDEX (ang. Employment Quality Index), jak i skali EQVAS (ang. EuroQol Visual analogue scale) kwestionariusza EQ-5D, natomiast w grupie kontrolnej stosującej SOC nastąpiło pogorszenie jakości życia ocenianej w skali EQINDEX. Pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia ocenianej w ramach kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 20. Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D w 24 tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną) – badanie Kuter 2008a

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]**	
EQINDEX	41	0,02 (0,16)	21	-0,01 (0,10)	0,03 [-0,04; 0,10]	0,468
EQVAS	41	8,68 (14,67)	21	4,15 (17,28)	4,53 [-4,12; 13,18]	0,293

Wartość p raportowana przez autorów badania. Dane z raportu NICE 2008.

*Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

**Obliczenia własne Wnioskodawcy.

Jakość życia pacjentów z ITP z zachowaną śledzoną w badaniu Kuter 2010 oceniano za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia

ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia emocjonalnego (strach) – różnica nieistotna klinicznie.

Tabela 21. Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 52 tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną) – badanie Kuter 2010

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]*	
Objawy	157	16,0 (1,9)	77	12,5 (2,1)	3,50 [-2,05; 9,05]	0,01
Zdrowie fizyczne (niepokój)	157	16,8 (2,5)	77	13,0 (2,7)	3,80 [-3,41; 11,01]	0,008
Zmęczenie	157	11,2 (3,1)	77	9,5 (3,2)	1,70 [-7,03; 10,43]	>0,05
Zdrowie fizyczne (aktywność fizyczna)	157	17,1 (3,5)	77	8,2 (3,7)	8,90 [-1,08; 18,88]	0,02
Zdrowie emocjonalne (strach)	157	13,9 (1,7)	77	8,7 (1,7)	5,20 [0,49; 9,91]	<0,001
Zdrowie emocjonalne (psychologiczne)	157	18,9 (2,7)	77	15,7 (2,8)	3,20 [-4,42; 10,82]	0,049
Praca	157	bd	77	bd	ND	bd
Aktywność społeczna	157	9,7 (2,4)	77	5,5 (2,5)	4,20 [-2,59; 10,99]	0,002
Zdolność reprodukcyjna kobiet	157	bd	77	bd	ND	bd
Ogólna jakość życia	157	16,1 (3,6)	77	15,0 (3,7)	1,10 [-9,02; 11,22]	0,02

Wartość p raportowana przez autorów badania.

*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

W żadnym z badań nierandomizowanych oraz w badaniu długoterminowym nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia pacjentów.

Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia splenektomii

Badania randomizowane

W kwestii niepowodzenia terapii oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu splenektomii wykazano, że stosowanie ROM vs SOC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzoną wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka. Ponadto w badaniu podano informację, że czas do niepowodzenia terapii oraz czas do konieczności przeprowadzenia splenektomii był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM w porównaniu z SOC (bez wskazania odpowiednich wyników dla danego wnioskowania).

Tabela 22. Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia splenektomii dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną) – badanie Kuter 2010

Okres obserwacji [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Niepowodzenie terapii z włączeniem pacjentów utraconych z badania*^c					
52	18/157 (11%)	23/77 (30%)	0,38 [0,22; 0,67] ^a	6 [4; 15]	<0,001
Niepowodzenie terapii z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania					
52	6/157 (4%)	10/77 (13%)	0,29 [0,11; 0,78] ^e	11 [6; 93]	0,0089
Konieczność przeprowadzenia SPL z włączeniem pacjentów utraconych z badania*^d					
52	14/157 (9%)	28/77 (36%)	0,25 [0,14; 0,44] ^b	4 [3; 7]	<0,001
Konieczność przeprowadzenia SPL z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania					
52	2/157 (1%)	15/77 (20%)	0,07 [0,02; 0,28] ^f	6 [4; 11]	<0,0001

Wartość p raportowana przez autorów badania.

*Biorąc pod uwagę długość okresu leczenia założono, że niektórzy pacjenci mogą zaprzestać udziału w badaniu, w związku z czym pacjent, który otrzymał jakiegokolwiek leczenie w ramach badania, a następnie został utracony z badania był liczony jako pacjent, u którego wystąpiło zarówno niepowodzenie terapii, jak i SPL.

a) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,31 [0,15; 0,61].

b) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,17 [0,08; 0,35].

c) Przyczyną niepowodzenia terapii były: duże krwawienie (u 3 pacjentów z grupy ROM i 6 pacjentów z grupy SOC), brak skuteczności (odpowiednio u 2 i 4 pacjentów) oraz zmiana leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych lub krwawienia (1 pacjent w każdej grupie); pacjenci mogli mieć więcej niż jedną przyczynę niepowodzenia leczenia. W publikacji Rummel 2009 podano inne liczebności, tj. 19/157 (12%) oraz 21/77 (27%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

d) W publikacji Rummel 2009 podano inne liczebności, tj. 13/157 (8%) oraz 27/77 (35%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

e) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,26 [0,09; 0,75].

f) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,05 [0,01; 0,24].

Badania nierandomizowane

W przeprowadzonym badaniu Newland 2016 odsetek pacjentów leczonych ROM, u których doszło do niepowodzenia terapii wynosił 9% (7/75), a u 1% (1/75) chorych konieczne było przeprowadzenie zabiegu splenektomii.

Tabela 23. Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia splenektomii dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona) – badanie Newland 2016

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	ROM
		n/N (%)
Niepowodzenie terapii	PLT \leq 20 tys./mm ³ przez 4 następujące po sobie tyg. leczenia dawką ROM 10 μ g/kg lub konieczność zmiany terapii lub zgon	7/75 (9%)
Konieczność zmiany terapii	Zmiana terapii	4/75 (5%)
Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	1/75 (1%)
Brak odpowiedzi na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	1/75 (1%)
Zgon	Zgon	1/75 (1%)

Badanie Newland 2016 obejmowało pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą \leq 6 mies.).
Okres obserwacji: 52 tyg.

Wyniki badań praktyki rzeczywistej

Badania, w których raportowano wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie różniły się definicją tego punktu końcowego. Ogólną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi \geq 100 tys./mm³ lub na poziomie 30–100 tys./mm³ przy co najmniej 2-krotnym wzroście liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych w badaniu Mazza 2016 uzyskał wysoki odsetek pacjentów (82% chorych). Odpowiedź na leczenie definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi \geq 50 tys./mm³ przy co najmniej 2-krotnym wzroście liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 8 tyg. W badaniu Khellaf 2011 uzyskało natomiast 85% spośród pacjentów z zachowaną śledziona, którzy odmówili przeprowadzenia zabiegu SPL. Definicje odpowiedzi na leczenie były różne w zależności od badania i różniły się one od definicji tego punktu końcowego raportowanego w randomizowanych badaniach klinicznych.

W badaniach obserwacyjnych niepowodzenie terapii raportowano jako brak uzyskania odpowiedniego poziomu płytek krwi – występującą u 18% pacjentów z badania Mazza 2016 lub konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL po niepowodzeniu terapii ROM – występującą u 4–17% pacjentów w zależności od badania. Ponadto w jednym z badań (Steurer 2017) u 24% pacjentów z zachowaną śledziona raportowano konieczność hospitalizacji spowodowanej ITP. Wyniki te są spójne z uzyskanymi w ramach randomizowanych badań klinicznych, gdzie niepowodzenie terapii ROM raportowano u 11% pacjentów, a konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL raportowano u 9% pacjentów (w badaniu Kuter 2010).

Odsetek pacjentów z ITP z zachowaną śledziona, u których w czasie terapii ROM w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wystąpiły krwawienia \geq 3. stopnia był bardzo niski (0–2%). Wyniki te są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach randomizowanych badań klinicznych, gdzie odsetek pacjentów leczonych ROM, u których wystąpiły krwawienia \geq 3. stopnia wynosił 5% oraz 3% odpowiednio w badaniach Kuter 2008a oraz Kuter 2010.

Tabela 24. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – dane z badań dotyczących praktyki rzeczywistej

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	OB	ROM
				n/N (%)
Odpowiedź na leczenie				
Mazza 2016	Ogólna odpowiedź na leczenie	Odpowiedź całkowita lub częściowa	bd	36/44 (82%)
	Całkowita odpowiedź na leczenie	PLT \geq 100 tys./mm ³	bd	20/44 (45%)
	Częściowa odpowiedź na leczenie	PLT 30–100 tys./mm ³ oraz co najmniej 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych	bd	16/44 (36%)
Khellaf 2011	Długoterminowa odpowiedź na leczenie (trwała odpowiedź)	Trwała odpowiedź na leczenie: PLT \geq 50 tys./mm ³ na co najmniej 2 spośród 3 ocen PLT wykonanych w 22., 23. i 24. mies. trwania badania, niezależnie od kontynuacji podawania ROM	2 lata	15/33 (45%) / 9/13 (64%) ^a

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	OB	ROM
				n/N (%)
	na leczenie lub korzyść kliniczna)	Korzyść kliniczna: zmniejszenie dawki lub odstawienie SOC i/lub zmniejszenie krwawienia bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej u pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów trwałej odpowiedzi na leczenie i nadal przyjmowali ROM		
	Odpowiedź na leczenie	PLT ≥ 50 tys./mm ³ oraz co najmniej 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 8 tyg.	2 lata	11/13 (85%) ^a
Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia SPL i konieczność hospitalizacji				
Mazza 2016	Brak odpowiedzi na leczenie	PLT < 30 tys./mm ³ lub mniejszy niż 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych	bd	8/44 (18%)
	Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	bd	4/44 (9%)
Steurer 2017	Konieczność hospitalizacji	Hospitalizacja spowodowana ITP	Mediana 24 mies.	47/196 (24%)
Doobaree 2019	Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	3 lata	4/92 (4%)
PLATON	Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	2 lata	13/77 (17%) ^b
Częstość występowania krwawień				
Steurer 2017	Krwawienia ≥ 3 . stopnia	-	Mediana 24 mies.	4/196 (2%)
PLATON	Krwawienia ogółem	-	2 lata	15/77 (19%)
	Krwawienia ≥ 3 . stopnia	-	2 lata	0/77 (0%)

OB – okres obserwacji; PLT – liczba płytek krwi

a) Dane dla pacjentów, którzy odmówili przeprowadzenia zabiegu SPL. Spośród 33 pacjentów z zachowaną śledziona 13 chorych odmówiło poddania się zabiegowi SPL, u pozostałych pacjentów SPL wg lekarza była uznana za przeciwwskazaną.

b) Przyczyny przeprowadzenia SPL: uporczywe objawy ITP u 8 pacjentów, brak tolerancji skutków ubocznych terapii u 2 pacjentów (uznane za nie związane z terapią ROM), żądanie chorego u 1 pacjenta oraz inne powody u 2 pacjentów. Po przeprowadzeniu SPL pacjenci kontynuowali stosowanie terapii ROM przez 6–670 dni (dane z publikacji Mihaylov 2018).

Porównanie pośrednie

ROM vs ELT na podstawie badań Kuter 2008a, Kuter 2010 oraz Cheng 2011 (RAISE)

W ramach odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych, Wnioskodawca przygotował dodatkową analizę porównującą romiplostym z eltrombopagiem leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej niniejszej analizy wyłączono chorych, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do TPO-RA, w tym romiplostymu, tj. pacjenci po niepowodzeniu terapii ITP będący po przebytych zabiegach usunięcia śledziny (splenektomii, SPL).

Z uwagi na brak badań RCT bezpośrednio porównujących obie interwencje, niniejszą analizę oparto o badania kliniczne dla porównań ROM vs SOC (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz ELT vs SOC (RAISE) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego ROM z ELT. W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki porównania i różnice między interwencją ocenianą i komparatorem przedstawiano w postaci parametrów względnych z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI]. Do wyznaczenia zmiany wyniku względem wartości początkowych w badaniach przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera: interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (SOC) wyznaczając ryzyko względne (RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków będącej przedmiotem niniejszej analizy.

Włączone badania na ogół charakteryzowały się heterogenicznością w zakresie metodyki (m.in.: długości okresu interwencji, liczebności pacjentów włączonych do badań, obecności podwójnego zaślepienia), populacji

(wyjściowego poziomu płytek krwi u pacjentów), definicji ocenianych punktów końcowych (w zakresie odpowiedzi na leczenie jak i sposobu oceny nasilenia krwawień) oraz wyników uzyskiwanych w grupach kontrolnych (SOC).

Odnosząc się do zdefiniowanej populacji pacjentów w badaniach włączanych do analizy należy podkreślić, że badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 obejmowały wyłącznie populację pacjentów z zachowaną śledzioną, jednak dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzioną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b). Z kolei w badaniu RAISE pacjenci ze statusem zachowanej śledziony stanowili 64% populacji, dlatego w analizie uwzględniono dostępne wyniki w tej podgrupie pacjentów oraz wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej (z zachowaną śledzioną i po SPL). W związku z dużą heterogenicznością zaobserwowaną głównie pomiędzy badaniami dla ROM vs SOC odstąpiono od ilościowej kumulacji (metaanalizy) wyników z obu badań, natomiast wyniki każdego z tych badań osobno porównano z wynikami badania dla ELT vs SOC.

W ramach oceny wiarygodności badań Wnioskodawca posłużył się skalą Cochrane (RoB2), na podstawie której ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badaniach oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Analitycy Agencji zwracają przy tym uwagę na dostępne dane z clinicaltrials.gov dotyczące przepływu uczestników w badaniu Kuter 2010, na podstawie których zaraportowano, że 2/77 (3%) pacjentów z grupy SOC zostało przeniesionych do grupy leczonej ROM. Przy ocenie ryzyka błędu w domenie 2 pominięto wyżej opisane odstępstwo od stosowania przypisanej interwencji, co może wpływać na zmianę oceny ryzyka błędu określonej przez Wnioskodawcę jako „niskie” na „niejasne”.

Wynik wykonanego porównania pośredniego romiplostymu z eltrombopagiem nie wskazują na IS różnicę na korzyść którejś z interwencji w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej), częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia, a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku analizy odpowiedzi na leczenie w badaniu RAISE dostępne były wyniki z populacji ITT jak i PP – w tabeli poniżej wyniki z badania RAISE ograniczono do populacji ITT, które porównano do wyników z badania Kuter 2008a w populacji ITT.

Tabela 25. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera ROM vs ELT – populacja z zachowaną śledzioną

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	IS
Ogólna odpowiedź na leczenie (trwała lub przejściowa) – populacja ITT badania RAISE^{ab}					
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	24	36/41 (88%)	3/21 (14%)	6,15 [2,14; 17,63]	TAK
ELT vs SOC ^a	26	61/85 (72%)	6/41 (15%)	4,90 [2,31; 10,39]	TAK
ROM vs ELT	24 vs 26	-	-	1,26 [0,34; 4,58]	NIE
Trwała odpowiedź na leczenie – populacja ITT badania RAISE^{ab}					
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^c	24	25/41 (61%)	1/21 (5%)	12,80 [1,86; 88,07]	TAK
ELT vs SOC	26	43/85 (51%)	3/41 (7%)	6,91 [2,28; 20,97]	TAK
ROM vs ELT	24 vs 26	-	-	1,85 [0,20; 17,14]	NIE
Przejściowa odpowiedź na leczenie – populacja ITT badania RAISE^{ab}					
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^c	24	11/41 (27%)	2/21 (10%) [^]	2,82 [0,69; 11,56]	NIE
ELT vs SOC ^d	26	18/85 (21%)	3/41 (7%)	2,89 [0,90; 9,27]	NIE
ROM vs ELT	24 vs 26	-	-	0,98 [0,16; 6,08]	NIE
Krwawienia ≥ 2. stopnia					
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^e	24	4/42 (10%)	6/20 (30%)	0,32 [0,10; 1,0002]	NIE
ROM vs SOC (Kuter 2010)	52	20/154 (13%)	13/75 (17%)	0,75 [0,39; 1,42]	NIE
ELT vs SOC ^a	26	8/85 (9%)	5/41 (12%)	0,77 [0,27; 2,21]	NIE
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	24 vs 26	-	-	0,42 [0,09; 1,98]	NIE
ROM vs ELT (Kuter 2010)	52 vs 26	-	-	0,97 [0,28; 3,35]	NIE
Krwawienia ≥ 3. stopnia					
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^e	24	2/42 (5%)	1/20 (5%) ^{**}	0,95 [0,09; 9,89]	NIE
ROM vs SOC (Kuter 2010)	52	5/154 (3%)	5/75 (7%)	0,49 [0,15; 1,63]	NIE
ELT vs SOC ^a	26	3/85 (4%)	2/41 (5%)	0,72 [0,13; 4,16]	NIE

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	IS
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	24 vs 26	-	-	1,32 [0,07; 24,45]	NIE
ROM vs ELT (Kuter 2010)	52 vs 26	-	-	0,68 [0,08; 5,58]	NIE
Zastosowanie terapii ratunkowej					
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	24	7/41 (17%)	13/21 (62%)	0,28 [0,13; 0,59]	TAK
ELT vs SOC ^{f^^}	26	14/85 (16%)	15/41 (37%)	0,45 [0,24; 0,84]	TAK
ROM vs ELT	24 vs 26	-	-	0,62 [0,23; 1,66]	NIE
Konieczność przeprowadzenia SPL					
ROM vs SOC (Kuter 2010) ^g	52i	2/157 (1%)	15/77 (20%)	0,07 [0,02; 0,28]	TAK
ELT vs SOC	26	0/85 (0%)	0/41 (0%)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
ROM vs ELT	52 vs 26	-	-	ND	ND

Skróty: ELT –eltrombopag, ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis), OB. – okres badania; ROM – romiplozym, RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SOC – terapia standardowa, SPL – splenektomia.

^adane z raportu NICE 2012;

^bw badaniu Kuter 2008a skuteczność oceniano w populacji ITT. W publikacji podano informację o analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (analiza PP). Pomimo tej informacji, w wyniku randomizacji do grupy leczonej ROM przydzielono 41 pacjentów, natomiast do grupy leczonej PLC 21 pacjentów i dokładnie dla takich liczebności została przeprowadzona analiza skuteczności, zatem była to analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT);

^ctrwała odpowiedź na leczenie bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Definicja zgodna z protokołem do badania, razem z odpowiedzią przejściową wliczana do ogólnej odpowiedzi na leczenie. Prócz tego w badaniu raportowano wynik dla PLT \geq 50 tys./mm³ utrzymującej się \geq 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia niezależnie od tego czy zastosowano terapię ratunkową;

^dodsetki pacjentów z przejściową odpowiedzią na leczenie obliczono jako różnicę pomiędzy odsetkami pacjentów z ogólną oraz trwałą odpowiedzią na leczenie;

^edane z raportu EMA 2008;

^fdane z publikacji Olney 2010;

^gkonieczność przeprowadzenia SPL z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania. W badaniu raportowano także konieczność przeprowadzenia SPL z włączeniem pacjentów utraconych z badania: 28/77 (36%). W analizie tej biorąc pod uwagę długość okresu leczenia założono, że niektórzy pacjenci mogą zaprzestać udziału w badaniu, w związku z czym pacjent, który otrzymał jakiegokolwiek leczenie w ramach badania, a następnie został utracony z badania był liczony jako pacjent, u którego wystąpiło zarówno niepowodzenie terapii, jak i SPL;

^hobliczenia własne wnioskodawcy na podstawie danych dla ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie;

^{^^}Wnioskodawca podaje, że wartości uzyskano na podstawie abstraktu Olney 2010. Analitykom Agencji nie udało się odnaleźć we wskazanej pracy podanych wartości. Jednakże są one zgodne z wynikami zbiorczymi dla badania RAISE (Cheng 2011).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Krwawienia

Badania randomizowane

Pomiędzy terapiami ROM oraz PLC stosowanymi w populacji z ITP z zachowaną śledziona w badaniu Kuter 2008a nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia krwawień, w tym krwawień \geq 2. stopnia oraz \geq 3. stopnia.

W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC (za autorami publikacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania krwawień ogółem oraz krwawień \geq 3. stopnia.

Tabela 26. Ryzyko krwawień dla porównania ROM vs PLC/SOC w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Krwawienia ogółem						
Kuter 2010	52	80/154 (52%)	40/75 (53%)	0,97 [0,75; 1,26]	-0,01 [-0,15; 0,12]	0,001
Krwawienia \geq2. stopnia						
Kuter 2008a ^a	24	4/42 (10%)	6/20 (30%)	0,32 [0,10; 1,0002] ^b	-0,20 [-0,42; 0,01]	bd
Kuter 2010	52	20/154 (13%)	13/75 (17%)	0,75 [0,39; 1,42]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,17

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Krwawienia ≥ 3. stopnia						
Kuter 2008a^a	24	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89] ^c	-0,002 [-0,12; 0,11]	bd
Kuter 2010	52	5/154 (3%)	5/75 (7%)	0,49 [0,15; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,02

Wartość p raportowana przez autorów badania.

*Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

a) Dane z raportu EMA 2008.

b) OR [95%CI] z raportu EMA 2008: 0,25 [0,06; 1,00].

c) OR [95%CI] z raportu EMA 2008: 0,95 [0,08; 11,14].

W badaniu Kuter 2008a stosowanie ROM w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. bleeding-related episodes), definiowanych jako obecność zdarzenia związanego z krwawieniem i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (analiza post-hoc).

Tabela 27. Częstość występowania epizodów krwawienia dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona) – badanie Kuter 2008a

Epizody związane z krwawieniem	ROM				PLC/SOC				ROM vs PLC/SOC	
	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodnie	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodnie	RR [95% CI] ^a	
BRE ogółem	41	963	49	5,1	21	413	55	13,3	0,38 [0,25; 0,57]	
BRE z zastosowaniem immunoglobulin (IVIG i/lub IV anty-D)	41	963	11	1,1	21	413	29	7,0	0,1 [0,07; 0,34]	
BRE z zastosowaniem GKS	41	963	16	1,7	21	413	9	2,2	0,76 [0,32; 2,00]	
BRE wg PLT	<50 tys./mm ³	41	296	33	11,1	21	335	48	14,3	bd
	≥ 50 tys./mm ³	41	667	16	2,4	21	78	7	9,0	bd

BRE – epizody związane z krwawieniem (ang. bleeding-related episodes) definiowane jako obecność możliwego do zidentyfikowania zdarzenia związanego z krwawieniem i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIG, IV anty-D, GKS, transfuzja płytek krwi).

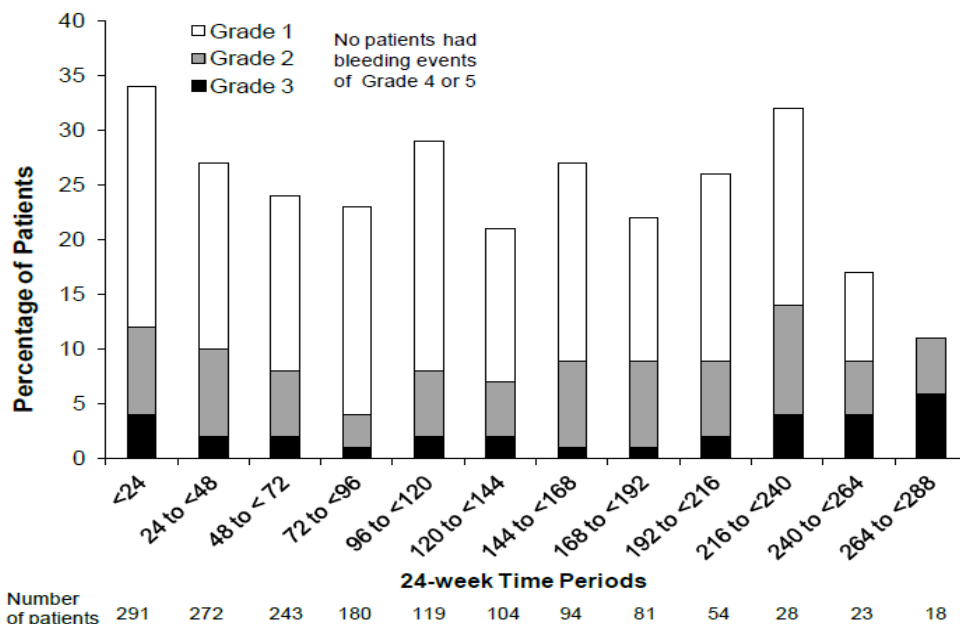
Dane z publikacji Weitz 2012 (analiza post-hoc). Okres obserwacji 24 tyg.

*Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

a) Raportowane przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem w badaniu Kuter 2013 raportowano wyłącznie dla wspólnej grupy pacjentów z zachowaną śledziona oraz tych będących po zabiegu splenektomii (ROM 57% (166/291)). Stosowanie ROM w 5-letnim okresie czasu wiązało się z występowaniem krwawień głównie o łagodnym nasileniu (większość to krwawienia 1–2. stopnia), u żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkich i śmiertelnych krwawień (4–5. stopnia).



Rycina 2. Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem z podziałem na stopnie nasilenia dla ROM w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL) – badanie Kuter 2013

W badaniu nierandomizowanym Newland 2016 występowanie zdarzeń związanych z krwawieniem u pacjentów z zachowaną śledzoną leczonych ROM raportowano u 31% (23/75) chorych w 52 tyg. okresie obserwacji.

Zgony

Spośród 196 pacjentów leczonych ROM w badaniach randomizowanych zmarły 2 osoby. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu (w okresie obserwacji wynoszącym 78 tygodni).

Podobnie w nierandomizowanym badaniu, spośród 75 pacjentów leczonych ROM zmarła 1 osoba. Współczynnik śmiertelności na tym poziomie utrzymywał się także przy długotrwałym leczeniu ROM, co potwierdzono w przedłużeniu badań Kuter 2013.

Badania randomizowane

Tabela 28. Ryzyko zgonu (populacja z zachowaną śledzoną)

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Kuter 2008a ^a	36	1/42 (1%) ^b	0/20 (0%)	1,47 [0,06; 34,46]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
Kuter 2010	52	1/154 (1%) ^c	2/75 (3%) ^c	0,24 [0,02; 2,64]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
	78	1/154 (1%)	5/75 (7%) ^d	0,10 [0,01; 0,82]	NNT = 17 [9; 433]	bd

Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

a) Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynkach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. clinical study report)).

b) Przyczyna zgonu: krwotok wewnątrzczaszkowy. Nie podano informacji czy był to zgon związany z leczeniem.

c) Przyczyny zgonów w grupie ROM: zapalenie płuc, w grupie SOC: niewydolność wątroby i zatrzymanie akcji serca. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem.

d) Przyczyny 3 dodatkowych zgonów w grupie SOC w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia w ramach badania: przerzutowy rak płuca, niewydolność lewej komory, nowotwór wątroby. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem.

Badania nierandomizowane**Tabela 29. Ryzyko zgonu (populacja z zachowaną śledziona)**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	
		n/N (%)	Współczynnik śmiertelności [100 pacjento-tygodni]
Newland 2016*	52	1/75 (1%)	bd
Kuter 2013**	260	bd (N = 197)	0,11

*Badanie Newland 2016 obejmowało pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

**Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Zdarzenia niepożądane ogółemBadania randomizowane

Populację docelową w analizie bezpieczeństwa terapii stanowią wyłącznie pacjenci z ITP z zachowaną śledziona, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono wyniki zarówno dla populacji z zachowaną śledziona, jak i dla populacji łącznej – tj. osób z zachowaną śledziona oraz będących po SPL. Wyniki raportowane w populacji pacjentów z zachowaną śledziona oraz będących po SPL są spójne z wynikami raportowanymi wśród pacjentów z zachowaną śledziona, a więc profil bezpieczeństwa ROM nie różni się w zależności od przebiegu lub nie zabiegu SPL.

Populacja z zachowaną śledziona

W populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledziona pomiędzy grupami ROM oraz PLC/SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- zdarzenia niepożądane ogółem, w tym AE ≥3. stopnia oraz ≥4. stopnia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*),
- zdarzenia niepożądane zagrażających życiu,
- zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia oraz ≥4. stopnia uznanych za związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii,
- ciężkie zdarzenia niepożądane uznanych za związane z leczeniem.

W ramieniu ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 znamienne statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami. Z kolei w grupie ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, jednak była to różnica na granicy istotności statystycznej, a wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami.

Tabela 30. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs PLC/SOC w terapii ITP

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNH [95%CI]	
Zdarzenia niepożądane ogółem						
Kuter 2008a ^a	bd	42/42 (100%)	19/20 (95%)	1,06 [0,94; 1,20]	0,05 [-0,07; 0,17]	bd
Kuter 2010	52 ^b	146/154 (95%)	69/75 (92%)	1,03 [0,95; 1,11]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
	26 ^c	11/31 (36%)	18/42 (43%)	0,83 [0,46; 1,49]	-0,07 [-0,30; 0,15]	bd

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	ROM	PLC/SOC	ROM vs PLC/SOC		Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNH [95%CI]	
Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia						
Kuter 2010 ^a	52	54/154 (35%)	31/75 (41%)	0,85 [0,60; 1,20]	-0,06 [-0,20; 0,07]	bd
Zdarzenia niepożądane ≥4. stopnia						
Kuter 2010 ^a	52	6/154 (4%)	12/75 (16%)	0,24 [0,10; 0,62]	NNT = 9 [5; 31]	bd
Poważne zdarzenia niepożądane (ang. severe)						
Kuter 2008a ^{a,e}	bd	8/42 (19%)	5/20 (25%)	0,76 [0,29; 2,03]	-0,06 [-0,28; 0,16]	bd
Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu (ang. life-threatening)						
Kuter 2008a ^a	bd	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]	-0,002 [-0,12; 0,11]	bd
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem						
Kuter 2008a ^a	bd	11/42 (26%)	4/20 (20%)	1,31 [0,48; 3,61]	0,06 [-0,16; 0,28]	bd
Kuter 2010 ^a	52	82/154 (53%)	29/75 (39%)	1,38 [0,999; 1,90]	NNH = 6 [3; 96]	bd
Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem						
Kuter 2010 ^a	52	13/154 (8%)	9/75 (12%)	0,70 [0,31; 1,57]	-0,04 [-0,12; 0,05]	bd
Zdarzenia niepożądane ≥4. stopnia uznane za związane z leczeniem						
Kuter 2010 ^a	52	0/154 (0%)	3/75 (4%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii i utraty z badania						
Kuter 2008a ^a	bd	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]	-0,002 [-0,12; 0,11]	bd
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem						
Kuter 2008a ^a	bd	5/42 (12%)	3/20 (15%)	0,79 [0,21; 3,00]	-0,03 [-0,22; 0,15]	bd
Kuter 2010	78	35/154 (23%)	28/75 (37%)	0,61 [0,40; 0,92]	NNT = 7 [4; 56]	bd
Poważne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem						
Kuter 2008a ^d	bd	0/42 (0%)	0/20 (0%)	ND	ND	bd
Kuter 2010 ^f	78	7/154 (5%)	6/75 (8%)	0,57 [0,20; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd

Wartość p raportowana przez autorów badania.

*Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

a) Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wyn kach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

b) Dane z publi kacji Rummel 2009. W publikacji Kuter 2009 podano inne liczebności, tj. 147/154 (96%) oraz 69/75 (92%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC, z kolei w raporcie clinicaltrialsregister.eu podano liczebności 149/154 (97%) oraz 67/75 (89%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

c) Dane z publikacji Kuter 2009. Raportowano AE ogółem, które wystąpiły podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji (pomiędzy 52. a 78. tyg. badania). Dane nie obejmują wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

d) Dane z publi kacji Kuter 2007a.

e) W raporcie FDA 2008 podano inne liczebności, tj. 10/42 (24%) oraz 6/20 (30%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

f) W raporcie clinicaltrialsregister.eu podano inne liczebności, tj. 36/154 (23%) oraz 28/75 (37%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

W badaniu Kuter 2010 w grupie ROM istotnie statystycznie niższe niż w grupie SOC było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych – trombocytopenii. W badaniu Kuter 2008a ryzyko wystąpienia nieukładowych zawrotów głowy w ramieniu ROM w porównaniu z ramieniem kontrolnym pozostaje nieokreślone. Wyniki parametru względnego (RR) wskazują na brak istotności statystycznej dla porównania ROM vs SOC, natomiast wartość NNH wynosi 6 [3; 27]. Analiza pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń

niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ROM oraz SOC. Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane dla porównania ROM vs PLC w terapii ITP (badanie Kuter 2008a)

Punkt końcowy	ROM	PLC	ROM vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Zmęczenie	15/42 (36%)	7/20 (35%)	1,02 [0,50; 2,10]	0,01 [-0,25; 0,26]
Stłuczenie	13/42 (31%)	7/20 (35%)	0,88 [0,42; 1,87]	-0,04 [-0,29; 0,21]
Ból głowy	11/42 (26%)	6/20 (30%)	0,87 [0,38; 2,02]	-0,04 [-0,28; 0,20]
Krwawienie z nosa	11/42 (26%)	3/20 (15%)	1,75 [0,55; 5,57]	0,11 [-0,09; 0,32]
Ból stawów	10/42 (24%)	5/20 (25%)	0,95 [0,37; 2,42]	-0,01 [-0,24; 0,22]
Nieukładowe zawroty głowy	7/42 (17%)	0/20 (0%)	7,33 [0,44; 122,26]	NNH = 6 [3; 27]
Ból brzucha	5/42 (12%)	0/20 (0%)	5,37 [0,31; 92,65]	0,12 [-0,01; 0,24]
Ból ramienia	5/42 (12%)	0/20 (0%)	5,37 [0,31; 92,65]	0,12 [-0,01; 0,24]

Brak danych o okresie obserwacji.

Raportowano 5 najczęściej występujących AE oraz AE występujące o $\geq 10\%$ częściej w ramieniu ROM niż SOC.

Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. clinical study report)).

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Badania randomizowane

W badaniu Kuter 2010 w grupie ROM istotnie statystycznie niższe niż w grupie SOC było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych – trombocytopenii. W badaniu Kuter 2008a ryzyko wystąpienia nieukładowych zawrotów głowy w ramieniu ROM w porównaniu z ramieniem kontrolnym pozostaje nieokreślone. Wyniki parametru względnego (RR) wskazują na brak istotności statystycznej dla porównania ROM vs SOC, natomiast wartość NNH wynosi 6 [3; 27]. Analiza pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ROM oraz SOC. Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane dla porównania ROM vs PLC w terapii ITP (badanie Kuter 2008a)

Punkt końcowy	ROM	PLC	ROM vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Zmęczenie	15/42 (36%)	7/20 (35%)	1,02 [0,50; 2,10]	0,01 [-0,25; 0,26]
Stłuczenie	13/42 (31%)	7/20 (35%)	0,88 [0,42; 1,87]	-0,04 [-0,29; 0,21]
Ból głowy	11/42 (26%)	6/20 (30%)	0,87 [0,38; 2,02]	-0,04 [-0,28; 0,20]
Krwawienie z nosa	11/42 (26%)	3/20 (15%)	1,75 [0,55; 5,57]	0,11 [-0,09; 0,32]
Ból stawów	10/42 (24%)	5/20 (25%)	0,95 [0,37; 2,42]	-0,01 [-0,24; 0,22]
Nieukładowe zawroty głowy	7/42 (17%)	0/20 (0%)	7,33 [0,44; 122,26]	NNH = 6 [3; 27]
Ból brzucha	5/42 (12%)	0/20 (0%)	5,37 [0,31; 92,65]	0,12 [-0,01; 0,24]
Ból ramienia	5/42 (12%)	0/20 (0%)	5,37 [0,31; 92,65]	0,12 [-0,01; 0,24]

Brak danych o okresie obserwacji.

Raportowano 5 najczęściej występujących AE oraz AE występujące o $\geq 10\%$ częściej w ramieniu ROM niż SOC.

Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. clinical study report)).

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a)

Punkt końcowy	ROM	PLC	ROM vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Ból głowy	5/42 (12%)	2/20 (10%)	1,19 [0,25; 5,61]	0,02 [-0,14; 0,18]
Ból stawów	3/42 (7%)	0/20 (0%)	3,42 [0,18; 63,19]	0,07 [-0,03; 0,18]
Siniec w miejscu wstrzyknięcia	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]	-0,002 [-0,12; 0,11]

Brak danych o okresie obserwacji.

Raportowano 3 najczęściej występujące AE uznane za związane leczeniem.

Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. clinical study report)).

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Zdarzenia zakrzepowe	6/154 (4%)	2/75 (3%)	1,46 [0,30; 7,07]	0,01 [-0,04; 0,06]
Nowotwory hematologiczne lub MDS	0/154 (0%)	2/75 (2%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Krwawienie z nosaa	bd	17/75 (23%)	ND	ND
Zapalenie nosa i gardłaa	35/154 (23%)	14/75 (19%)	1,22 [0,70; 2,12]	0,04 [-0,07; 0,15]
Stłuczenia	bd	14/75 (19%)	ND	ND
Ból głowya	54/154 (35%)	bd	ND	ND
Zmęczenia	42/154 (27%)	bd	ND	ND

MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndrome); ND – nie dotyczy

Okres obserwacji: 78 tyg.

a) Dane z publikacji Rummel 2009.

Tabela 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Trombocytopenia	5/154 (3%)	9/75 (12%)	0,27 [0,09; 0,78]	NNT = 12 [7; 114]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. pneumonia)	4/154 (3%)	2/75 (3%)	0,97 [0,18; 5,20]	-0,001 [-0,04; 0,04]
Obrzęk obwodowy	3/154 (2%)	0/75 (0%)	3,43 [0,18; 65,61]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zator tętnicy płucnej	3/154 (2%)	0/75 (0%)	3,43 [0,18; 65,61]	0,02 [-0,01; 0,05]
Martwica kości	2/154 (1%)	1/75 (1%)	0,97 [0,09; 10,57]	-0,0003 [-0,03; 0,03]
Ból kończyn	2/154 (1%)	1/75 (1%)	0,97 [0,09; 10,57]	-0,0003 [-0,03; 0,03]
Artralgia	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Ból pleców	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Stłuczenie	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zakrzepica żył głębokich	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Krwawienie z nosa	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Wysypka	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Ból brzucha	1/154 (1%)	2/75 (3%)	0,24 [0,02; 2,64]	-0,02 [-0,06; 0,02]

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Duszność	1/154 (1%)	1/75 (1%)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Gorączka	1/154 (1%)	1/75 (1%)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Niewydolność nerek	1/154 (1%)	1/75 (1%)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Infekcje układu moczowego	1/154 (1%)	1/75 (1%)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
ITP	0/154 (0%)	3/75 (4%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Ból brzucha w górnej części	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Arytmia	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Bakteremia	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zapalenie oskrzeli	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zatrzymanie akcji serca	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zapaść krążeniowa	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Koagulopatia	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Próchnica zębów	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zaburzenia świadomości	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Alergiczne zapalenie skóry	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ból w okolicy łędźwiowej	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwotok z układu pokarmowego	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawe wymioty	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ból głowy	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Encefalopatia wątrobowa	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niewydolność wątroby	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Nowotwór złośliwy wątroby	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Półpasiec	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Przełom nadciśnieniowy	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niewydolność lewej komory serca	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Nacieki w płucach	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Choroby psychosomatyczne	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Rak odbytnicy	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Oslabienie czynności nerek	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ropień okołozębowy	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Migotanie komór	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]

MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndrome)
Okres obserwacji: 78 tyg.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM w populacji z ITP z zachowaną śledzoną w ramach badań nierandomizowanych są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego AE raportowano u 84% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010), natomiast wystąpienie przynajmniej jednego SAE u 19% (12% oraz 23% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 15\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (16%) i ból stawów (15%).

Szczegóły znajdują się w Aneksie E.2 w AKL Wnioskodawcy.

Populacja łączna obejmująca pacjentów z zachowaną śledzoną oraz będących po splenektomii

Zdarzenia niepożądane ogółem

W populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzoną oraz w populacji pacjentów po przebytej SPL pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane uznanych za związane z leczeniem.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 36. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs PLC w terapii ITP ***

Badanie	OB [tyg.]	ROM	PLC	ROM vs PLC		Wartość p**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
AE ogółem						
Kuter 2008a***	36	84/84 (100%)	39/41 (95%)	1,06 [0,98; 1,14]	0,05 [-0,03; 0,12]	bd
SAE ogółem						
Kuter 2008a***	36	14/84 (17%)	8/41 (20%)	0,85 [0,39; 1,87]	-0,03 [-0,17; 0,12]	bd
SAE uznane za związane z leczeniem						
Kuter 2008a***	36	2/84 (2%)	0/41 (0%)	2,47 [0,12; 50,31]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd

OB – okres obserwacji

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

*** Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzoną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b).

a) Dane z publikacji Jamali 2009.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie zwiększone ryzyko wystąpienia nieukładowych zawrotów głowy, bólu mięśni oraz bólu brzucha w ramieniu ROM w porównaniu z ramieniem kontrolnym pozostaje nieokreślone. Wyniki parametru względnego (RR) dla tych zdarzeń niepożądanych wskazują na brak istotności statystycznej dla porównania ROM vs SOC, natomiast wartości NNH wynoszą odpowiednio: 6 [3; 12], 8 [4; 33] oraz 9 [5; 30]. Pomiędzy ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grupa dla porównania ROM vs PLC w terapii ITP (badanie Kuter 2008a)**

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Ból głowy	29/84 (35%)	13/41 (32%)	1,09 [0,64; 1,86]	0,03 [-0,15; 0,20]
Zmęczenie	28/84 (33%)	12/41 (29%)	1,14 [0,65; 2,00]	0,04 [-0,13; 0,21]
Krwawienie z nosa	27/84 (32%)	10/41 (24%)	1,32 [0,71; 2,45]	0,08 [-0,09; 0,24]

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Artralgia	22/84 (26%)	8/41 (20%)	1,34 [0,65; 2,75]	0,07 [-0,09; 0,22]
Stłuczenie	21/84 (25%)	10/41 (24%)	1,03 [0,53; 1,97]	0,01 [-0,15; 0,17]
Wybroczyny	14/84 (17%)	9/41 (22%)	0,76 [0,36; 1,61]	-0,05 [-0,20; 0,10]
Biegunka	14/84 (17%)	6/41 (15%)	1,14 [0,47; 2,75]	0,02 [-0,11; 0,15]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14/84 (17%)	5/41 (12%)	1,37 [0,53; 3,54]	0,04 [-0,08; 0,17]
Nieukładowe zawroty głowy	14/84 (17%)	0/41 (0%)	14,33 [0,88; 234,43]	NNH = 6 [3; 12]
Bezsenność	13/84 (16%)	3/41 (7%)	2,12 [0,64; 7,01]	0,08 [-0,03; 0,19]
Ból mięśni	12/84 (14%)	1/41 (2%)	5,86 [0,79; 43,52]	NNH = 8 [4; 33]
Ból pleców	11/84 (13%)	4/41 (10%)	1,34 [0,46; 3,96]	0,03 [-0,08; 0,15]
Nudności	11/84 (13%)	4/41 (10%)	1,34 [0,46; 3,96]	0,03 [-0,08; 0,15]
Ból kończyn dolnych	11/84 (13%)	2/41 (5%)	2,68 [0,62; 11,56]	0,08 [-0,02; 0,18]
Kaszel	10/84 (12%)	7/41 (17%)	0,70 [0,29; 1,70]	-0,05 [-0,19; 0,08]
Niepokój	9/84 (11%)	5/41 (12%)	0,88 [0,31; 2,45]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Krwawienie z dziąseł	9/84 (11%)	5/41 (12%)	0,88 [0,31; 2,45]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Ból brzucha	9/84 (11%)	0/41 (0%)	9,39 [0,56; 157,46]	NNH = 9 [5; 30]
Zapalenie nosa i gardła	7/84 (8%)	7/41 (17%)	0,85 [0,31; 2,29]	-0,02 [-0,11; 0,08]
Wylewy podskórne (ang. ecchymosis)	6/84 (7%)	6/41 (15%)	0,49 [0,17; 1,42]	-0,07 [-0,20; 0,05]
Zakrzepica ^b	2/84 (2%)	1/41 (2%)	0,98 [0,09; 10,46]	-0,001 [-0,06; 0,06]

Okres obserwacji: 36 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzoną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b).

a) Chyba, że zaznaczono inaczej.

b) Zdarzenie niepożądane raportowane niezależnie od częstości występowania.

Tabela 38. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)**

Punkt końcowy	ROM	PLC	ROM vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Krwotok z układu pokarmowego	2/84 (2%)	0/41 (0%)	2,47 [0,12; 50,31]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2/84 (2%)	2/41 (5%)	0,49 [0,07; 3,34]	-0,02 [-0,10; 0,05]
Krwotok wewnątrzczaszkowy	1/84 (1%)	1/41 (2%)	0,49 [0,03; 7,61]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Obrzęk naczynioruchowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Chłoniak z komórek B	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zaburzenia szpiku kostnego	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Udar mózgu	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]

Punkt końcowy	ROM	PLC	ROM vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Wylewy podskórne (ang. ecchymosis)	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Krwawienie z nosa	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Obecność krwi w kale	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Uraz głowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nadwrażliwość	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nadciśnienie	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Hipowolemia	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
ITP	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wybroczyny na błonie śluzowej jamy ustnej	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wysięk osierdziowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zatorowość obwodowa	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Niedokrwienie obwodowe	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wypadek drogowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Złamanie mostka	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Próba samobójcza	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. pneumonia)	0/84 (0%)	2/41 (5%)	0,10 [0,005; 2,01]	-0,05 [-0,12; 0,03]
Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Krwotok mózgowy	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Zespół Evansa	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Krwotok z żołądka	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Ból głowy	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Wybroczyny	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Pierwotne atypowe zapalenie płuc	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Zator tętnicy płucnej	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Skaza krwotoczna	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]

Okres obserwacji: 36 tyg.

Dane z raportu FDA 2008.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzioną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną oraz będących po SPL w ramach badania nierandomizowanego są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 93% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010), natomiast wystąpienie przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u 30% (12% oraz 23% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była trombocytopenia lub pogorszenie lub nawrót ITP (7%). Z kolei do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 20\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (29%) i ból stawów (20%).

Wyniki bezpieczeństwa długoterminowego stosowania ROM w ramach przedłużenia badania trwającego 5 lat są zbliżone do wyników uzyskanych w ramieniu ROM z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 98% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem należały trombocytopenia oraz zwiększenie stężenia retykuliny w szpiku kostnym, jednak występowały bardzo u pojedynczych pacjentów (1%).

Z kolei do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 30\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały:

- ból głowy (38%, w tym ból głowy uznany za związany z leczeniem u 7%),
- zapalenie nosa i gardła (34%),
- zmęczenie (32%),
- stłuczenie (31%).

Szczegóły znajdują się w Aneksie E.2 w AKL Wnioskodawcy.

Wyniki badań praktyki rzeczywistej

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z ITP z zachowaną śledziona leczonych ROM była raportowana w ramach jednego badania obserwacyjnego (Steurer 2017). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane zaledwie u 4% chorych. U żadnego z pacjentów nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Do jedynych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu należały:

- zdarzenia zakrzepowe występujące u 2% pacjentów oraz
- zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego występujące u $<1\%$ pacjentów.

Wśród wszystkich chorych włączonych do badań obserwacyjnych, niezależnie od statusu przebycia SPL, a więc pacjentów z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL raportowano:

- zdarzenia niepożądane ogółem u 4–22% pacjentów,
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem u 1–4% pacjentów.

Do najczęściej raportowanych (występujących u $>5\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały: ból stawów (1–26%), trombocytoza (7–19%), zmęczenie (13%) oraz nudności (7%).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – dane z badań dotyczących praktyki rzeczywistej (jeżeli nie wskazano inaczej: populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Bezpieczeństwo terapii ogółem	
AE ogółem	38/196 (19%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	8/196 (4%)
AE prowadzące do zgonu	0/196 (0%)
SAE ogółem	8/196 (4%)
Zdarzenia niepożądane (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledziona)	
Zdarzenia zakrzepowe	5/196 (2%)
Zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego	1/196 ($<1\%$)
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Mazza 2016^a)	
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zaprzestania terapii	1/55 ^b (2%)
Ból stawów prowadzący do czasowego przerwania terapii	1/55 (2%)
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017)	
AE ogółem	73/340 (22%)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	14/340 (4%)
AE prowadzące do zgonu	0/340 (0%)
SAE ogółem	13/340 (4%)
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017)	
Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowe	7/340 (2%)
Zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego	2/340 (1%)
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Khellaf 2011^c)	
AE prowadzące do zaprzestania terapii	2/72 (3%)
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Khellaf 2011^{c,d})	
Ból stawów	18/72 (26%)
Zmęczenie	9/72 (13%)
Nudności	5/72 (7%)
Trombocytoza (PLT >400 tys./mm ³)	14/72 (19%)
Trombocytoza (PLT >1000 tys./mm ³)	5/72 (7%) ^e
Przejściowy atak niedokrwienny mózgu	2/72 (3%)
Uporczywe bóle głowy	1/72 (1%)
Uporczywe bóle stawów	1/72 (1%)
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON^c)	
AE ogółem	4/100 (4%)
AE prowadzące do zgonu	0/100 (0%)
SAE ogółem	1/100 (1%)
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON^{c,f})	
Limfocytoza	1/100 (1%)
Zakrzepica	1/100 (1%)
Zwiększenie liczby krwinek białych	1/100 (1%)
Zwiększone tętno	1/100 (1%)
Ból brzucha	1/100 (1%)
Zaburzenia połykania	1/100 (1%)
Ból stawów	1/100 (1%)
Ból pleców	1/100 (1%)
Ból kończyn	1/100 (1%)
Ból głowy	2/100 (2%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON^{c,g})	
Zakrzepica	1/100 (1%)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zaburzenia połykania	1/100 (1%)

Jeżeli nie wskazano inaczej: mediana okresu obserwacji: 24 mies.

a) Brak danych o okresie obserwacji w badaniu; b) Zakrzepica żył; c) Okres obserwacji: 2 lata; d) Raportowano najczęściej występujące AE (brak szczegółów).
e) W publikacji do badania podano 2 sprzeczne informacje: w tabeli podano odsetek 5/72 (7%), natomiast w tekście 3/72 (4%); f) Raportowano wszystkie AE.
g) Raportowano wszystkie SAE (obydwa zdarzenia wystąpiły u jednego pacjenta)

W badaniu Mazza 2016 raportowano zgon jednego pacjenta leczonego ROM, u którego po niepowodzeniu tej terapii przeprowadzono zabieg SPL, który także był nieskuteczny. Pacjent zmarł z powodu krwotoku do mózgu. W pozostałych badaniach obserwacyjnych nie podano informacji o zgonach pacjentów leczonych ROM. Wynik z badania Mazza 2016 jest spójny z wynikami pochodzącymi z randomizowanych badań klinicznych, w których raportowano po jednym zgonie zarówno w badaniu Kuter 2008a, jak i Kuter 2010.

Tabela 40. Ryzyko zgonu – dane z badań dotyczących praktyki rzeczywistej (populacja pacjentów z zachowaną śledzoną)

Badanie	OB [tyg.]	ROM
		n/N (%)
Mazza 2016	bd	1/44 (2%) ^a

OB – okres obserwacji

a) Zgon spowodowany krwotokiem mózgowym u jednego pacjenta, u którego po niepowodzeniu ROM przeprowadzono zabieg SPL, który także był nieskuteczny.

Porównanie pośrednie

ROM vs ELT na podstawie badań Kuter 2008a, Kuter 2010 oraz Cheng 2011 (RAISE)

W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM oraz ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE), zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z leczeniem oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem 2 niespecyficznych zdarzeń, tj. nieukładowych zawrotów głowy oraz bezsenności, dla których wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie ROM w porównaniu z grupą ELT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej ograniczając zaprezentowanie wyników dotyczących występowania AE ogółem w populacji z zachowaną śledzoną będącej przedmiotem niniejszej analizy. Pozostałe szczegółowe wyniki dotyczące występowania AE ogółem, AE uznanych z za związane z leczeniem oraz SAE ogółem w populacji ogólnej raportowane w populacji ogólnej niezależnie od statusu splenektomii są dostępne w analizie dodatkowej wnioskodawcy w rozdziale 2.5.2., tabela 14. W przypadku porównania wyników dotyczących występowania szczegółowych zdarzeń niepożądanych zaprezentowano jedynie wyniki dla których wykazano istotnie statystycznie różnice między interwencjami.

Tabela 41. Bezpieczeństwo terapii dla porównania pośredniego metodą Buchera ROM vs ELT

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	IS
AE ogółem – populacja z zachowaną śledzoną					
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^a	bd	42/42 (100%)	19/20 (95%)	1,06 [0,94; 1,20]	NIE
ROM vs SOC (Kuter 2010) ^b	52	146/154 (95%)	69/75 (92%)	1,03 [0,95; 1,11]	NIE
ELT vs SOC	30	69/85 (81%)	36/41 (88%)	0,92 [0,79; 1,08]	NIE
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	bd vs 30	-	-	1,15 [0,94; 1,40]	NIE
ROM vs ELT (Kuter 2010)	52 vs 30	-	-	1,12 [0,94; 1,33]	NIE
Nieukładowe zawroty głowy – populacja ogólna (z zachowaną śledzoną i po SPL)*					
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	14/84 (17%)	0/41 (0%)	14,33 [0,88; 234,43]	NIE
ELT vs SOC	30	5/135(4%)	6/61 (10%)	0,38 [0,12; 1,19]	NE
ROM vs ELT	36 vs 30	-	-	37,71 [1,84; 771,90]	TAK

Bezsenność – populacja ogólna (z zachowaną śledziona i po SPL)*					
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	13/84 (16%)	3/41 (7%)	2,12 [0,64; 7,01]	NIE
ELT vs SOC	30	2/135 (1%)	4/61 (7%)	0,23 [0,04; 1,20]	NIE
ROM vs ELT	36 vs 30	-	-	9,22 [1,15; 73,34]	TAK

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event), ELT –eltrombopag, OB. – okres badania; ROM – romiplostym, RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SOC – terapia standardowa.

*z wyjątkiem badania Kuter 2010, które obejmowało wyłącznie pacjentów z zachowaną śledziona;

^adane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. clinical study report));

^bdane z publikacji Rummel 2009.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne porównania pośredniego z zastosowaniem metody Buchera, na podstawie których stwierdzono niewielkie różnice w wynikach RR poszczególnych punktów końcowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem uzyskanych przez wnioskodawcę, należy jednak podkreślić, że nie wpływają one na wnioskowanie i tym samym w powyższych tabelach uwzględniono jedynie wyniki przedstawione przez Wnioskodawcę.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie randomizowane Shirasugi 2011

W przypadku pierwszorzędnego pkt. końcowego ROM osiągnął statystycznie istotną przewagę nad PLC uzyskując medianę czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 11 tygodni (9, 12) w grupie badanej i 0 tygodni (0, 0) w grupie kontrolnej. U pacjentów leczonych ROM po splenektomii i bez splenektomii zaobserwowano podobne wyniki związane z medianą czasu trwania odpowiedzi (mediana 11,0 vs 10,5 tygodnia). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42. Wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego u pacjentów leczonych ROM vs PLC [Shirasugi 2011]

Endpoint	Placebo (N = 12)	AMG 531 (N = 22)	Treatment group comparison p-value
Primary Endpoint			
Number of Weeks With Weekly Platelet Response			
Median	0.0 weeks	11.0 weeks	<0.0001 ^a
Q1, Q3	(0.0, 0.0 weeks)	(9.0, 12.0 weeks)	

^aza pomocą testu sumy rang Wilcoxona

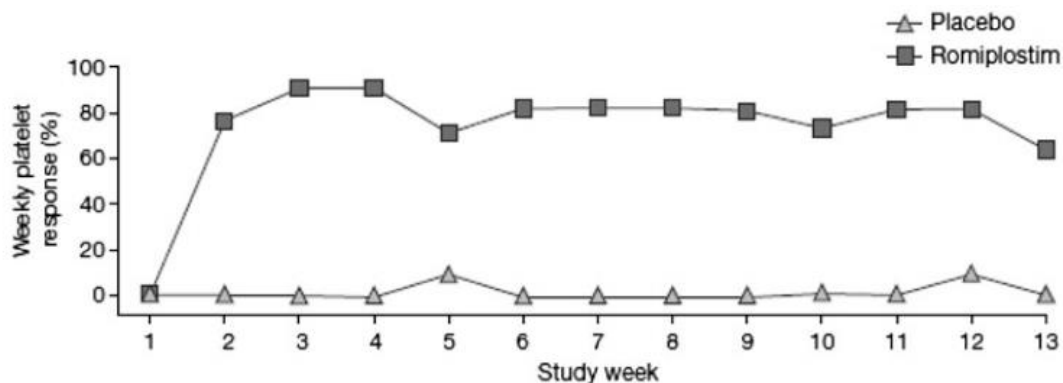
Tabela 43. Wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego uwzględniając status splenektomii u pacjentów leczonych ROM vs PLC [Shirasugi 2011]

	Placebo Splenectomy		AMG 531 Splenectomy	
	Yes (N = 5)	No (N = 7)	Yes (N = 10)	No (N = 12)
Weekly Platelet Response^a: - n(%)				
n	5	7	10	12
Mean	0.0	0.3	9.7	9.3
SD	0.0	0.5	3.4	3.5
Median	0.0	0.0	11.0	10.5
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 1.0	10.0, 11.0	8.0, 12.0
Min, Max	0, 0	0, 1	1, 12	0, 12

^aTygodniowa odpowiedź płytkowa została zdefiniowana jako tygodniowa liczba płytek krwi między tygodniem 2 a tygodniem 13 włącznie. Tygodnie z brakiem liczby płytek krwi uznano za brak tygodniowej odpowiedzi.

Wzrost liczby płytek krwi można było zaobserwować w grupie ROM już 1 tydzień po pierwszym podaniu badanego leku. Średnia liczba płytek krwi w grupie ROM wzrosła do poziomu maksymalnego równego $303,9 \times 10^9/l$

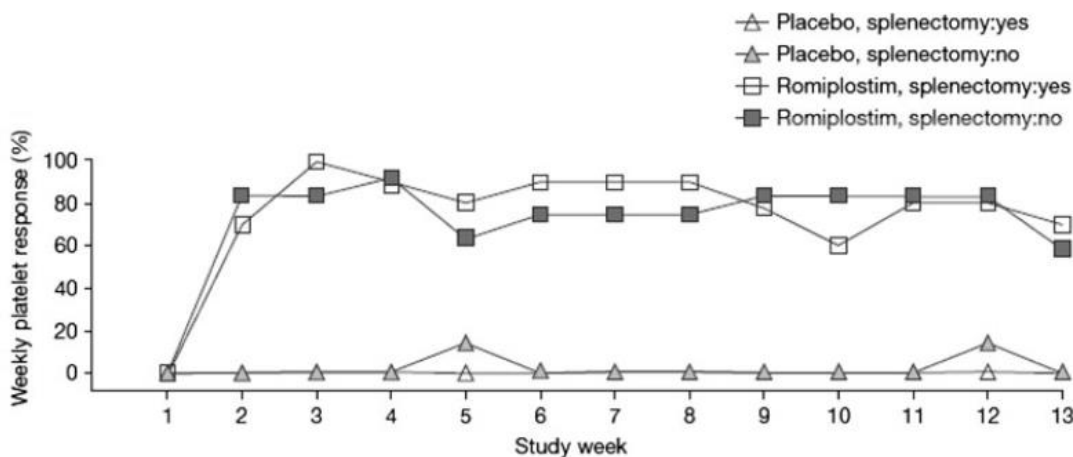
w 3. tygodniu i pozostała na podwyższonym średnim poziomie w zakresie od około $96 \times 10^9/l$ do $272 \times 10^9/l$ przez pozostałą część okresu leczenia, podczas gdy poziomy w grupie placebo nie zmieniły się znacząco podczas badania – średnia liczba płytek krwi w grupie placebo wyniosła $16,8 \times 10^9/l$. Wskaźnik odpowiedzi n leczenie w grupie ROM pozostawał stabilny przez cały okres leczenia.



Placebo (n)	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	12	11	12
Romiplostim (n)	22	22	22	22	21	22	22	22	21	22	22	22	22

Rycina 3. Tygodniowa odpowiedź na leczenie związana z uzyskaniem odpowiedniej liczby płytek krwi u pacjentów leczonych ROM vs PLC [Shirasugi 2011]

Analizując wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie należy zauważyć, że stan splenektomii nie wydawał się mieć wpływu na cotygodniową odpowiedź związaną z uzyskaniem odpowiedniej liczby płytek krwi w żadnym z ramion badania.



△ Placebo, yes (n)	5	5	5	5	4	4	4	4	4	5	4	5
△ Placebo, no (n)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
□ Romiplostim, yes (n)	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
■ Romiplostim, no (n)	12	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12

Rycina 4. Tygodniowa odpowiedź na leczenie związana z uzyskaniem odpowiedniej liczby płytek krwi u pacjentów według statusu splenektomii [Shirasugi 2011]

Romiplostym był również lepszy od placebo biorąc pod uwagę wyniki dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, z wyjątkiem odsetka pacjentów wymagających leków doraźnych. Większa liczba pacjentów w grupie ROM niż w grupie PLC uzyskała odpowiedzi płytkowe w tygodniach 2-13, co określono na podstawie 4 dodatkowych definicji odpowiedzi płytkowej. Liczba pacjentów z największą liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ i podwojeniem względem wartości wyjściowej wyniosła 21 z 22 (95,5%) w grupie ROM i 1 z 12 (8,3%) w grupie PLC. Liczba pacjentów leczonych ROM, którzy mieli największą liczbę płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, $\geq 200 \times 10^9/l$ i $\geq 400 \times 10^9/l$ wynosiła odpowiednio 19 z 22 (86,4%), 16 z 22 (72,7%), i 7 z 22 (31,8%), podczas gdy żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie osiągnął takich poziomów liczby płytek krwi.

Tabela 44. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych u pacjentów leczonych ROM vs PLC [Shirasugi 2011]

Secondary Endpoints	Placebo (N = 12)	AMG 531 (N = 22)	Treatment group comparison p-value
Proportion of Subjects With Increase of Platelet Count by $20 \times 10^9/L$ or Greater from Baseline			
Incidence rate - n (%)	3 (25.0%)	21 (95.5%)	<0.0001 ^b
Change from Baseline in Mean of Last 4 Platelet Counts During Week 2 to Week 13			
Mean	$2.3 \times 10^9/L$	$109.7 \times 10^9/L$	0.0003 ^c
SD	$6.5 \times 10^9/L$	$88.5 \times 10^9/L$	
Number of Weeks With Platelet Count Between 50 and $200 \times 10^9/L$ Inclusive During Week 2 to Week 13			
Mean	0.2 weeks	6.3 weeks	<0.0001 ^a
SD	0.4 weeks	3.2 weeks	
Proportion of Subjects Requiring Rescue Medications			
Incidence Rate - n (%)	2 (16.7%)	2 (9.1%)	0.6015 ^b

^aza pomocą testu sumy rang Wilcoxon; ^bza pomocą dokładnego testu Fishera; ^cza pomocą analizy kowariancji (ANCOVA)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$ w tygodniach 2-13 pozostawał większy w grupie ROM niż w grupie PLC niezależnie od statusu splenektomii. Uwzględniając dane z ostatniego okresu obserwacji (13 tygodni) w grupie ROM 12 z 22 (54,5%) pacjentów osiągnęło tygodniową liczbę płytek krwi między 50 a $200 \times 10^9/L$, natomiast w grupie PLC żaden z pacjentów nie osiągnął odpowiedniej liczby płytek krwi definiowanej jako odpowiedź na leczenie.

Tabela 45. Tygodniowa odpowiedź na leczenie związana z uzyskaniem liczby płytek krwi między 50 a $200 \times 10^9/L$ u pacjentów według statusu splenektomii w tygodniach 2-13 [Shirasugi 2011]

	Placebo Splenectomy		AMG 531 Splenectomy	
	Yes (N = 5)	No (N = 7)	Yes (N = 10)	No (N = 12)
Weekly Platelet Count Between 50 and $200 \times 10^9/L$ Inclusive: - n/N(%)				
Week 2	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	4/10 (40.0)	7/12 (58.3)
Week 3	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	5/10 (50.0)	4/12 (33.3)
Week 4	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	4/10 (40.0)	3/12 (25.0)
Week 5	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)	5/10 (50.0)	4/11 (36.4)
Week 6	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	7/10 (70.0)	7/12 (58.3)
Week 7	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	6/10 (60.0)	6/12 (50.0)
Week 8	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	5/10 (50.0)	4/12 (33.3)
Week 9	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	5/9 (55.6)	7/12 (58.3)
Week 10	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	5/10 (50.0)	9/12 (75.0)
Week 11	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	7/10 (70.0)	9/12 (75.0)
Week 12	0/4 (0.0)	1/7 (14.3)	7/10 (70.0)	7/12 (58.3)
Week 13	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	6/10 (60.0)	6/12 (50.0)

Pomiędzy ROM oraz PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka zgonów.

Tabela 46. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs PLC w terapii ITP [badanie Shirasugi 2011]

Punkt końcowy	ROM	PLC	ROM vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
AE ogółem	20/22 (91%)	11/12 (92%)	0,99 [0,80; 1,23]	-0,01 [-0,20; 0,19]
AE 3. stopnia	2/22 (9%)	1/12 (8%)	1,09 [0,11; 10,83]	0,01 [-0,19; 0,20]

Punkt końcowy	ROM	PLC	ROM vs PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
AE uznane za związane z leczeniem	9/22 (41%)	4/12 (33%)	1,23 [0,48; 3,16]	0,08 [-0,26; 0,41]
SAE ogółem	2/22 (9%)	1/12 (8%)	1,09 [0,11; 10,83]	0,01 [-0,19; 0,20]
SAE uznane za związane z leczeniem	0/22 (0%)	0/12 (0%)	ND	ND

Zdarzenia niepożądane, które odnotowano z 5% większą częstością w grupie romiplostymu niż w grupie placebo były: zapalenie nosogardzieli (41 vs 17%) , ból głowy (32 vs 17%), obrzęk obwodowy (18 vs 0%), ból pleców (14 vs 0%), ból kończyn (14 vs 0%), wapnica nerek (9 vs 0%) oparzenia termiczne (9 vs 0%), małopłytkowość (9 vs 0%) i zmęczenie (9 vs. 0%).

Znaczące (stopień 3) krwawienia wystąpiły u 1 pacjenta w grupie romiplostymu (krwotok podpajęczynówkowy w 3 tygodniu; 3. tydzień liczba płytek krwi wynosiła $120 \times 10^9/l$) i 1 pacjent w grupie placebo (krwotok podpajęczynówkowy, krwotok mózgowy i krwotok z przewodu pokarmowego w 10. tygodniu; w tym tygodniu nie wykonano pomiaru płytek krwi, ale liczba płytek w 11. tygodniu wyniosła $23 \times 10^9/l$).

Żaden pacjent nie zmarł podczas badania, w ciągu 30 dni po zakończeniu fazy leczenia lub pod koniec badania oraz żaden pacjent nie wycofał się z badania z powodu zdarzenia niepożądanego lub z jakiegokolwiek innego powodu.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Nplate):

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostymem wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na romiplostym w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania została opisana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasy układów i narządów MedDRA oraz grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 47. Zestawienie działań niepożądanych – ChPL Nplate

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa***
	Często	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła***, zapalenie spojówek***, infekcje uszu***, zapalenie zatok****/*****, zapalenie oskrzeli*****
	Niezbyt często	Grypa, zakażenie umiejscowione, zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Szpiczak mnogi, zwłóknienie szpiku
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zaburzenia dotyczące szp ku kostnego, małopłytkowość, niedokrwistość
	Niezbyt często	Niedokrwistość aplastyczna, niewydolność szpiku kostnego, leukocytoza, splenomegalia, nadpłytkowość, zwiększenie liczby płytek krwi, nieprawidłowa liczba płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Nadwrażliwość**
	Często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Nietolerancja alkoholu, brak łaknienia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsensowność
	Niezbyt często	Depresja, nieprawidłowe marzenia senne
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, migrena, parestezje
	Niezbyt często	Klonus, zaburzenia smaku, niedoczulica, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych, neuropatia obwodowa, zakrzepica zatoki poprzecznej
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Krwotok spojówkowy, zaburzenia akomodacji, ślepotą, zaburzenia dotyczące oka, świąd oka, nasilenie łzawienia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, zwiększona częstość akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca)
	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, zatorowość naczyń obwodowych, niedokrwienie naczyń obwodowych, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zakrzepica, erytromelalgia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Ból jamy ustnej i gardła***
	Często	Zatorowość płucna
	Niezbyt często	Kaszel, wyciek wodnisty z nosa, suchość błony śluzowej gardła, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból podczas oddychania
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból w nadbrzuszu***
	Często	Nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność

	Niezbyt często	Wymioty, krwotok z odbyticy, przykry zapach z ust, dysfagia, refluks żołądkowo-przełykowy, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zakrzepica żyły wrotnej, zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, wybroczyny, wysypka
	Niezbyt często	Łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło, trądzik, kontaktowe zapalenie skóry, sucha skóra, egzema, rumień, wysypka złuszcząca, nieprawidłowy porost włosów, świerzbączka, plamica, wysypka grudkowata, wysypka swędząca, guzki skórne, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców, bóle kości
	Niezbyt często	Szttywność mięśni, osłabienie mięśni, ból barku, drzenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Obecność białka w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwawienie z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania, obrzęki obwodowe***
	Niezbyt często	Krwotok w miejscu podania, ból w klatce piersiowej, drażliwość, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, uczucie gorąca, uczucie podenerwowania
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie temperatury ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Słuczenie

** Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

*** Dodatkowe działania niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

**** Dodatkowe działania niepożądane odnotowane u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy.

Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa romiplostymu był podobny u dorosłych pacjentów, niezależnie od czasu utrzymywania się pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W szczególności w zintegrowanej analizie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej utrzymującej się ≤ 12 miesięcy ($n = 311$) uwzględniono biorących udział w 9 badaniach klinicznych 277 dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się ≤ 12 miesięcy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę romiplostymu. Zintegrowana analiza wykazała występowanie następujących działań niepożądanych (częstość występowania co najmniej 5% i o co najmniej 5% większa w przypadku Nplate w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym) u przyjmujących romiplostym pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy, ale które nie były obserwowane u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się > 12 miesięcy: zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok [zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)].

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Ponadto działania przedstawione poniżej zostały uznane za związane z leczeniem romiplostymem.

Epizody krwawienia

W całym programie badań klinicznych związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną u osób dorosłych obserwowano odwrotną zależność pomiędzy epizodami krwawienia i liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3 . stopnia) epizody krwawienia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 30 \times 10^9/l$. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2 . stopnia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 50 \times 10^9/l$. Nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej częstości występowania krwawień między pacjentami leczonymi produktem Nplate a przyjmującymi placebo.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych u 9 pacjentów zgłoszono epizod krwawienia uznany za ciężki (5 pacjentów [6,0%] przyjmujących romiplostym, 4 pacjentów [9,8%] otrzymujących placebo; iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,59; 95% CI = 0,15; 2,31). Zdarzenia w postaci krwawień o stopniu nasilenia 2. lub więcej zgłosiło 15% pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 34% pacjentów otrzymujących placebo (iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,35; 95% CI = 0,14; 0,85).

W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży średnia (SD) liczba złożonych epizodów krwawienia wyniosła 1,9 (4,2) w grupie przyjmującej romiplostym i 4,0 (6,9) w grupie otrzymującej placebo.

Trombocytoza

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zareportowano 3 przypadki trombocytozy, $n = 271$. U żadnego z 3 pacjentów nie zanotowano klinicznych następstw w związku ze zwiększeniem liczby płytek krwi.

U dzieci i młodzieży trombocytoza występowała niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$ pacjentów), a liczba przypadków wyniosła 1 (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,4% (1) dla trombocytozy stopnia ≥ 3 . lub ciężkiej trombocytozy.

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania produktu leczniczego

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych zareportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, $n = 271$.

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS)

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) przedwcześnie zakończono leczenie romiplostymem, ponieważ stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (AML) i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku. Całkowity czas przeżycia był zbliżony do grupy placebo.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych u 4 spośród 271 pacjentów przerwano podawanie romiplostymu z powodu złogów retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych pacjentów wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną badano przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi i TPO u 5,7% (60/1046) oraz 3,2% (33/1046) pacjentów stwierdzono powstawanie przeciwciał wiążących, skierowanych odpowiednio przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie, natomiast jedynie u 4 pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu, jednak przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną (TPO). Spośród 4 pacjentów u 2 pacjentów uzyskano wynik ujemny na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko romiplostymowi w ostatnim punkcie czasowym pacjenta (wynik przemijający dodatni), a u 2 pacjentów wynik wciąż dodatni w ostatnim punkcie czasowym (trwałe przeciwciała). Częstość występowania wcześniej istniejących przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie wyniosła odpowiednio 3,3% (35/1046) i 3,0% (31/1046).

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. W przypadku podejrzenia powstania przeciwciał neutralizujących należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu uzyskania informacji dotyczących testów do oznaczania przeciwciał.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego

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

odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

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

Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym.

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

Błędy medyczne

U pacjentów otrzymujących Nplate zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki. U dzieci i młodzieży w niektórych przypadkach dokładne dawkowanie produktu jest uzależnione od dodatkowego etapu w procedurze rozcieńczenia roztworu po rozpuszczeniu, co może zwiększać ryzyko błędów medycznych.

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

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

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

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS). Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych,

należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

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

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

Utrata odpowiedzi na romiplostym

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

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Nplate przejrano strony internetowe:

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

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji:

Komunikat z dnia 07.12.2010 r.

Zawiera nowe zalecenia dotyczące dostosowania dawki romiplostymu (Nplate) u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz ostrzeżenia dotyczące jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami czynności wątroby. Zgodnie z treścią „U pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonej agonistami trombopoetyny (TPO) rozpoznano zakrzepicę żyły wrotnej. Wartości progowe liczby płytek krwi, przy których należy zmniejszyć dawkę romiplostymu i przerwać leczenie zostały obniżone odpowiednio do $> 150 \times 10^9/l$ w ciągu 2 kolejnych tygodni i $> 250 \times 10^9/l$, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zakrzepów / zakrzepów z zatorami. Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonej agonistami TPO¹⁵.”

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 12.08.2011 r.

Dotyczy ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących romiplostym (Nplate). W jego treści wskazano, że „W oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania klinicznego z udziałem pacjentów z małopłytkowością, której towarzyszą zespoły mielodysplastyczne stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem (Nplate) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Nplate wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) (ang. chronic ITP); nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych

¹⁵ <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat.pdf> [dostęp: 20.04.2022 r.]

z małopłytkowością. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku powinno zostać potwierdzone poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością. Obecność zespołów mielodysplastycznych musi zostać wykluczona. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia produktem Nplate oraz w czasie trwania choroby i leczenia¹⁶.". Przedstawione powyżej dokumenty zawierają dalsze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, a ich treści zostały zatwierdzone przez EMA.

Na stronie EMA odnaleziono dokument opracowany przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), w którym poinformowano o aktualizacji planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) po złożeniu końcowego raportu z badania obserwacyjnego oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo leczenia romiplostymem w rzeczywistej praktyce klinicznej w trzech krajach nordyckich¹⁷. Obowiązujący RMP zawiera wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyka wymieniono następująco: nawrót trombocytopenii po odstawieniu romiplostymu, zwiększony poziom retykuliny szpiku kostnego, trombocytoza, ryzyko krwawienia u pacjentów z ITP ze stałym niskim poziomem płytek krwi, ryzyko krwawienia w okresie niskiej liczby płytek krwi u pacjentów ze zmienną liczbą płytek krwi, postępy w istniejących MDS, powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe, błędy w podawaniu lub dawkowaniu romiplostymu, reakcje nadwrażliwości. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: przeciwciała neutralizujące reagujące krzyżowo z endogenną trombopoetyną, zwłóknienie szpiku kostnego, równoczesną leukocytozę i anemię, zaburzenia czynności nerek. Brakujące informacje dotyczą stosowania romiplostymu u kobiet będących w ciąży lub karmiących piersią, pacjentów z chorobami nerek, wątroby, serca lub płuc, pacjentów z zaburzeniami komórek macierzystych szpiku kostnego i/lub jakiegokolwiek aktywnego nowotworu złośliwego oraz pacjentów leczonych jednocześnie rytuksymabem lub środkami alkilującymi¹⁸.

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono dokument opracowany w styczniu 2021 roku zawierający opis pełnych informacji dotyczących produktu leczniczego Nplate. Wskazano w nim najczęstsze działania niepożądane występujące u osób dorosłych takie jak: ból głowy, ból stawów, zawroty głowy, problemy ze snem, tkliwość lub osłabienie mięśni, ból rąk i nóg, ból żołądka (brzucha), ból barku, niestrawność, mrowienie lub drętwienie rąk i stóp, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, wymioty, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel, nudności oraz ból jamy ustnej i gardła¹⁹. Ponadto odnaleziono komunikat z 2011 roku, informujący o zmianach w Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (REMS, ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategy), który informuje o zatwierdzeniu zmiany w strategiach oceny i łagodzenia ryzyka dla romiplostymu (Nplate) i eltrombopagu (Promacta, GlaxoSmithKline LLC) w celu usunięcia programów ograniczonej dystrybucji i wymogów dotyczących raportowania bezpieczeństwa, które były częścią REMS. Zgodnie z treścią komunikatu wymagania dotyczące gromadzenia danych przez lekarzy i placówki medyczne oraz rejestracja pacjentów nie są już konieczne²⁰. Na stronie FDA odnaleziono również informację o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka i nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) z 2020 r., którego treść wskazuje na złe dawkowanie produktu leczniczego Nplate²¹.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase²², która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Nplate od czasu wprowadzenia leku na rynek to 10 714.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym lek nieskuteczny – 1303; zmniejszona odpowiedź terapeutyczna – 826; zgon – 655), badania diagnostyczne (w tym zmniejszona liczba płytek krwi – 1289; nieprawidłowa liczba płytek krwi – 789; podwyższona liczba płytek

¹⁶ https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/NPlate_final_DDL_11_0817_dhcp_letter_pl.pdf [dostęp: 20.04.2022 r.]

¹⁷ https://www.pharmes.fr/wp-content/uploads/2022/02/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-february-2022_en.pdf [dostęp: 21.04.2022 r.]

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nplate-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [dostęp: 21.04.2022 r.]

¹⁹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125268s167lbl.pdf#page=18 [dostęp: 21.04.2022 r.]

²⁰ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-modified-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-nplate> [dostęp: 21.04.2022 r.]

²¹ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 21.04.2022 r.]

²² <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 21.04.2022 r.]

krwi – 284), urazy i zatrucia oraz powikłania po zabiegach (w tym stosowanie poza wskazaniem – 617; słuczenie – 232; upadek – 104), zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym małopłytkowość – 566; anemia -185; małopłytkowość immunologiczna - 140).

ADRRports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Nplate (romiplostym) odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 48. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	1 706
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 141
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	981
Zaburzenia naczyniowe	711
Zaburzenia układu nerwowego	707
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	706
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	665
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	596
Zaburzenia żołądka i jelit	575
Procedury medyczne i chirurgiczne	464
Zaburzenia serca	452
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	420
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	417
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	262
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	234
Zaburzenia psychiczne	202
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	170
Zaburzenia w obrębie oka	88
Zaburzenia układu immunologicznego	72
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	71
Uwarunkowania społeczne	43
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	41
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	35
Zaburzenia endokrynologiczne	33
Zaburzenia ucha i błędnaka	32
Kwestie związane z produktem	10
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3

Z danych na dzień 22.04.2022²³ r. u chorych leczonych lekiem Nplate (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z badaniami diagnostycznymi – 1 706; zaburzeniami krwi i układu chłonnego – 1 141; nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi (w tym torbielami i polipami) – 981; zaburzeniami naczyniowymi – 711 oraz zaburzeniami układu nerwowego - 707.

4.3. Komentarz Agencji

Godnie z wytycznymi Provan 2019 cele leczenia powinny być zindywidualizowane do pacjenta i należą do nich: zapobieganie epizodom ciężkich krwawień; utrzymywanie docelowego poziomu płytek krwi na poziomie 20-30×10⁹/l przynajmniej u pacjentów z objawami (ponieważ ryzyko poważnego krwawienia wzrasta poniżej tego poziomu) przy możliwie najmniejszej toksyczności leczenia oraz zapewnieniu pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia.

²³Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for NPLATE (up to 16/04/2022) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 22.04.2022 r.]

Analiza kliniczna opiera się głównie na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną porównujących przyjmowanie romiplostymu z terapią standardową (SOC) lub z placebo (Kutera 2008a i Kuter 2010). Badania te zostały ocenione narzędziem Cochrane Collaboration jako badania o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego. W AKL wnioskodawcy opisano także 1 badanie jednoramienne Kuter 2013, będące przedłużeniem badań klinicznych Kuter 2008a, Kuter 2010. Włączono również 2 jednoramienne badania kliniczne Janssens 2015 oraz Newland 2016. Ponadto na potrzeby porównania pośredniego włączono badanie RAISE opisane w publikacji Cheng 2011, w którym przedstawiono wyniki porównania ELT vs PLC. W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca włączył 5 badań skuteczności praktycznej oraz 7 przeglądów systematycznych obejmujących ocenę stosowania romiplostymu w populacji docelowej. Dodatkowo w, w AKL Wnioskodawcy opisano wyniki randomizowanego badania klinicznego Shirasugi 2011 porównującego skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu w porównaniu z placebo u japońskich pacjentów z ITP. (główne badanie na podstawie EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne leku Nplate do dorosłych pacjentów, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia niezależnie od statusu splenektomii).

W badaniu randomizowanym Kuter 2008a odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także trwałej odpowiedzi na leczenie przy stosowaniu ROM w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną (88% vs 14%; RR=6,15 (95%CI: 2,14; 17,63); $p < 0,0001$). Czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych ROM ($n=41$; 15,2 tyg. (1,2)) w porównaniu z grupą kontrolną PLC ($n=21$; 1,3 tyg. (0,8)) (ROM vs SOC MD=13,90 (95% CI: 11,07; 16,73); $p < 0,0001$) podczas okresu obserwacji trwającego 24 tyg. W obu badaniach RCT Kuter 2008a i Kuter 2010 w wyniku zastosowania ROM wykazano rzadszą konieczność zastosowania SOC w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie ROM w porównaniu z PLC wiązało się ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zastosowania terapii ratunkowej w badaniu Kuter 2008a. W badaniu Kuter 2008a wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach.

W badaniu przedłużonym z badań randomizowanych Kuter 2013, w którym ROM stosowano przez okres do 5 lat, potwierdzono długoterminową skuteczność terapii. Odpowiedź na leczenie uzyskało 97% chorych. W badaniu Newland 2016 odpowiedź na leczenie ROM utrzymywała się przez czas 11 miesięcy. Remisję choroby niewymagającą jakiegokolwiek leczenia ITP uzyskało 32% (24/75) chorych. W badaniu Janssens 2015 odpowiedź na leczenie dla ROM przy liczbie płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 oraz ≥ 2 -krotnym ich wzroście względem wartości wyjściowych uzyskało 94% (187/199) chorych, a dla wzrostu liczby płytek krwi o ≥ 20 tys./ mm^3 względem wartości wyjściowych 95% (189/199), przy czym brak jest danych dotyczących okresu obserwacji.

Jakość życia pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną w badaniu Kuter 2008a oceniano za pomocą kwestionariuszy ITP-PAQ (ang. ITP-patient assessment questionnaire) oraz EQ-5D. Stosowanie ROM w porównaniu z PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia fizycznego (aktywności fizycznej). W przypadku kwestionariusza EQ-5D nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia pomiędzy grupami ROM oraz SOC. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia emocjonalnego (strach) – różnica nieistotna klinicznie.

Pomiędzy terapiami ROM oraz PLC stosowanymi w populacji z ITP z zachowaną śledzioną w badaniu Kuter 2008a nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia krwawień, w tym krwawień ≥ 2 . stopnia oraz ≥ 3 . stopnia. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania krwawień ogółem oraz krwawień ≥ 3 . stopnia. Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem w badaniu Kuter 2013 raportowano wyłącznie dla wspólnej grupy pacjentów z zachowaną śledzioną oraz tych będących po zabiegu splenektomii (ROM 57% (166/291)). Stosowanie ROM w 5-letnim okresie czasu wiązało się z występowaniem krwawień głównie o łagodnym nasileniu (większość to krwawienia 1–2. stopnia), u żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkich i śmiertelnych krwawień (4–5. stopnia). W badaniu nierandomizowanym Newland 2016 występowanie zdarzeń związanych z krwawieniem u pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM raportowano u 31% (23/75) chorych w 52 tyg. okresie obserwacji.

Wynik wykonanego porównania pośredniego romiplostymu z eltrombopagiem nie wskazują na IS różnice na korzyść którejś z interwencji w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej), częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia, a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Spośród 196 pacjentów leczonych ROM w badaniach randomizowanych zmarły 2 osoby. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu (w okresie obserwacji wynoszącym 78 tygodni).

Podobnie w nierandomizowanym badaniu, spośród 75 pacjentów leczonych ROM zmarła 1 osoba. Współczynnik śmiertelności na tym poziomie utrzymywał się także przy długotrwałym leczeniu ROM, co potwierdzono w przedłużeniu badań Kuter 2013.

W ramieniu ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 znamienne statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami. Z kolei w grupie ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, jednak była to różnica na granicy istotności statystycznej, a wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM w populacji z ITP z zachowaną śledzioną w ramach badań nierandomizowanych są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego AE raportowano u 84% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010), natomiast wystąpienie przynajmniej jednego SAE u 19% (12% oraz 23% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 15\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (16%) i ból stawów (15%).

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM oraz ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE), zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z leczeniem oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem 2 niespecyficznych zdarzeń, tj. nieukładowych zawrotów głowy oraz bezsenności, dla których wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie ROM w porównaniu z grupą ELT.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Celem dodatkowej analizy „było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem (Revolade®) stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. idiopathic thrombocytopenic purpura) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.”

Technika analityczna

Dla porównania romiplostymu (ROM) z terapią standardową (ang. standard of Care, SOC) przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), natomiast dla porównania ROM z eltrombopagiem (ELT) wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją tj. terapię produktem leczniczym Nplate (romiplostym, ROM) porównano ze stosowaniem SOC oraz porównano z ELT u pacjentów z ITP z zachowaną śledziona, u których leczenie GKS i przynajmniej jedną inną terapią okazało się nieskuteczne.

Perspektywa

Porównanie z SOC przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). Porównanie z ELT przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego ze względu na brak współpłacenia pacjenta za stosowane leki.

Horyzont czasowy

Dla CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy W analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok.

Model

W ramach analizy użyteczności kosztów Wnioskodawca przedłożył model Markowa wykonany w programie Microsoft Excel.

-

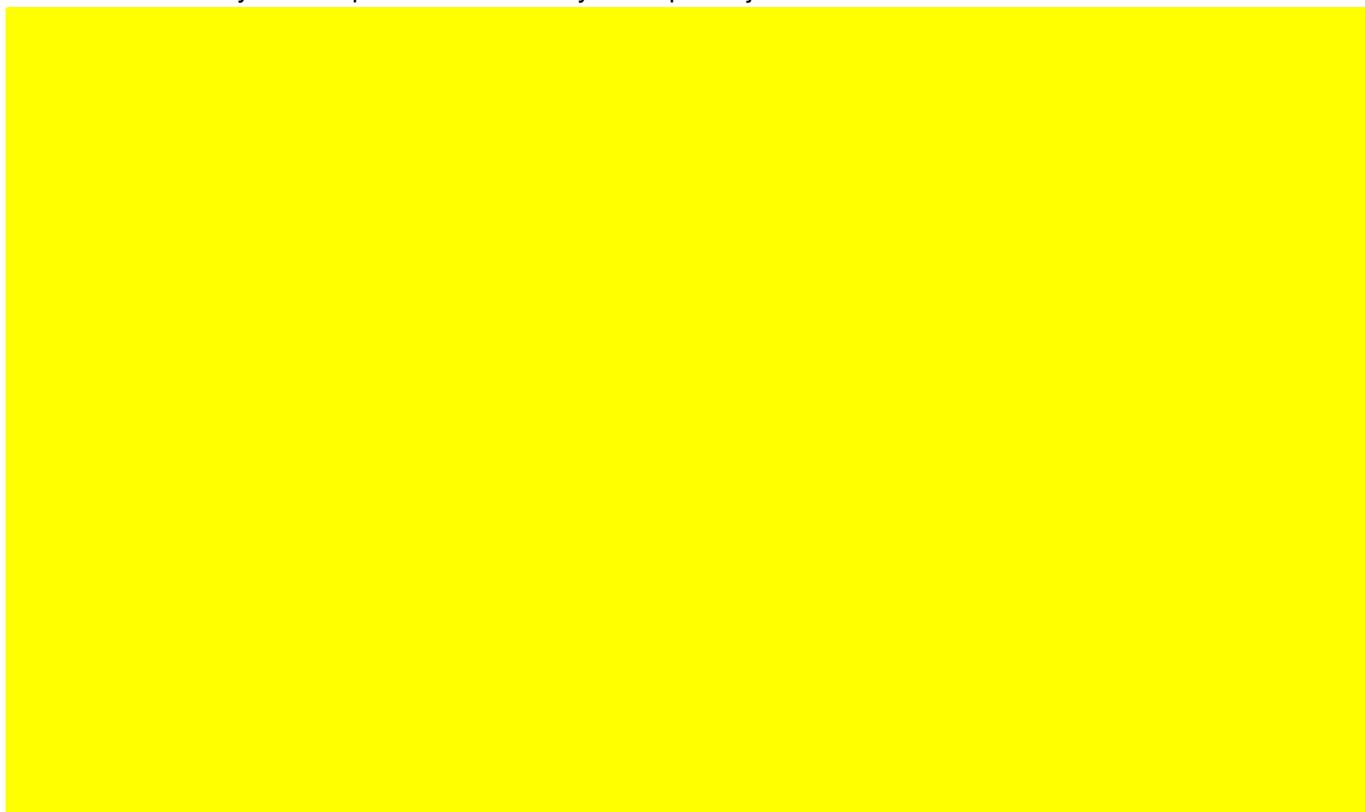
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

Model globalny dostarczony przez Wnioskodawcę został przez autorów analizy dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie zużycia zasobów i kosztów oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej. [redacted] Wnioskodawca nie zastosował korekty połowy cyklu, ze względu na przyjętą względnie krótką długość cyklu w modelu. Modelowano przebieg leczenia u jednego uśrednionego pacjenta.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 1. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy. Porównanie ROM vs SOC

Na potrzeby analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawca przedstawił prosty model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Populację zdefiniowano, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, jako dorosłych pacjentów z ITP:

- z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz
- z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Na podstawie danych dotyczących pacjentów z zachowaną śledziona z badania Kuter 2008 określono kluczowe charakterystyki początkowe populacji obejmujące: średni wiek populacji, odsetek kobiet, średnią masę ciała pacjentów oraz średnią powierzchnię ciała pacjentów.

Tabela 49. Parametry kliniczne wykorzystane w AE Wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
Mediana wieku [lata]	50	Charakterystyka pacjentów z zachowaną śledziona z badania Kuter 2008a
Odsetek kobiet	69,4%	
Masa ciała	75,6 kg	
Powierzchnia ciała	1,86 m ²	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie wzoru Dubois dla danych z badania Kuter 2008a

Skuteczność kliniczna

W celu przeprowadzenia modelowania przebiegu choroby dla porównania ROM vs SOC uwzględniono następujące parametry efektywności terapii:

- odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mm³);
- prawdopodobieństwo uzyskania remisji;
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi / czas pozostawiania na terapii;
- Prawdopodobieństwo wykonania SPL i skuteczność wykonania SPL;
- prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień;
- śmiertelność;
- skuteczność kolejnych linii leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – skuteczność kliniczna

Parametr	Wartość	Założenia i źródła
Odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mm³)		
ROM vs SOC	RR = 6,15 [2,14; 17,63] ROM +/- SOC = 88%; PLC +/- SOC = 14%	Badanie Kuter 2008 wyniki dla punktu końcowego: „Ogólna odpowiedź na leczenie”. Okres obserwacji = 24 tyg.
ROM, ELT i SOC po SPL	ROM	78,6%
	ELT	60%
	SOC	14%
Leczenie ratunkowe	GKS	46%
	IVIG	81%
Prawdopodobieństwo uzyskania remisji		
ROM	6% W analizie przyjęto, że średni czas do uzyskania remisji wynosi 9 cykli	Na podstawie badania Kuter 2019 dla punktu końcowego: Remisja choroby niewymagająca leczenia (PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez ≥ 6 mies. Bez stosowania terapii ITP (ROM, SOC lub terapii ratunkowych; analiza wśród pacjentów uczestniczących w badaniu ≥ 9 mies.)).

Parametr	Wartość		Założenia i źródła
			Pacjenci z ITP >12 mies.: 38/634 (6%)
Średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie			
ROM	4 tygodnie		Założenie Wnioskodawcy na podstawie danych literaturowych, które wskazują, że czas do uzyskania odpowiedzi dla analizowanych leków jest krótszy niż 4 tygodnie.
ELT			
SOC			
GKS	0 dni		Założono, że zastosowanie IVIG i GKS wiąże się z uzyskaniem niemal natychmiastowej odpowiedzi.
IVIG			
Średni czas trwania odpowiedzi / czas pozostawania na terapii			
Czas utrzymywania się odpowiedzi utożsamiono z czasem pozostawania na leczeniu, tj. założono, że w przypadku utraty odpowiedzi na stosowane leczenie, pacjent przerywa je i przechodzi na kolejną linię lub stosowana jest strategia W&R.			
ROM			<p>Za metodyką przyjętą w modelu oryginalnym: Liczbę pacjentów wyłączanych każdego roku z badania określono na podstawie badania Kuter 2013.</p> <p>[Redacted]</p>
SOC			[Redacted]
ROM, ELT i SOC po SPL	ROM	[Redacted]	<p>Analiza ekonomiczna do Zlecenia przedstawiona w AWA OT.4331.21.2019</p> <p>Za Średni czas trwania odpowiedzi / czas pozostawania na terapii pacjentów z zachowaną śledzoną</p>
	ELT	[Redacted]	
	SOC	[Redacted]	
Leczenie ratunkowe	1 cykl		Analiza ekonomiczna do Zlecenia przedstawiona w AWA OT.4331.21.2019
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń w modelu			
Prawdopodobieństwo SPL na cykl	ROM	[Redacted]	[Redacted]
	SOC	[Redacted]	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na SPL	88%		<p>Za modelem oryginalnym przyjęto prawdopodobieństwo odpowiedzi na SPL na podstawie danych pochodzących z badania Vianelli 2013 (retrospektywnego badania, gdzie opisano wyniki leczenia pacjentów z ITP, którzy przeszli SPL w latach 1959–2001)</p>
Odsetek pacjentów całkowicie wyleczonych po SPL	67%		

Parametr	Wartość		Założenia i źródła
Prawdopodobieństwo nawrotu po SPL	■		
Prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień w zależności od poziomu płytek krwi	■	■	Za modelem oryginalnym wyznaczono prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów krwawień w oparciu o dane zawarte w publikacji Weitz 2012 (w której przedstawiono wyniki oceny nowych sposobów oszacowania efektów leczenia powiązanego z epizodami krwawienia wśród pacjentów z ITP, którzy uczestniczyli w dwóch badaniach klinicznych 3 fazy dla ROM).
	■	■	
	■	■	
	■	■	
Częstość występowania poszczególnych rodzajów poważnych krwotoków	Inny krwotok	71,43%	
	Krwotok z przewodu pokarmowego	21,43%	
	Krwotok śródczaszkowy	7,14%	
Częstość stosowania (na cykl) leczenia ratunkowego u pacjentów z liczbą płytek poniżej 50 tys./mm ³	■	■	Na podstawie częstości stosowania leczenia ratunkowego z badania Weitz 2012 z uwzględnieniem redukcji częstości o 39% względem państw o wyższym PKB per capita niż Polska.
	■	■	
Śmiertelność			
Prawdopodobieństwo zgonu na cykl związane z wystąpieniem poważnych krwawień	Inny krwotok	1,70%	Prawdopodobieństwa zgonu związane z wystąpieniem poważnych krwawień oszacowano na podstawie informacji dla 29 518 wypisów w okresie 4 lat dla pacjentów zdiagnozowanych z ITP z bazy danych Nationwide Inpatient Sample, prowadzonej w USA z pracy Danese 2009. Prawdopodobieństwo zgonu jest uwzględniane tylko w cyklu, w którym wystąpiło krwawienie.
	Krwotok z przewodu pokarmowego	4,60%	
	Krwotok śródczaszkowy	13,20%	
Śmiertelność związana z powikłaniami po SPL	0,20%		Za modelem oryginalnym przyjęto na podstawie prawdopodobieństwa zgonu z publikacji Kojouri 2004, gdzie przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego oceniającego długoterminowe odpowiedzi na leczenie, określone na podstawie liczby płytek krwi oraz oceny pow kłań chirurgicznych u pacjentów z ITP, którzy mieli SPL.
Śmiertelność ogólna	Zaimplementowano do modelu tablice trwania życia		Na podstawie danych GUS 2020: „Trwanie życia w zdrowiu w 2020 r.”
Zdarzenia niepożądane			
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	-		Ze względu na to, że większość różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych była nieistotna statystycznie lub była na granicy istotności statystycznej, w niniejszej analizie zdecydowano się nie uwzględniać ich kosztów.
Kolejne linie leczenia			
Kolejne linie leczenia SOC	■		■
Leczenie ROM lub ELT w przypadku niepowodzenia SPL	■	■	■
	■	■	

W ramach porównania ROM vs ELT, na podstawie wyników analizy klinicznej, ustalono, że w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi ROM oraz leczonymi ELT i tym samym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (porównano wyłącznie koszty ocenianych interwencji).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- Koszty leków,
- Koszty podania leków,
- Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- Koszty leczenia krwawień,
- Koszty leczenia ratunkowego,
- Koszty kolejnych linii.

Powyższe koszty oszacowano uwzględniając zużycie zasobów określone na podstawie danych pochodzących z odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, danych literaturowych i danych z badań klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane kosztowe uwzględnione w modelach Wnioskodawcy wraz ze wskazaniem ich źródeł z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 51. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wartość [PLN]		Założenia i źródła	
Koszty leków				
Cena zbytu netto bez RSS Nplate (romiplostym)	125 mcg		Dane Wnioskodawcy. Średnią dawkę ROM wyznaczono w oparciu o dane z badania Kuter 2008. W analizie podstawowej założono, że podanie ROM odbywa się w warunkach ambulatoryjnych.	
	250 mcg			
Cena hurtowa brutto bez RSS / z RSS Nplate (romiplostym)	125 mcg			
	250 mcg			
SOC koszt za cykl	Brak leczenia	47,6%	0,00	Na podstawie kosztów poszczególnych substancji oraz przyjętych udziałów w ramach SOC oszacowano średni koszt SOC na cykl. Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC określono na podstawie badań klinicznych oraz zaktualizowanych wytycznych Provan 2019. Na potrzeby oszacowania kosztów leków wchodzących w skład SOC ceny opakowań zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ (poza RTX i dapsonem), a następnie określono średnie koszty jednostkowe dla każdej z uwzględnionych substancji z uwzględnieniem wielkości sprzedaży poszczególnych opakowań w okresie od lipca 2020 roku do czerwca 2021 roku na podstawie danych NFZ. Rzeczywisty koszt RTX pozyskano z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. Koszt jednostkowy dapsonu pozyskano z opracowania AOTMiT wykonanego na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację dla produktu leczniczego Disulone.
	Mykofenolan mofetylu	0,2%	124,78	
	Cyklofosfamid	0,0%	71,87	
	Azatiopryna	17,4%	41,59	
	Cyklosporyna	0,0%	336,07	
	Winkrystyna	7,4%	156,48	
	Danazol	25,2%	153,96	
	RTX	2,1%	1. cykl: 9 221,41; kolejne: 0,00ł	
	Dapson	0,0%	26,68	
Średnia		1. cykl: 254,33; kolejne cykle: 57,92ł		
ELT koszt za mg			Realną cenę ELT oszacowano na podstawie odnalezionych danych z przetargów na zakup tego leku.	

Parametr	Wartość [PLN]		Założenia i źródła
			U pacjentów po splenektomii średnią dawkę ELT pozyskano z wcześniejszej analizy ekonomicznej dla ROM ocenianej przez AOTMiT opisana w AWA OT.4331.22.2019. W celu określenia średniej dawki ELT dla CMA wykorzystano analizę NICE 2013 ²⁴
Koszt podania leków			
ROM	108,16		Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: Zarządzenie Nr 162/2019/DGL Prezesa NFZ
SOC	Leki z wykazu otwartego	0,00	Założenia Wnioskodawcy. Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych 5.30.00.0000011
	winkrystyna	2 058 PLN/cykl	
	RTX	2 744 PLN w 1 cyklu, 0,0 PLN w kolejnych cyklach	
ELT	0,00		Założenia Wnioskodawcy Koszty uwzględnione zostały w koszcie monitorowania i oceny skuteczności leczenia. W ramach CMA przyjęto koszt podania na poziomie 108,16 PLN
Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia			
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym	1 718,00		Ryczałt dla świadczenia diagnostyka w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotna małopłytkowość immunologiczną. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 162/2019/DGL Prezesa NFZ
SOC	44,00		Założono odbycie jednej wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ
Koszty leczenia krwawień			
Poważne krwawienia wymagające hospitalizacji	Krwotok śródmózgowy	9 344,00	A48 „Kompleksowe leczenie udarów mózgu >7 dni w oddziale udarowym” - Obwieszczenie Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ; Założono, że kontrola stanu zdrowia chorego odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni neurologicznej raz w miesiącu przez pół roku - W11 „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” - Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	10 258,00	S05 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony >10 dni” - Obwieszczenie Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa. Założono, że kontrola stanu chorego, u którego doszło do krwawienia z przewodu pokarmowego, odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni hematologicznej raz w miesiącu przez pół roku, a następnie raz na dwa miesiące przez kolejne pół roku - Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ
	Inne krwawienia wymagające hospitalizacji	10 566	S05 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony >10 dni” - Obwieszczenie Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa. Założono, że kontrola stanu chorego, która odbywać się będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni hematologicznej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc po hospitalizacji, a następnie raz w miesiącu przez okres jednego roku
Stabe krwawienia niewymagające hospitalizacji	88,00		Koszt dwóch wizyt specjalistycznych 1-go typu w poradni hematologicznej. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ
Splenektomia	6 200,00		G42 Zabiegi śledzony - Obwieszczenie Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ

²⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/documents/thrombocytopenic-purpura-eltrombopag-rev-ta205-glaxosmithkline4>
[dostęp: 09.05.2022 r.]

Parametr	Wartość [PLN]	Założenia i źródła
Koszty leczenia ratunkowego		
IVIG	32 568,48	Koszt podania IVIG rozliczany będzie w ramach świadczenia Leczenie przetoczeniami immunoglobulin - Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ (215,40 PLN za każdy 1 g immunoglobulin). Dawkowania IVIG określono na podstawie wytycznych Provan 2019.
Koszt podania IVIG	270,00	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin. Koszt świadczenia zaczerpnięto z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ
Dożyłne GKS	2 988,00	Grupa S06 – Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziona > 1 dnia, której koszt zaczerpnięto z Obwieszczenia Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt monitorowania leczenia ratunkowego	150,00	Koszt czterech testów laboratoryjnych, co 4 tygodnie w ramach dwóch wizyt specjalistycznych 2-go typu w poradni hematologicznej. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ
Koszty kolejnych linii		
SOC	Jak powyżej	Koszt SOC stosowanego w kolejnych liniach jest zgodny z kosztem oszacowanym powyżej.
ROM lub ELT	Jak powyżej	Koszt stosowana ROM i ELT określono na podstawie przyjętych założeń dotyczących dawkowania oraz cen uzyskanych z przetargów szpitalnych na zakup tych leków, a także stosownych założeń odnośnie do podania i monitorowania leczenia jak powyżej

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed). W wyniku przeglądu odnaleziono dwie publikacje: Szende 2010 (gdzie przedstawiono wyniki pomiaru wartości użyteczności w Wielkiej Brytanii dla stanów zdrowia związanych z ITP) oraz Sanz 2011 (w której dokonano analizy wyników EQ-5D z dwóch badań klinicznych III fazy dotyczących romiplostymu w leczeniu ITP).

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął wartości użyteczności, dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, na podstawie badania Szende 2010 uzupełnione wartościami z publikacji McNamara 1997 (analizy efektywności kosztów echokardiograficznej identyfikacji zatorów sercowo-naczyniowych w celu prowadzenia klinicznego leczenia udaru) dla stanów zdrowia związanych z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz innych krwawień.

Dane z publikacji Sanz 2011 wykorzystano w analizie wrażliwości ze względu *na mniejszą liczebność próby (117 pacjentów), zbieżność wartości z użytecznościami stanów zdrowia raportowanymi w badaniu Szende 2010 oraz fakt, iż wartości te są danymi niepublikowanymi.*

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Tabela 52. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Poziom płytek krwi >50 tys./mm³– odpowiedź na leczenie (dostateczny poziom płytek krwi)		
Brak krwawienia	0,863	Szende 2010
Krwawienie słabe wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,734	
Poziom płytek <50 tys./mm³– brak odpowiedzi na leczenie (niski poziom płytek krwi)		
Brak krwawienia	0,841	Szende 2010
Krwawienie słabe wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,732	
Krwotok śródczaszkowy wymagający hospitalizacji	0,038	

Krwotok z przewodu pokarmowego	0,54	McNamara 1997
Inne krwawienia	0,54	

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach CMA, ze względu na przyjęty horyzont czasowy wynoszący 1 rok, nie dyskontowano kosztów i wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki CUA dla porównania ROM vs SOC

Tabela 53.

W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności po przeprowadzonej aktualizacji kosztów, zgodnie z kosztami obowiązującymi na dzień złożenia uzupełnień oraz aktualnym progiem opłacalności. Głównym parametrem, który uległ zmianie, był koszt IVIG – odnotowano wzrost do 340,20 PLN/gram (dane za kwiecień 2022 r.) względem wartości uwzględnionej w pierwotnie złożonych analizach - 215,40 PLN/gram. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.

[Redacted text block]

Wyniki CMA dla porównania ROM vs ELT

Tabela 55. [Redacted caption text]

[Redacted text block]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie ROM vs SOC

[Redacted text block]

²⁵ 155 514 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości ROM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (SOC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Porównanie ROM vs ELT

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości ROM nad technologią medyczną refundowaną w danym wskazaniu (ELT) w opinii analityków Agencji można wskazać, że zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę kierunkową, w której testowano alternatywne wartości parametrów, analizę scenariuszową, w której testowano alternatywne założenia modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Dla analizy probabilistycznej przedstawiono wyniki wyłącznie w wariancie z RSS. W ramach analizy minimalizacji kosztów dla porównania ROM vs ELT nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

Kierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 56. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość w analizie podstawowej)	Wartość w analizie wrażliwości
H	Horyzont czasowy (dożywni)	
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
Udziały_SOC_1	Skład SOC (brak leczenia – Kuter 2008, pozostałe terapie - badanie PLATE)	Badanie PLATE
Udziały_SOC_2		Brak leczenia – Kuter 2008, pozostałe terapie – Christiansen 2019
Udziały_SOC_3		Brak leczenia - Kuter 2008, pozostałe terapie – równomierny rozkład
Udziały_SOC_4		Kuter 2010
Udziały_SOC_5		100% dapson (najtańsza substancja w SOC)
Udziały_SOC_6		100% winkrystyna (najdroższa substancja w SOC)
Masa_1	Masa ciała (Kuter 2008 – średnia masa ciała w grupie z zachowaną śledzioną)	Średnia masa ciała obliczona na podstawie badania ankietowego „Waga i nadwaga Polaków”
Masa_2		Kuter 2008 - mediana masy ciała w grupie ROM
Masa_3		Kuter 2008 – mediana masy ciała w grupie PLC
Util	Wartości użyteczności stanów zdrowia (Szende 2010)	Sanz 2011
Dawka Rom 1	Średnia dawka ROM przed SPL (dane z badania Kuter 2008)	Dane z badania Kuter 2008 -5%
Dawka_Rom_2		Dane z badania Kuter 2008 +5%
Dawka Rom 3		Dane z badania Newland 2016

²⁶ 155 514 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość w analizie podstawowej)	Wartość w analizie wrażliwości
Dawka_IVIG	Dawkowanie IVIG (2 x 1 g/kg)	1 x 1,38 g/kg (ChPL Ig VENA)
Linie 1	Liczba kolejnych linii SOC (1)	0
Linie 2		2
Linie_po_SPL	Udziały ROM i ELT po nieskutecznej SPL w ramieniu ROM (100% ELT)	
CzasODP_1	Czas utrzymywania się odpowiedzi dla ROM (na podstawie krzywej log-normalnej)	Na podstawie krzywej Weibulla
CzasODP_2		Na podstawie krzywej wykładniczej
CzasODP_SOC	Czas utrzymywania się odpowiedzi dla SOC (na podstawie RR względem ROM: 49,8 cykli)	
Remisja_1	Możliwość wystąpienia remisji podczas leczenia ROM (uwzględniona, 6%)	Uwzględniona (32%)
Remisja_2		Nieuwzględniona
RemisjaCzas_1	Czas do uzyskania remisji (9 miesięcy)	6 miesięcy
RemisjaCzas_2		12 miesięcy
Krwawienia	Ryzyko wystąpienia krwawienia po wyczerpaniu opcji farmakoterapii (pozostaje niezmiennie)	Dwukrotnie wyższe
Rescue	Prawdopodobieństwo zastosowania leczenia ratunkowego (Weitz 2012 + korekta dot. PKB per capita)	Weitz 2012 (bez korekty)
Mort	Śmiertelność naturalna (dane za 2020 rok)	Dane za 2019 rok
Koszty_SOC	Koszty leków stosowanych w ramach SOC (na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ)	Na podstawie danych NFZ o wielkości sprzedaży i kwocie refundacji
Koszt_ROM	Koszt ROM (uwzględniony jedynie koszt ROM)	Uwzględnienie kosztu SOC w ramach kosztu ROM

Tabela 57. Wybrane wyniki kierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa NFZ wariant z RSS

Wariant analizy wrażliwości	Δ Koszty	Δ QALY	ICUR*	Zmiana procentowa względem sc. podstawowego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*155 514 PLN/QALY próg opłacalności na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]



Rysunek 5. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ROM vs SoC w wariacie z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ



Rysunek 6. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ROM vs SoC (wyniki analizy po przeprowadzonej aktualizacji kosztów) w wariacie z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Nplate (romiplostym) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo, w ramach porównania ROM vs ELT wykonano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocena skuteczności technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykonana w oparciu o przegląd systematyczny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład SOC oszacowano na podstawie badań PLATE (Zawilska 2009) oraz Kuter 2010. Brak jest bardziej aktualnych danych. Ponadto w celu zachowania spójności kosztów z danymi dotyczącymi efektywności dla SOC, założono, że 48% pacjentów w tym ramieniu nie stosuje leczenia, co nie jest jednak zgodne z praktyką kliniczną. W ramach analizy wrażliwości, w scenariuszach Udziały SOC_1, Udziały SOC_2, Udziały SOC_3, Udziały SOC_4, Udziały SOC_5, Udziały SOC_6 przeanalizowano wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy.”
- „Średni czas trwania odpowiedzi dla ROM estymowano na podstawie ekstrapolacji krzywej utrzymywania się odpowiedzi w badaniu Kuter 2013. Ekstrapolacja na dożywni horyzont obarczona jest niepewnością. Dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne krzywe parametryczne dla tego parametru. Zmiana krzywej parametrycznej ma niewielki wpływ na wyniki oraz nie zmienia wnioskowania o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.”
- „Ze względu na strukturę modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie jest stałe w czasie”.
- „Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi (średni czas trwania odpowiedzi) na leczenie SOC określono przy uwzględnieniu parametru RR dla niepowodzenia terapii na podstawie badania Kuter 2010 o okresie obserwacji równym 1 rok. Brak jest danych pozwalających określić relację między ROM i SOC w zakresie trwania odpowiedzi w długim horyzoncie. Przyjęty czas trwania odpowiedzi dla SOC wydaje się

konserwatywny w świetle założeń przyjętych dla leków będących składowymi SOC w innych analizach ekonomicznych.”

- „W analizie przyjęto, że średni czas do uzyskania remisji wynosi 9 cykli na podstawie badania Kuter 2019, w którym odsetek pacjentów uzyskujących remisję analizowano w odniesieniu do pacjentów, którzy pozostawali w badaniu przez co najmniej 9 miesięcy. Brak jest bardziej precyzyjnych danych w zakresie tego parametru. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wpływ przyjętego założenia na wyniki analizy.”
- „Częstość stosowania leczenia ratunkowego na cykl (przez pacjentów z liczbą płytek poniżej 50 tys./mm³) określono na podstawie danych z badania Weitz 2012 skorygowanych ze względu na relację względem PKB per capita. Brak jest danych pozwalających określić częstość stosowania oraz udział poszczególnych interwencji w ramach leczenia ratunkowego w Polsce. W konsekwencji, analizując podejście zastosowane we wcześniejszych analizach ekonomicznych dla ITP ocenianych przez NICE i AOTMiT, wydaje się, że odniesienie częstości stosowania takiego leczenia do wielkości PKB per capita stanowi możliwe najbardziej wiarygodne podejście w kontekście braku alternatywnych danych. Zastosowane podejście jest konserwatywne w stosunku do podejścia uwzględnionego w oryginalnym modelu (nieuwzględniającego powiązania częstości leczenia ratunkowego z PKB per capita).”
- „Z uwagi na zapis projektu programu lekowego pacjent jest wyłączany z programu m.in. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ROM pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 mcg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia. W konsekwencji, biorąc pod uwagę schemat dawkowania ROM, zanim zostanie spełnione wyżej wymienione kryterium wykluczenia, minie co najmniej 13 tygodni stosowania ROM (por. rozdz. 3.2.4.1). W analizie założono, że przez pierwsze 4 cykle pacjenci nie przerywają leczenia ROM (z wyjątkiem zgonów). Założenie to stanowi podejście konserwatywne, gdyż w praktyce pacjenci mogą przerwać leczenie wcześniej ze względu na spełnienie innego z kryteriów wykluczenia.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności romiplostymu w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię w porównaniu do SOC i dodatkowo w porównaniu do ELT (w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii).

Dla porównania z SOC wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania przedstawionymi w analizie klinicznej, w której wykazano przewagę ROM nad SOC. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Parametry kliniczne uzyskane z badań, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

W kontekście dodatkowego porównania z ELT wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z wykonanym porównaniem pośrednim. Jednakże w zakresie porównania tych dwóch technologii Wnioskodawca najlepsze dostępne dane. Ograniczeniem wykonanej CMA jest brak wykonania analizy wrażliwości.

Wybór komparatorów

Wybór SOC i ELT jako komparatora uznano za zasadny, jednak należy mieć na uwadze dyskusję przedstawioną w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszego opracowania.

Inne

Istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistego kosztu stosowania terapii ratunkowych w Polsce u pacjentów z ITP.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł.

Koszty

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wariant analizy, w którym dokonano aktualizacji kosztów, zgodnie z kosztami obowiązującymi na dzień złożenia uzupełnień oraz aktualnym prognozą opłacalności. Głównym parametrem, który uległ zmianie, był koszt IVIG – odnotowano wzrost do 340,20 PLN/ gram (ZARZĄDZENIE NR 41/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 marca 2022 r.) względem wartości uwzględnionej w pierwotnie złożonych analizach - 215,40 PLN/gram.

W ocenie analityków Agencji właściwym źródłem kosztu IVIG powinien być Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, gdzie przedstawiono rzeczywiste koszty z perspektywy NFZ²⁷. Zgodnie z komunikatem średni koszt (dla okresu 09/2021-03/2022) za 1 mg „IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)” wyniósł 0,2311 PLN (tj. 231,10 PLN/gram). Uwzględniając koszt IVIG na podstawie Komunikatu DGL w modelu Wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosi

Użyteczności

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął wartości użyteczności, dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu dwóch różnych źródeł danych, badania Szende 2010 uzupełnionego wartościami z publikacji McNamara 1997. Nie podjęto próby uwzględnienia w analizie danych na temat jakości życia z badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010. We wskazanych badaniach nie wykazano istotnych klinicznej różnic w zakresie jakości życia, odpowiednio dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. i 52 tyg.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono rozbudowaną deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

²⁷ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl.8208.html [dostęp: 02.06.2022 r.]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez analizowanie wyników symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów; sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoeconomicznych dotyczących zastosowania ROM w leczeniu pierwotnej ITP. W wyniku przeszukania odnaleziono 13 analiz ekonomicznych:

- 4 opracowania dotyczące porównania ROM z SOC lub ELT [Allen 2016, Lee 2013, NICE 2012, Tremblay 2017] oraz 1 analizę dla porównania ROM+SOC vs SOC [NICE 2008], w których przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY lub LY;
- 1 opracowanie dla ROM [SMC 2009], w którym prezentowano inkrementalne wyniki QALY;
- 7 analiz [Tremblay 2018], Mowatt 2009, Brezina 2014, Brosa 2010, Arocho 2011, Chiche 2011, PBAC 2010], w których raportowano jedynie wyniki powiązane z kosztami (koszty, współczynniki ICUR/ICER lub koszty uzyskania odpowiedzi).

W ramach walidacji konwergencji autorzy analiza Wnioskodawcy porównali wyniki przedstawione w niniejszej AWA (z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych wyłącznie w zakresie dane zdrowotnych: LY lub QALY. Wyniki odnalezionych prac (w powyżej określonym zakresie) można uznać za zbliżone do prezentowanych w niniejszej AE.

Skrócone wyniki wszystkich odnalezionych w ramach walidacji konwergencji analiz ekonomicznych przedstawiono poniżej. Należy wskazać, że wyniki odnalezionych analiz nie odstają w znacznym stopniu od wyników analizy ekonomicznej przedstawionej w niniejszej AWA.

Tabela 59. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych przez Wnioskodawcę

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki
Tremblay 2018 (USA)	Interwencje: ELT, ROM i W&R Populacja: Dorośli pacjenci z przewlekłą ITP, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na GKS, IVIG lub SPL Model: bd Technika analityczna: analiza kosztów-konsekwencji Horyzont: 26 tygodni Dyskontowanie: 0% dla kosztów i efektów Użyteczność: nd Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: nd	Pacjenci z zachowaną śledziona. Wyniki zdrowotne, ciężkie krwawienia (WHO 3-5): 3.5% (ELT); 4.6% (ROM); 4.9% (W&R) Koszty: 67 151 USD (ELT) 91 455 USD (ROM) 29 350 USD (W&R) Wyniki: ELT vs ROM ciężkie krwawienia (WHO 3-5): -1.1% koszty: -24 303 USD Średni kurs wg NBP*: 1 USD = 4,4279 PLN
Mowatt 2009 (UK)	Interwencje: ROM, SOC i RTX Populacja: Dorośli pacjenci z przewlekłą immunologiczną lub idiopatyczną płamicą małopłytkową (ITP) z liczbą płytek krwi mniejszą niż 30 tys./mm ³ Model: bd Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności Horyzont: dożywni Dyskontowanie: - Użyteczność: bd Perspektywa: bd Próg efektywności kosztowej: nd	Wyniki, ICER: 14 633 GBP/QALY (vs SOC) 21 674 GBP/QALY (vs RTX) Średni kurs wg NBP*: 1 GBP = 5,4797 PLN

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki
<p>Lee 2013 (Irlandia)</p>	<p>Interwencje: ROM, ELT SOC (RTX) Populacja: Dorośli pacjenci z ITP po SPL oporni na leczenie GKS i IVIG oraz pacjenci z zachowaną śledzioną u których ROM jest lekiem drugiego rzutu Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów- użyteczności Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 4% dla kosztów i efektów Użyteczność: Szende 2010 Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: 30 000 GBP/QALY</p>	<p>QALY: 11,32 (ELT); 12,08 (ROM); 10,91 (SOC) Koszty: 611 962 GBP (ELT); 598 704 GBP (ROM); 621 376 (SOC) Wynik: ROM było terapią dominującą względem ELT i SOC. Średni kurs wg NBP*: 1 GBP = 5,4797 PLN</p>
<p>Brezina 2014 (Czechy)</p>	<p>Interwencje: ROM, ELT SOC Populacja: Dorośli z ITP po SPL i z zachowaną śledzioną Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów- użyteczności Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 4% bd Użyteczność: bd Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: bd</p>	<p>ICER, pacjenci z zachowaną śledzioną: 44 107 CZK/QALY (ROM vs SOC) 74 266 CZK/QALY (ROM vs ELT) 51 011 CZK/QALY ROM vs SOC (bez RTX) 41 192 CZK/QALY ROM vs SOC (bez RTX i mykofenolany mofetylu) Średni kurs wg NBP*: 1 CZK = 0,1883 PLN</p>
<p>Allen 2016 (Anglia, Walia)</p>	<p>Interwencje: ROM, ELT Populacja: Pacjenci z ITP po zabiegu SPL oporni na inne leczenie (GKS, IVIG); Pacjenci z zachowaną śledzioną oporni na inne leczenie (GKS, IVIG) Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności Horyzont: Dożywotni Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów Użyteczność: Szende 2010 Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: 20 000 GBP/QALY</p>	<p>QALY: 15,33 (ELT); 15,31 (ROM) Koszty: 236 339 GBP (ELT) 276 600 GBP (ROM) Wynik: ELT było terapią dominującą względem ROM. Średni kurs wg NBP*: 1 GBP = 5,4797 PLN</p>
<p>Brosa 2010 (Hiszpania)</p>	<p>Interwencje: ROM + SOC vs PLC + SOC Populacja: Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności Horyzont: 24-tygodnie Dyskontowanie: bd Użyteczność: nd Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: nd</p>	<p>Wyniki (pacjenci z zachowaną śledzioną): Średni koszt terapii 16 125 EUR (ROM) 5 958 EUR (PLC) Koszt uzyskania odpowiedzi (pacjenci z zachowaną śledzioną): 18 324 EUR ROM 42 557 EUR PLC Średni kurs wg NBP*: 1 EUR = 4,6528 PLN</p>
<p>Arocho 2011 (Meksyk)</p>	<p>Interwencje: ROM + SOC vs PLC + SOC Populacja: Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną Model: bd Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności Horyzont: 1 rok Dyskontowanie: bd Użyteczność: bd Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: bd</p>	<p>Wyniki: Roczny koszt leczenia BRE (pacjenci z zachowaną śledzioną) 33 103 MXN (ROM) 162 720 MXN (SOC) Średni kurs wg NBP*: 1 MXN = 0,2223 PLN</p>
<p>Chiche 2011 (Francja)</p>	<p>Interwencje: ROM, RTX Populacja: Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-konsekwencji Horyzont: 6 miesięcy Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów Użyteczność: Szende 2010 Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: 20 000 GBP/QALY</p>	<p>Wyniki: Koszt uzyskania odpowiedzi: 27,337 EUR (ROM) 25,178 EUR (RTX) Średni kurs wg NBP*: 1 EUR = 4,6528 PLN</p>

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki
SMC 2009 (Szkocja)	Interwencje: ROM vs SOC Populacja: Pacjenci z ITP po SPL oporni na inne leczenie (GKS, IVIG) oraz pacjenci z zachowaną śledzioną Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-użyteczności Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: bd Użyteczność: Study in UK members of the public Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: bd	Pacjenci z zachowaną śledzioną: 1,49 QALY (ROM vs SOC) ICUR: 21 526 GBP/QALY Średni kurs wg NBP*: 1 GBP = 5,4797 PLN
PBAC 2010 (Australia)	Interwencje: ROM vs PLC Populacja: Pacjenci z ITP po SPL oraz z zachowaną śledzioną z niedostateczną odpowiedzią na inne leczenie (GKS, IVIG) Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-użyteczności Horyzont: bd Dyskontowanie: bd Użyteczność: bd Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: bd	Wyniki, pacjenci z zachowaną śledzioną: ICUR: 45 000-75 000 AUD/QALY Średni kurs wg NBP*: 1 AUD = 3,1020 PLN
NICE 2008 (UK)	Interwencje: SOC + ROM vs SOC Populacja: Dorośli pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na GKS i IVIG oraz pacjenci u których SPL jest przeciwwskazana Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności, Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów Użyteczność: Amgen UK ITP TTO utility study Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: 20 000 GBP/QALY	Wyniki, pacjenci z zachowaną śledzioną: QALY: 12,40 (SOC+ROM) 10,76 (SOC) 1,64 (SOC+ROM vs SOC)
NICE 2012 (UK)	Interwencje: ELT vs ROM Populacja: Dorośli pacjenci z przewlekłą ITP., bez SPL Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów Użyteczność: Szende, 2010; ROM NICE wniosek TA221 Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: 20 000–30 000 GBP/QALY.	QALY: Terapia bez TPO-RA: 9,55 ELT: 11,86 ROM: 11,86 Koszty: Terapia bez TPO-RA: 297 292 GBP ELT: 332 193 GBP ROM: 372 744 GBP Wyniki, ICER vs Terapia bez TPO-RA: ELT: 15 105 GBP/QALY ROM: 32,657 GBP/QALY Średni kurs wg NBP*: 1 GBP = 5,4797 PLN
Tremblay 2017 (Kanada)	Interwencje: ELT vs ROM Populacja: Dorośli pacjenci z przewlekłą ITP Model: Markowa Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów-konsekwencji Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 1,5% dla kosztów i efektów Użyteczność: Szende, 2010; Leontiadis, 2010; ROM NICE wniosek TA221 Perspektywa: PPP Próg efektywności kosztowej: testowano opłacalność dla progu wynoszącego: 25 000 CAD/QALY i 50 000 CAD/QALY.	QALY: 18,81 (ELT) vs 18,80 (ROM) Koszty: 513 301 CAD (ELT) vs 805 025 CAD (ROM) Wynik: ELT było dominującą względem ROM. Średni kurs wg NBP*: 1 CAD = 3,4466 PLN

bd – brak danych; PPP – perspektywa płatnika publicznego; nd – nie dotyczy

Źródła do wskazanych w tabeli analiz ekonomicznych przedstawione są w AE Wnioskodawcy.

*Kursy średnie walut obcych – Tabela nr 095/A/NBP/2022 z dnia 2022-05-18 <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy.html>

[dostęp: 18.052022 r.]

Wnioskodawca wskazuje, że „w toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy”, które można by wykorzystać do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Po przeprowadzeniu powyższych porównań, uznano model ekonomiczny za poprawnie zwalidowany.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu” AOTMiT przedstawiła obliczenia wartości ICUR na podstawie alternatywnych wartości wejściowych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności romiplostymu w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię w porównaniu do SOC i dodatkowo w porównaniu do ELT (w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii).

Dla porównania z SOC wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania przedstawionymi w analizie klinicznej, w której wykazano przewagę ROM nad SOC. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Parametry kliniczne uzyskane z badań, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

W kontekście dodatkowego porównania z ELT wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z wykonaniem porównaniem pośrednim. Jednakże w zakresie porównania tych dwóch technologii Wnioskodawca najlepsze dostępne dane. Ograniczeniem wykonanej CMA jest brak wykonania analizy wrażliwości.

Przeprowadzono rozbudowaną deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych romiplostymu (Nplate, ROM) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. idiopathic thrombocytopenic purpura) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną lub nietolerancją lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

W związku z objęciem refundacją eltrombopagu (po dacie złożenia wniosku dla leku Nplate), we wskazaniu pokrywającym się częściowo z aktualnie ocenianym wskazaniem dla romiplostymu (pacjenci z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii) w ramach uzupełnienia względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizę dodatkową, której celem jest „uzupełnienie zakresu interwencji aktualnie finansowanych ze środków publicznych o eltrombopag, który objęty został refundacją w populacji pacjentów z zachowaną śledziona po niepowodzeniu innych sposobów leczenia farmakologicznego i z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Ze względu na fakt, że wydatki pacjentów ograniczają się wyłącznie niewielkich dopłat do części interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej, wyniki z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej są zbieżne. W związku z tym zdecydowano się na przedstawienie wyników jedynie z perspektywy NFZ, uznając je za tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) ze środków publicznych w ramach odrębnej grupy limitowej we wnioskowanym programie lekowym: B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”. Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania dla produktu lekowego Nplate (lek ten aktualnie jest refundowany we wspomnianym wyżej PL).

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) ze środków publicznych w ramach istniejącej obecnie osobnej grupy limitowej 1206.0, Romiplostym, we wnioskowanym programie lekowym: B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”. Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania dla produktu lekowego Nplate (lek ten aktualnie jest refundowany we wspomnianym wyżej PL).

Scenariusze

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej leczenia są interwencjami aktualnie refundowanymi, a rozpowszechnienie aktualnie stosowanych terapii będzie takie samo, jak w opracowaniu przekrojowo opisującym standardy leczenia ITP w Polsce, tj. jak w badaniu PLATE (Zawilska 2009). Założono, że pacjent w danym momencie stosuje wyłącznie jeden lek i udziały poszczególnych interwencji oszacowano proporcjonalnie, tak, by sumowały się do 100%: danazol – 48,2%, azatiopryna – 33,3%, winkrystyna – 14,2%, rytuksymab – 4,1%, mykofenolan mofetylu – 0,3% (wg danych z badania PLATE żaden

z pacjentów nie stosował: cyklosporyny, cyklofosfamidu i dapsonu). W praktyce, część pacjentów może stosować kombinacje leków – w tym kombinacje z kortykosteroidami. Uwzględniając możliwość stosowania w danym momencie jednego leku prawdopodobnie zaniżono koszty terapii standardowej.

W analizie dodatkowej, przedstawionej w ramach uzupełnień analizy wpływu na budżet względem wymagań minimalnych, obejmującej eltrombopag, jako komparator dla części populacji docelowej (tzn. tylko pacjenci z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii przeciwwskazaniami do splenektomii. Pozostali pacjenci będą przyjmować aktualnie refundowane terapie. W scenariuszu istniejącym założono, że eltrombopag będzie przyjmowany przez 100% pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii.

Scenariusz nowy

W analizie dodatkowej, przedstawionej w ramach uzupełnień analizy wpływu na budżet względem wymagań minimalnych, obejmującej eltrombopag, jako komparator dla części populacji docelowej (tzn. tylko pacjenci z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii – 13,9% pacjentów z populacji docelowej ogółem),

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowane parametry dotyczą: liczebności populacji [redacted], możliwości remisji w trakcie leczenia romiplostymem (przyjęcie braku możliwości remisji u pacjentów leczonych romiplostymem oraz uwzględniono możliwość remisji u części pacjentów leczonych romiplostymem, zgodnie z założeniami wariantu analizy wrażliwości z analizy ekonomicznej (na podstawie badania Newland 2016), liczby linii po niepowodzeniu leczenia (brak kolejnych linii leczenia / stosowania 2 kolejnych linii leczenia), rozkład terapii stosowanych w ramach terapii standardowej (udziały odpowiadające wynikom badania Christiansen 2019 oraz założenie, że wszyscy pacjenci stosują odpowiednio najtańszą/najdroższą interwencję w przeliczeniu na cykl).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową w proponowanym programie lekowym stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy spełniają następujące kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat; rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności (zdefiniowanej jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) albo nietolerancja lub pojawienie się kliniczne istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami; niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne), a jednocześnie nie spełniają kryteriów wyłączenia w programie: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *Escherichia coli*; zaburzenia czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7); ciąża; karmienie piersią; brak odpowiedzi na leczenie romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 mcg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do romiplostymu, tj. pacjenci po przebytej splenektomii. W konsekwencji populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci

z ITP z zachowaną śledzoną spełniający kryteria wnioskowanego programu (w obliczeniach populacji docelowej pominięto kryteria wykluczenia z programu lekowego).

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ, danych z badania PLATE i informacji uzyskanych od ekspertów, z którymi przeprowadzono konsultacje:

- określenie liczby dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną na podstawie danych NFZ,
- określenie odsetka pacjentów z niepowodzeniem dotychczasowego leczenia (z zachowaną śledzoną) – na podstawie odsetka z badania PLATE (Zawiłska 2009), w którym podano odsetek pacjentów przed splenektomią, z nieskutecznym leczeniem kortykosteroidami, oraz

W analizie dodatkowej, przedstawionej w ramach uzupełnień analizy wpływu na budżet w ramach wymagań minimalnych, opierając się na dokumentach HAS, względem pierwotnej wersji analizy wpływu na budżet i danych NFZ, oszacowano dodatkowo:

- populację pacjentów z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii w populacji docelowej,
- odsetek rozpowszechnienia eltrombopagu w populacji pacjentów z populacji docelowej z przeciwwskazaniami do splenektomii w scenariuszu istniejącym, oraz
- udział romiplostymu w leczeniu pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii w scenariuszu nowym.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej. Wygenerowane w modelu dla analizy ekonomicznej wyniki obejmują:

- zużycie romiplostymu w terapii pacjentów z populacji docelowej (przeliczone na fiołki 250 µg),
- koszty świadczeń w programie lekowym dla populacji docelowej,
- liczbę 4-tygodniowych cykli terapii standardowej (w pierwszej linii leczenia w ramieniu terapii standardowej i w kolejnych liniach leczenia w ramieniu terapii standardowej i w ramieniu romiplostymu),
- koszty świadczeń: leczenia ratunkowego, leczenia krwawień, splenektomii, świadczeń w programie lekowym B.97 – z wyłączeniem kosztów romiplostymu oraz dodatkowo – zużycie romiplostymu w ramach program B.97 (przeliczone na fiołki 250 µg), przy założeniu 0% stopy dyskontowej dla kosztów.

Przeprowadzona adaptacja wyników modelu z analizy ekonomicznej wymagała przyjęcia pewnych upraszczających założeń:

- przeprowadzono obliczenia w taki sposób, jakby populacja pacjentów była kohortą zamkniętą. Konsekwencją takiego rozwiązania jest fakt, że w finalnych obliczeniach uwzględnione zostają wydatki poniesione na pacjentów z populacji docelowej również po przejściu przez nich na dalsze etapy leczenia (tj. ewentualną splenektomię i leczenie po splenektomii), co pozwala ocenić szerszej konsekwencji wyboru danego leczenia,
- uproszczenie polegające na wykorzystaniu w analizie wpływu na budżet uśrednionych rocznych kosztów leczenia i zastosowanie ich dla – również uśrednionego - odsetka pacjentów stosujących daną interwencję w konkretnym roku refundacji,
- w analizie wpływu na budżet przyjęto, że roczny koszt leczenia refundacji odpowiada średniorocznemu kosztowi z modelu obliczonemu dla horyzontu 2 lat – zarówno w ramieniu romiplostymu, jak i w ramieniu terapii standardowej.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków – w pierwszej i kolejnych liniach,
- koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia ratunkowego (uwzględniające również diagnostykę pacjentów pozostających bez aktywnego leczenia),
- koszty leczenia krwawień,
- koszty splenektomii,
- koszty leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem po splenektomii w ramach programu lekowego B.97.

Bezpośrednio w ramach analizy wpływu na budżet określono wyłącznie jednostkowe koszty porównywanych interwencji: tj. koszt romiplostymu (tylko lek, dotyczy również terapii stosowanej po splenektomii) oraz jednostkowy koszt terapii standardowej (leki wraz z podaniem, diagnostyką i monitorowaniem terapii, w pierwszej lub kolejnych liniach). W modelu dla analizy ekonomicznej wygenerowano natomiast informacje o zużyciu tych interwencji (zużycie substancji czynnej przeliczone na opakowania a 250 µg w przypadku romiplostymu i liczba 4-tygodniowych cykli leczenia w przypadku terapii standardowej). W przypadku pozostałych kategorii kosztowych wykorzystano bezpośrednio wyniki modelu z analizy ekonomicznej.

Romiplostym:

- zużycie romiplostymu na pacjenta (AWB, str. 31, Tabela 20): wyniki z modelu wygenerowane zostały dla 3 opcji symulacji kolejnych linii leczenia, tj. przy założeniu, że po niepowodzeniu pierwszej modelowanej linii leczenia wprowadzana jest 1 linia terapii standardowej (wariant podstawowy), a także przy założeniu, że jest to odpowiednio 0 lub 2 linie (warianty analizy wrażliwości). Niezależnie od wariantów naliczania kolejnych linii wygenerowano ponadto wyniki w ramieniu romiplostymu z uwzględnieniem możliwości remisji (brak naliczania kosztów leków i świadczeń w programie u części pacjentów, wariant podstawowy), bez uwzględniania możliwości remisji i z alternatywnymi do podstawowego założeniami dotyczącymi możliwości remisji (warianty analizy wrażliwości) (AWB Wnioskodawcy, str. 31, Tabela 20);
- świadczenia w programie lekowym (AWB, str. 31, Tabela 21): w analizie przyjęto, że podanie ROM odbywać się będzie w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego*. Natomiast koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla ROM przyjęto ryczałt dla świadczenia *diagnostyka w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną*. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 162/2019/DGL Prezesa NFZ. Ten sam koszt przyjęto dla monitorowania leczenia TPO-RA u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. W analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono bezpośrednio obliczeń kosztów świadczeń w programie lekowym, natomiast wykorzystano dane z modelu dla analizy ekonomicznej, w której uwzględniono zmienność korzystania z tych świadczeń zależną od odpowiedzi.

Leki stosowane w ramach terapii standardowej:

- dawkowanie: dawkowanie leków wchodzących w skład SOC określono na podstawie badań klinicznych oraz zaktualizowanych wytycznych Provan 2019 (odnaleziono również polskie zalecenia postępowania w ITP, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów z 2010 roku -> schematy dawkowania zaprezentowane w polskich zaleceniach są zgodne z wytycznymi Provan 2019). W analizie wnioskodawcy wykorzystano wytyczne Provan 2019 wskazując, że jest to najbardziej aktualne źródło danych. W związku z tym, że w wytycznych zaprezentowano zakresy stosowanych dawek na potrzeby analizy niezbędne było określenie średnich wartości w ramach tych zakresów. W tym celu wykorzystano dodatkowe referencje, przy czym w pierwszej kolejności analizowano referencje z wytycznych Provan 2019 (Taylor 2019), a następnie, w przypadku braku danych o średniej dawce leków w tych referencjach, inne odnaleziono w sposób niesystematyczny publikacje (Vianelli 2001, Hou 2003, Maloisel 2004).

W kontekście analizy dawkowania należy zwrócić uwagę, że rytuksymab jest interwencją o charakterze jednorazowym – pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie rytuksymabem, nie otrzymują go w kolejnych cyklach. Ze względu na fakt, że w podstawowym wariantcie obliczeń udział pacjentów stosujących rytuksymab uzyskano z badania PLATE (Zawilska 2009), w którym raportowano liczbę osób, u których poszczególne interwencje zastosowano w trakcie jednego roku, w obliczeniach przyjęto, że średni koszt rytuksymabu na cykl liczony będzie w ten sposób, jakby jeden cykl leczenia (4 podania leku) przypadał na 1 rok terapii (tj. średni koszt leku i jego podania na cykl określono jako 1/13 całkowitego kosztu zastosowania rytuksymabu). W obliczeniach przyjęto, że masa ciała i wzrost pacjentów odpowiadają podstawowym założeniami z analizy ekonomicznej, tj. przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta to 75,6 kg, natomiast średnia powierzchnia ciała to 1,86 m².

- koszty leków: na potrzeby oszacowania kosztów leków wchodzących w skład SOC, zaczerpnięto ceny opakowań z Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Następnie określono średnie koszty jednostkowe dla każdej z uwzględnionych substancji z uwzględnieniem wielkości sprzedaży poszczególnych opakowań w okresie od lipca 2020 roku do czerwca 2021 roku (dane pozyskano z IkarPro). W przypadku rytuksymabu wykorzystano cenę za mg substancji czynnej raportowaną w komunikacie DGL, natomiast koszt jednostkowy dapsonu określono w oparciu o raport AOTMiT. Koszty te zostały przedstawione na str. 33 AWB wnioskodawcy w Tabeli 23.
- koszty podania leków i monitorowania (AWB wnioskodawcy, str. 34-35, Tabele: 24,25): w przypadku pacjentów przyjmujących SOC założono, że monitorowanie leczenia ograniczać się będzie do jednej

wizyty specjalistycznej na 4 tygodnie. Założenie to zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla ELT ocenianej przez AOTMiT, w której opierano się na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy hematologów. Przyjęto, że świadczenie związane z kontynuacją terapii i oceną stanu zdrowia pacjenta nie wymaga realizacji dodatkowych procedur i badań poza podstawowymi badaniami (np. poziom płytek krwi) i że wizyty rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (najniższy koszt za poradę). Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ.

Przyjęto, że w ramach kontrolnych wizyt pacjenci otrzymują ponadto recepty na leki dostępne w sprzedaży aptecznej (także w przypadku dapsonu, dostępnego w ramach importu docelowego) i że ich podawanie nie generuje dodatkowych kosztów. Wyjątek stanowią winkrystyna i rytuksymab podawane w warunkach szpitalnych. W przypadku tych substancji przyjęto, że podanie realizowane jest w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych*. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 133/2021/DGL Prezesa NFZ. Zgodnie z przyjętym schematem dawkowania przyjęto, że rytuksymab podawany jest w ramach 4 wlewów (1 cykl na rok, średnio 0,31 wlewu na pacjenta na cykl), natomiast podanie winkrystyny realizowane jest w trakcie 3 kolejnych dni hospitalizacji, raz na 4-tygodniowy cykl leczenia. W przypadku winkrystyny, ze względu na to, że pacjent odbywa cykliczne wizyty w szpitalu, nie naliczono dodatkowo kosztów monitorowania ambulatoryjnego.

Średnie koszty świadczeń podania leków i monitorowania leczenia w ramach terapii standardowej przedstawiono na str. 35 AWB wnioskodawcy w Tabeli 26.

- zużycie na pacjenta (AWB wnioskodawcy, str. 35, Tabela 27): Wyniki z modelu wygenerowane zostały dla 3 opcji symulacji kolejnych linii leczenia, tj. przy założeniu, że po niepowodzeniu pierwszej modelowanej linii leczenia wprowadzana jest 1 linia terapii standardowej (wariant podstawowy), a także przy założeniu, że jest to odpowiednio 0 lub 2 linie (warianty analizy wrażliwości).

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

W analizie dodatkowej, przedstawionej w ramach uzupełnień analizy wpływu na budżet względem wymagań minimalnych, wszystkie założenia kosztowe dotyczące romiplostymu, leczenia terapiami z grupy SOC oraz dodatkowych świadczeń finansowanych w przypadku wystąpienia krwawień, konieczności leczenia ratunkowego czy przeprowadzenia splenektomii są identyczne z założeniami opisanymi w pierwotnym dokumencie analizy wpływu na budżet. Koszty związane bezpośrednio z zastosowaniem eltrombopagu – koszty interwencji i świadczeń w programie lekowym określono w oparciu o dane z analizy minimalizacji kosztów.

W modelu obliczeniowym zaimplementowane zostały one w ten sposób, że w populacji pacjentów leczonych eltrombopagiem koszty leku i świadczeń związanych z jego podaniem i z monitorowaniem w programie są wyznaczane jako iloczyn wyników kosztowych charakteryzujących pacjentów leczonych romiplostymem i odpowiedniego ilorazu kosztów eltrombopagu i romiplostymu z analizy minimalizacji kosztów. W przypadku wszystkich pozostałych kategorii kosztowych – tj. kosztów leczenia kolejnych linii, kosztów związanych z wystąpieniem krwawień lub wynikających z zastosowania leczenia ratunkowego przyjęto, że w populacji pacjentów leczonych eltrombopagiem są one identyczne, jak w populacji pacjentów leczonych romiplostymem.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Tabela 61.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowa analiza podstawowa: wyniki z uwzględnieniem eltrombopagu, jako komparatora dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii.

[REDACTED]

Tabela 62. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowa analiza podstawowa: wyniki z uwzględnieniem eltrombopagu, jako komparatora dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii oraz zaktualizowanego kosztu IVIG

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 65. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wyjściowa prognoza liczby pacjentów dorosłych z rozpoznaniem D69.3 zastosowana w szacunkach Wnioskodawcy jest spójna z pozyskanymi w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem danymi odnośnie liczby pacjentów z pierwotną ITP w Polsce uzyskanymi na podstawie bazy danych NFZ - przedstawionych w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza wpływu na budżet zawiera 8 wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „Liczebność populacji docelowej określono kompilując dane NFZ z danymi z badania PLATE i informacjami uzyskanymi od ekspertów z Grupy Doradczej. Każdy z parametrów uwzględnionych w obliczeniach jest obarczony pewnym stopniem niepewności.
 - ✓ Dostępne dane NFZ o chorobowości pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej nie obejmują informacji o liczbie świadczeń, jakich udzielono pacjentów z ocenianym rozpoznaniem. Istnieje zatem możliwość, że u części pacjentów rozpoznanie ITP postawiono jednokrotnie – na przykład w trakcie wstępnej diagnostyki, po czym ta pierwotna diagnoza mogła zostać zmodyfikowana, kiedy chory trafił do ośrodka wysokospecjalistycznego. W analizowanych danych zagranicznych (...) do potwierdzenia diagnozy ITP stosowano najczęściej wymóg co najmniej 2 świadczeń rozliczonych z danym wskazaniem, właśnie w celu wyeliminowania z ocenianej populacji pacjentów z nieadekwatnie postawioną diagnozą. Brak możliwości wprowadzenia analogicznego filtra w dostępnych danych NFZ implikuje, że ogólna liczebność populacji docelowej może być zawyżona. Na możliwość zawyżenia liczby pacjentów w danych NFZ również wskazywali również eksperci.
 - ✓ Odsetek pacjentów z zachowaną śledziona po niepowodzeniu kortykoterapii określono na podstawie badania PLATE (Zawiłska 2009). Badanie to przeprowadzone zostało w latach 2007- 2008 i można przypuszczać, że od tego czasu standardy prowadzenia terapii ITP mogły ulec modyfikacjom, w zależności od dostępności do poszczególnych terapii, czy doświadczeń własnych ośrodka.

- „Analiza wpływu na budżet przeprowadzana jest bezpośrednio w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej, w związku z czym wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet”;
- „Rozpowszechnienie interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej określono w oparciu o dane z badania PLATE. Choć należy się liczyć z tym, że dane te mogą nie odpowiadać aktualnym standardom leczenia w Polsce, sama struktura poszczególnych interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej ma niewielkie znaczenie dla wyników analizy wpływu na budżet. Związane jest to z faktem, że w modelu ekonomicznym przebieg leczenia z zastosowaniem terapii standardowej modelowany jest w oparciu o wyniki badań klinicznych i nie zależy od udziału poszczególnych interwencji w ramach terapii standardowej. Ponadto zużycie leków stosowanych w ramach SOC jest na podstawie wyników modelu dla analizy ekonomicznej na tyle niewielkie, a zakres zmienności kosztów pomiędzy poszczególnymi interwencjami na tyle ograniczony, że ewentualne błędy w ocenie struktury stosowanych leków nie wpływają na wnioskowanie w analizie”.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji uzgodnionego programu lekowego.

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

W trakcie prac nad AWA nie uzyskano opinii od ekspertów klinicznych, które spełniałyby kryteria dot. konfliktów interesów.

Liczebność populacji

Wyjściowa prognoza liczby pacjentów dorosłych z rozpoznaniem D69.3 zastosowana w szacunkach Wnioskodawcy jest spójna z pozyskanymi w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem danymi odnośnie liczby pacjentów z pierwotną ITP w Polsce uzyskanymi na podstawie bazy danych NFZ - przedstawionych w rozdziale 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”.

W swoich szacunkach Wnioskodawca określił liczbę pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek krwi na poziomie 439 pacjentów oszacowaną na podstawie odsetka 11% (pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek krwi [Zawilska 2009]) oraz prognozowanej chorobowości na pierwotną ITP wśród dorosłych w Polsce tj. 3 988 pacjentów. Należy wskazać, że w pracy Zawilska 2009 w podsumowaniu wyników ankiety PLATE wskazano, że liczbą pacjentów opornych na kortykosteroidy szacuje się na 841 pacjentów z których ostatecznie 197 zostało poddanych splenektomii. W tym zakresie istnieje rozbieżność w pracy Zawilska 2009.

Potencjalne niedoszacowanie liczebności populacji Wnioskodawcy (biorąc pod uwagę przedstawioną powyżej liczbę pacjentów opornych na kortykosteroidy na podstawie pracy Zawilska 2009

Inne

Uwzględniając kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego, które nie precyzują postępowania w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dostępnym lekiem z grupy TPO RA, wnioskowany produkt leczniczy można zastosować również u pacjentów po niepowodzeniu leczenia na ELT.

Obecnie, zgodnie z pozyskanymi danymi NFZ, część pacjentów zachowuje ciągłość terapii poprzez zmianę leczenia z ELT na ROM (dot. pacjentów po splenektomii – analogiczna sytuacja może zachodzić dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (Provan 2019), danymi z badania nie sprecyzowano kolejności stosowania TPO-RA po niepowodzeniu innego leku z grupy TPO-RA – wnioskowany lek można zatem zastosować po niepowodzeniu leczenia dostępnego ELT.

Należy przy tym podkreślić, że do niedawna pacjenci leczeni w programie B.97. mieli możliwość leczenia tylko jednym lekiem z grupy TPO-RA (ELT), co nie dawało im możliwości dalszego leczenia w programie. Część z tych pacjentów może powrócić na leczenie po wprowadzeniu do refundacji wnioskowanej technologii medycznej, w związku z tym, w scenariuszu nowym AWB pominięto pulę pacjentów, którzy w momencie wprowadzania produktu Nplate w omawianej populacji do refundacji rozpoczną ponownie leczenie lekiem z grupy TPO-RA w programie B.97. wnioskowaną technologią medyczną.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono poszczególne warianty testowane w analizie wrażliwości oraz wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy.

Tabela 66. Zestawienie założeń analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy

Wariant analizy	Parametr/założenie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
A	Liczebność populacji		
B	Możliwość remisji w trakcie leczenia ROM	B0: uwzględniono możliwość remisji u części pacjentów leczonych ROM, zgodnie z założeniami wariantu podstawowego analizy ekonomicznej (na podstawie badania Kuter 2019)	B1: przyjęto brak możliwości remisji u pacjentów leczonych ROM B2: przyjęto możliwość remisji u części pacjentów leczonych ROM, zgodnie z założeniami wariantu analizy wrażliwości z analizy ekonomicznej (na podstawie badania Newland 2016)
C	Liczba linii po niepowodzeniu leczenia	C0: przyjęto, że po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia (ROM / SOC) w ramach przeprowadzonych symulacji modelowana jest 1 dodatkowa linia leczenia	C1 / C2: przyjęto, że po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia (ROM / SOC) w ramach przeprowadzonych symulacji modelowany jest wariant braku kolejnych linii leczenia / stosowania 2 kolejnych linii leczenia
D	Rozkład terapii stosowanych w ramach SOC	D0: przyjęto, że udziały poszczególnych interwencji stosowanych w ramach terapii standardowej obliczone są na podstawie badania PLATE (danazol: 48,2%, azatiopryna: 33,3%, winkrystyna: 14,2%, rytuksymab: 4,1%, mykofenolan mofetylu: 0,3%, pozostałe: 0%)	D1: udziały odpowiadające wynkom z pracy Christiansen 2019 (danazol: 3,8%, azatiopryna: 27,8%, rytuksymab: 58,6%, cyklosporyna: 9,8%, pozostałe: 0%) D2: założenie, że wszyscy pacjenci stosują najtańszą interwencję w przeliczeniu na cykl (dapson: 100%, pozostałe: 0%) D3: założenie, że wszyscy pacjenci stosują najdroższą interwencję w przeliczeniu na cykl (winkrystyna: 100%, pozostałe: 0%)

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości – koszty inkrementalne [mIn PLN]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową w proponowanym programie lekowym stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy spełniają następujące kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat; rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności (zdefiniowanej jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) albo nietolerancja lub pojawienie się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami; niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne), a jednocześnie nie spełniają kryteriów wyłączenia w programie: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *Escherichia coli*; zaburzenia czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7); ciąża; karmienie piersią; brak odpowiedzi na leczenie romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 mcg/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do romiplostymu, tj. pacjenci po przebytej splenektomii. W konsekwencji populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną spełniający kryteria wnioskowanego programu (w obliczeniach populacji docelowej pominięto kryteria wykluczenia z programu lekowego).

Koszt leku Nplate (ROM) w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano w scenariuszu nowym analizie podstawowej na:

[Redacted content]

W analizie dodatkowej, przedstawionej w ramach uzupełnień analizie wpływu na budżet względem wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizie podstawowej analizie wpływu na budżet, uwzględniając jako komparator dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii eltrombopag, który został objęty refundacją w tej populacji po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (tj. od 1 listopada 2021 roku). Zgodnie z tymi obliczeniami, koszt leku Nplate (ROM) w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano w scenariuszu nowym analizie podstawowej na:

[Redacted content]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Nplate spowoduje

Wnioskodawca przedstawił propozycję oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate, stosowanego u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Zaproponowanym w analizie rozwiązaniem generującym uwolnienie środków finansowych jest:

-

Zgodnie z przedstawionymi poniżej oszacowaniami, wysokość uwolnionych środków finansowych z budżetu płatnika wyniosłaby w okresie 2 lat.

Tabela 68 Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań

Wyszczególnienie	Okres 2 lat [mln PLN] (I + II rok horyzontu analizy)
Analiza w wariancie podstawowym z RSS	
Wydatki na romiplostym	
Wydatki na świadczenia w programie	
Pozostałe wydatki	
Razem wydatki inkrementalnie	
Obniżenie cen leków przy wydaniu nowych decyzji	
Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem proponowanych oszczędności	
Analiza w wariancie maksymalnym z RSS	
Wydatki na romiplostym	
Wydatki na świadczenia w programie	
Pozostałe wydatki	
Razem wydatki inkrementalnie	
Obniżenie cen leków przy wydaniu nowych decyzji	
Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem proponowanych oszczędności	

W ramach analizy racjonalizacyjnej odniesiono się jedynie do inkrementalnych wydatków płatnika prognozowanych w analizie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Wdrożenie proponowanych przez wnioskodawcę rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji nowego scenariusza Analizy wpływu na budżet będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości około . Dodatkowo, zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy oszczędności dla NFZ pokryją nawet maksymalne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Nplate, których wysokość oszacowano na

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwaga nr 1

Na etapie uzgadniania treści programu lekowego usunięto z kryteriów kwalifikacji do leczenia romiplostymem zapis umożliwiający włączenie do programu pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania kortykosteroidów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Provan 2019 niektórzy pacjenci mogą mieć istotne przeciwwskazania do terapii kortykosteroidami w dużych dawkach (np. pacjenci z cukrzycą insulinozależną, niekontrolowaną cukrzycą, zaburzeniami psychicznymi oraz pacjenci z aktywnymi infekcjami) i mogą być leczeni tylko IVIG lub IV anty-D jako leczeniem początkowym. Dodatkowo zgodnie z zapisami ChPL Dexamethasone Krka²⁸ przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii deksametazonem są m.in.: zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna oraz owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy.

Uwaga nr 2

W kryteriach kwalifikacji do leczenia romiplostymem nie zawarto warunku odnośnie wymaganego poziomu liczby płytek krwi lub obecności objawów skazy krwotocznej.

W badaniu Kuter 2008a jednym z kryteriów włączenia była liczba płytek krwi $<30 \text{ tys./mm}^3$, natomiast w badaniu Kuter 2010 jednym z kryteriów włączenia była liczba płytek krwi $<50 \text{ tys./mm}^3$.

W podręczniku Szczeklik 2021, wskazuje się, że chorzy na ITP, u których liczba płytek wynosi $\geq 30 \text{ 000}/\mu\text{l}$ i nie mają objawów skazy krwotocznej lub objawy są łagodne, na ogół nie wymagają leczenia.

Zapisy obecnie funkcjonującego programu, w ramach którego leczeni są pacjenci za pomocą TPO-RA po nieskutecznej splenektomii (za pomocą ELT lub ROM) zawierają wymóg choroby objawiającej się liczbą płytek poniżej $30 \text{ 000}/\mu\text{l}$ lub objawami skazy krwotocznej. Warto dodać, że w ramach kryteriów włączenia do leczenia pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii za pomocą ELT nie uwzględniono takich zapisów.

W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych, opisano w niniejszej AWA rekomendację NICE 2018, w której wskazuje się, że ROM jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej ITP u dorosłych, tylko jeśli (...) występuje ciężka choroba i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego podawania terapii ratunkowej. W rekomendacji SMC 2009 zaleca się stosowanie ROM ograniczając jego zastosowanie do pacjentów z ciężką objawową ITP lub pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia. Natomiast w rekomendacji PBAC 2010, wskazuje się, że ROM zalecany jest do stosowania u pacjentów bez splenektomii, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie (taką niewystarczającą odpowiedź zdefiniowano jako liczbę płytek krwi na poziomie $\leq 20 \times 10^9/\text{l}$ lub liczbę płytek krwi na poziomie $20 - 30 \times 10^9/\text{l}$, gdy pacjent doświadcza krwawienia lub miał historię krwawienia w tym zakresie płytek krwi). W pozostałych odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych nie zawarto analogicznych zapisów.

Uwaga nr 3

W punkcie nr 2 uzgodnionego programu lekowego zawarto zapis: „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3”. Natomiast w zapisach programu nie występuje punkt nr 3. Kryteria wyłączenia z programu zawarte są w punkcie nr 2.1 programu.

²⁸ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33407/characteristic> [dostęp: 01.06.2022 r.]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Nplate (romiplostym) w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją lub u których pojawiły się klinicznie istotne objawy uboczne leczenia kortykosteroidami oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 14.04.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Nplate i romiplostim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 6 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia. Wykluczono rekomendacje dot. zastosowania romiplostymu wyłącznie we wskazaniu, w którym jest on obecnie w Polsce refundowany, tj. u pacjentów po nieskutecznej splenektomii.

Odnaleziono siedem rekomendacji pozytywnych (HAS 2017, HAS 2015, HAS 2009, NICE 2018, PBAC 2010, SMC 2009 oraz ZIN 2009), wskazuje się w nich, że romiplostym był znacząco lepszy niż placebo w utrzymywaniu płytek krwi na poziomie docelowym u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z ITP.

Rekomendacje SMC 2009, HAS 2015, HAS 2009 i ZIN 2009 dotyczyły zastosowania romiplostymu u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii; rekomendacja HAS 2017 obejmowała dorosłych pacjentów bez przeciwwskazań do wykonania zabiegu splenektomii; w dokumencie NICE 2018 wskazano, że romiplostym jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej ITP u dorosłych, tylko jeśli ich stan jest oporny na standardowe aktywne leczenie i terapię ratunkowe lub występuje ciężka choroba i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego podawania terapii ratunkowej; natomiast rekomendacja PBAC 2010 dotyczyła pacjentów bez splenektomii, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nie tolerują zarówno leczenia kortykosteroidami, jak i leczenia immunoglobulinami oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana ze względów medycznych.

W rekomendacji negatywnej CADTH 2010 zwrócono uwagę, że romiplostym nie był opłacalny i jego profil bezpieczeństwa jest niepewny u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i mają niewystarczającą odpowiedź lub którzy nie tolerują kortykosteroidów i/lub immunoglobulin. Podczas gdy w rekomendacji PBAC 2009 negatywną decyzję uargumentowano niepewnym miejscem romiplostymu w leczeniu ITP, niepewną korzyścią kliniczną oraz niepewną i niedopuszczalną efektywnością kosztowa leku u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nie tolerują zarówno kortykosteroidów, jak i immunoglobulin (warto dodać, że w kolejnej rekomendacji z 2010 roku PBAC pozytywnie zaopiniował zastosowanie romiplostymu w ocenianym wskazaniu).

W dokumencie PBAC 2010a przedstawiono negatywną opinię komisji w związku z proponowanymi zmianami dotyczącymi kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia i uznano, że kryteria opracowane w trakcie prac nad poprzednią rekomendacją w marcu 2010 r. (PBAC 2010) pozostają właściwe.

Dodatkowo na stronie internetowej NCPE²⁹ odnaleziono informację, że w 2015 roku zalecono przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej. Firma nie przedłożyła NCPE dokumentacji HTA, dlatego nie można było udowodnić użyteczności kosztowej leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁹ <https://www.ncpe.ie/drugs/romiplostim-nplate/> [dostęp: 14.04.2022 r.]

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Nplate (romiplostym)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2010	<p>Romiplostym nie jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z ITP. Komitet uznał, że romiplostym nie był opłacalny i profil bezpieczeństwa leku jest niepewny.</p> <p>Wskazanie podlegające ocenie: w celu zwiększenia liczby płytek krwi u dorosłych pacjentów z przewlekłą immunologiczną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową (ITP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nie wykonano splenektomii i mają niewystarczającą odpowiedź lub którzy nie tolerują kortykosteroidów i/lub immunoglobulin; • u których wykonano splenektomię i którzy mają niewystarczającą odpowiedź na splenektomię.
HAS 2009	<p>Nplate 250 µg i 500 µg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zapewnia istotną poprawę rzeczywistej korzyści w kontekście leczenia rezerwowego/awaryjnego (ang. fallback treatment) u pacjentów po splenektomii oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii, u których standardowa terapia zakończyła się niepowodzeniem.</p> <p>Romiplostym jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych przez National Health Insurance i listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach i różnych, publicznych instytucjach we wskazaniach i dawkach zgodnych z dokumentami rejestracyjnymi.</p> <p>Aktualna korzyść ze stosowania produktu Nplate jest istotna.</p> <p>Produkt Nplate dostarcza ważnej poprawy w rzeczywistej korzyści w kontekście leczenia rezerwowego/awaryjnego (ang. fal back treatment) u pacjentów po splenektomii oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii, u których standardowa terapia zakończyła się niepowodzeniem.</p>
HAS 2015	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia dorosłych pacjentów po splenektomii z ITP oporną na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Nplate można rozważyć jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych, u których nie wykonano splenektomii, gdy zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany.</p> <p>Rzeczywista korzyść ze stosowania Nplate pozostaje istotna.</p> <p>Przedstawione nowe dane nie zmieniają dotychczasowej oceny Komisji. W konsekwencji, podobnie jak Revolade, Nplate zapewnia znaczną poprawę rzeczywistych korzyści w kontekście leczenia przewlekłego ITP u dorosłych, opornych na leczenie pacjentów po splenektomii, u których standardowe leczenie nie powiodło się oraz u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdy zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany.</p> <p>Podobnie jak Revolade, Nplate pozostaje alternatywnym sposobem leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP po splenektomii oporną na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Nplate można rozważyć jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych bez splenektomii, gdy zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany</p>
HAS 2017	<p>Rekomendacja dotyczy produktu leczniczego Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag).</p> <p>Przed rozszerzeniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatów Nplate i Revolade do leczenia dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i bez przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego, ww. produkty lecznicze stanowiły metodę leczenia przewlekłej ITP u dorosłych po splenektomii opornych na standardowe leczenie oraz u dorosłych pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii.</p> <p>Obecnie ich zastosowanie u pacjentów przed wykonaniem splenektomii (ang. pre-splenectomy) zostało potwierdzone przez pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Nplate i Revolade należy jednak stosować ostrożnie, biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą długoterminowego bezpieczeństwa, a także niepewność dotyczącą ich stosowania u pacjentów bez splenektomii.</p> <p>Korzyści z produktów leczniczych:</p> <p>Rzeczywiste korzyści ze stosowania Nplate i Revolade są znaczne.</p> <p>Nplate i Revolade zapewniają niewielką kliniczną wartość dodaną w leczeniu przewlekłego i opornego ITP u dorosłych bez przeciwwskazań do wykonania zabiegu splenektomii.</p> <p>HAS zaleca włączenie do wykazu produktów refundowanych dostarczanych przez farmaceutów i do użytku szpitalnego w ocenianym wskazaniu.</p>
NICE 2018	<p>Romiplostym jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej ITP u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ich stan jest oporny na standardowe aktywne leczenie i terapie ratunkowe lub • występuje ciężka choroba i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego podawania terapii ratunkowej. <p>Romiplostym jest zalecany tylko wtedy, gdy firma udostępni go ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu pacjenta.</p>
PBAC 2009	<p>Wniosek dotyczył leczenia małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nie wykonano splenektomii, wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nie tolerują zarówno kortykosteroidów, jak i immunoglobulin; • u których wykonano splenektomię i odpowiedź na splenektomię była niewystarczająca. <p>Nieodpowiednią odpowiedź definiuje się jako utrzymującą się liczbę płytek krwi $\leq 30 \times 10^9/l$.</p> <p>Wynk oceny: PBAC odrzucił wniosek ze względu na niepewne miejsce romiplostymu w leczeniu ITP, niepewną korzyść kliniczną oraz niepewną i niedopuszczalną efektywność kosztowa leku.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2010	<p>Wniosek dotyczył leczenia małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, spełniających jedno z następujących kryteriów:</p> <p>a) Pacjenci po splenektomii, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mieli niewystarczającą odpowiedź na splenektomię lub • wymagają dodatkowego przewlekłego leczenia w celu utrzymania odpowiedzi po splenektomii, gdy interwencja jest związana z niedopuszczalną toksycznością lub <p>b) Pacjenci bez splenektomii, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nie tolerują zarówno leczenia kortykosteroidami, jak i leczenia immunoglobulinami oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana ze względów medycznych.</p> <p>Nieodpowiednią odpowiedź definiuje się jako utrzymującą się liczbę płytek krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 20 \times 10^9/l$ lub • $20 - 30 \times 10^9/l$, gdy pacjent doświadcza krwawienia lub miał historię krwawienia w tym zakresie płytek krwi. <p>Wynik oceny:</p> <p>PBAC zalecił umieszczenie na liście leków refundowanych w sekcji 100 (lek wysokospecjalistyczny) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy spełniają określone kryteria, na podstawie wysokiego, ale akceptowalnego współczynnika efektywności kosztowej, w kontekście dużej potrzeby klinicznej w małej podgrupie pacjentów z ITP. We wcześniejszej ocenie PBAC ustalił, że porównanie opłacalności z placebo jest właściwe tylko u pacjentów z ITP, u których splenektomia nie powiodła się lub u których splenektomia była medycznie przeciwwskazana, ponieważ sponsor nie uznał splenektomii za komparator ani nie dostarczył danych uzasadniających stosowanie romiplostymu zamiast splenektomii. Chociaż mniej skuteczny, a zatem mniej opłacalny, u pacjentów po splenektomii, PBAC uznał, że to właśnie ta grupa pacjentów ma największą niezaspokojoną potrzebę kliniczną.</p>
PBAC 2010a	<p>Wniosek dotyczył propozycji poprawki do kryteriów kwalifikacji w celu lepszej identyfikacji populacji docelowej: Leczenie małopłytkowości u dorosłych pacjentów z ITP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nie wykonano splenektomii i mają niewystarczającą odpowiedź lub nie tolerują zarówno kortykosteroidów, jak i immunoglobulin; • u których wykonano splenektomię i których odpowiedź na splenektomię była niewystarczająca. <p>PBAC potwierdził swoją poprzednią rekomendację, aby umieścić romiplostym w sekcji 100 (Lek wysoce wyspecjalizowany) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy spełniają określone kryteria, na podstawie wysokiego, ale akceptowalnego współczynnika efektywności kosztowej.</p> <p>PBAC nie zgodził się z proponowanymi zmianami dot. kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia i uznał, że kryteria opracowane w trakcie prac nad poprzednią rekomendacją w marcu 2010 r. (PBAC 2010) pozostają właściwe. Jednakże Komitet zgodził się na dodanie uwagi stwierdzającej, że „romiplostym nie jest subsydiowaną przez PBS alternatywą dla splenektomii”, aby pomóc wyjaśnić intencje kryteriów kwalifikacji. Kryteria te powinny zostać zweryfikowane po 3 latach od wprowadzenia.</p>
SMC 2009	<p>Romiplostym został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w obrębie NHS Scotland u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, po splenektomii, z opornością na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Romiplostym został także zaakceptowany do ograniczonego stosowania jako lek drugiego rzutu u pacjentów, u których splenektomia jest przeciwwskazana. Stosowanie romiplostymu jest ograniczone do pacjentów z ciężką objawową ITP lub pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia.</p> <p>Romiplostym był znacząco lepszy niż placebo w utrzymywaniu płytek krwi na (lub wyższym) minimalnym poziomie docelowym u wcześniej leczonych pacjentów z ITP.</p>
ZIN 2009	<p>Romiplostym jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych.</p> <p>Zastosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego ITP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po splenektomii, opornych na inne leczenie lub • z przeciwwskazaniem do splenektomii i niereagujących wystarczająco na inne terapie, w tym przynajmniej na kortykosteroidy, <p>ma dodać wartość terapeutyczną. Dodatkowo produkt posiada status leku sierociego. Włączenie tej substancji do refundacji wiąże się z dodatkowymi kosztami.</p> <p>Romiplostym ma znaczący wpływ na zwiększenie liczb płytek krwi i stosowanie leków ratunkowych u pacjentów z oporną na leczenie ITP. Główne ryzyko związane z leczeniem romiplostymem jest związane z zwiększeniem retikuliny w szpiku, ale nie jest znany jego długoterminowy wpływ. Ponadto należy wziąć pod uwagę możliwość rozwoju immunogenności i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko to wymaga dalszej oceny.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** – Scottish Medicine Consortium; **ZIN** – Zorginstituut Nederland.

*Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2021 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 30.05.2022 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Źródło: Wniosek refundacyjny Nplate

Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku Nplate, Romiplostim, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg, 1, fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

*Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2021 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 30.05.2022 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Źródło: Wniosek refundacyjny Nplate

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.03.2022 r., znak PLR.4500.3325.2021.17.JWI, PLR.4500.3326.2021.13.JWI, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i treści uzgodnionego programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Treść wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia rozszerza wskazania refundacyjne dla leku Nplate (romiplostym) do dorosłych pacjentów po niepowodzeniu leczenia dwoma uprzednimi terapiami, w tym kortykosteroidami (brak warunku przebycia/przeciwwskazań do splenektomii). Obecnie Nplate (romiplostym) u dorosłych pacjentów jest finansowany po nieskuteczności splenektomii.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Nplate obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nplate

Problem zdrowotny

Małopłytkowość immunologiczna (ang. immune/idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się:

- izolowaną małopłytkowością (liczba płytek $<100\ 000/\mu\text{l}$) spowodowaną niszczeniem, a także zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi;
- zmiennym obrazem klinicznym (krwawienia);
- rozpoznaniem poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości.

Dawniej nazywano ją samoistną plamicą małopłytkową (idiopathic thrombocytopenic purpura – ITP) lub chorobą Werlhofa. Pomimo zmiany nazwy nadal stosuje się akronim ITP.

Podział ITP ze względu na przyczynę:

- pierwotna (liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/\text{l}$ przy braku chorób i innych czynników mogących mieć związek z trombocytopenią);
- wtórna (małopłytkowość w przebiegu chorób).

Podział pierwotnej ITP ze względu na czas trwania:

- nowo rozpoznana (ndITP): do 3 miesięcy;
- przetrwała (plTP): powyżej 3 miesięcy, do 12 miesięcy;
- przewlekła (clTP): powyżej 12 miesięcy.

Patogeneza ITP wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, ale istotną rolę odgrywa interakcja między megakariocytami i płytkami krwi, a komórkami immunokompetentnymi. Małopłytkowość w ITP jest wynikiem obecności przeciwciał przeciwplateletowych, niszczenia płytek zachodzącego z udziałem limfocytów T oraz zmniejszonego wytwarzania płytek w szpiku. Udział każdego z tych mechanizmów u poszczególnych chorych jest różny.

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych szacuje się na 3-3,5/100 000, a chorobowość na 9,5-12/100 000. Średni wiek zachorowania przypada na 5. dekadę życia. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet, a w wieku >60 lat częstość zachorowań jest podobna u obu płci.

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporni na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) i z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności.

Przeciwwskazania do wykonania splenektomii stanowią choroby współistniejące, które zwiększają ryzyko powikłań (m.in.: cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń mózgowych, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc) oraz starszy wiek >70-80 lat.

Przewlekła postać choroby (utrzymująca się powyżej 12 miesięcy) dotyczy około 70% dorosłych z ITP. Odsetek pacjentów opornych (tj. nieuzyskujących odpowiedzi lub pełnej/ trwałej odpowiedzi na leczenie) na glikokortykosteroidy wynosi ~20%, natomiast około 30% chorych wymaga po splenektomii dalszego leczenia z powodu utrzymującej się lub nawracającej małopłytkowości.

Istnieje duża różnorodność manifestacji klinicznej ITP u dorosłych. Przez długi czas ITP może przebiegać bezobjawowo. Najczęstszymi objawami są krwawienia o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienia miesiączkowe u kobiet albo tylko wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Wybroczyny zwykle w błonach śluzowych i skórze dalszych części kończyn.

Postępowanie diagnostyczne zalecane u wszystkich chorych: morfologia krwi obwodowej z oceną liczby retikulocytów, ocena mikroskopowa rozmazu krwi obwodowej, badania w kierunku zakażenia HCV, HIV i *H. pylori*. Pozostałe ww. badania mogą mieć znaczenie pomocnicze i wykonuje się je w wybranych przypadkach, np. innych nieprawidłowościach morfologii lub rozmazu krwi.

U chorych opornych na GKS lub steroidozależnych w drugiej linii leczenia stosuje się splenektomię, rytuksymab lub agonistę receptora trombopoetyny (TPO-RA). Wybór drugiej linii leczenia wymaga indywidualnego rozważenia, z uwzględnieniem: czasu trwania ITP (<12 mies. vs >12 mies.), częstości krwawień wymagających hospitalizacji lub stosowania leków ratunkowych, wieku, trybu życia i preferencji chorego, chorób współistniejących, przestrzegania zaleceń terapeutycznych, dostępności wsparcia medycznego i socjalnego oraz działań ubocznych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Nplate wnioskodawca wskazał standardową terapię ITP (SOC) oraz terapię eltrombopagiem u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii. W ocenie analityków Agencji wybór komparatorów jest właściwy.

Brak uwzględnienia splenektomii jako komparatora należy uznać za pewne ograniczenie analiz Wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze niską jakość dostępnych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa splenektomii (badania retrospektywne – na podstawie Provan 2019), które uniemożliwiają dokonanie wiarygodnego porównania splenektomii z romiplostymem, u pacjentów u których minął co najmniej 1 rok od rozpoznania choroby i nie mają przeciwwskazań do wykonania splenektomii. Wnioskodawca w ramach analiz przedstawił najlepsze dane dot. efektywności romiplostymu we wnioskowanej populacji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna opiera się głównie na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną porównującym przyjmowanie romiplostymu z terapią standardową (SOC) lub z placebo. Włączono również 2 jednoramienne badania kliniczne Janssens 2015 oraz Newland 2016. Ponadto na potrzeby porównania pośredniego włączono badanie RAISE opisane w publikacji Cheng 2011, w którym przedstawiono wyniki porównania ELT vs PLC. W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca włączył 5 badań skuteczności praktycznej oraz 7 przeglądów systematycznych obejmujących ocenę stosowania romiplostymu w populacji docelowej. Dodatkowo w, w AKL Wnioskodawcy opisano wyniki randomizowanego badania klinicznego Shirasugi 2011 porównującego skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu w porównaniu z placebo u japońskich pacjentów z ITP (główne badanie na podstawie EMA rozszerzyła wskazanie rejestracyjne leku Nplate do dorosłych pacjentów).

W badaniu randomizowanym Kuter 2008a odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także trwałej odpowiedzi na leczenie przy stosowaniu ROM w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzoną (88% vs 14%; RR=6,15 (95%CI: 2,14; 17,63); p<0,0001). Czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych ROM (n=41; 15,2 tyg. (1,2)) w porównaniu z grupą kontrolną PLC (n=21; 1,3 tyg. (0,8)) (ROM vs SOC MD=13,90 (95% CI: 11,07; 16,73); p<0,0001) podczas okresu obserwacji trwającego 24 tyg. W obu badaniach RCT Kuter 2008a i Kuter 2010 w wyniku zastosowania ROM wykazano rzadszą konieczność zastosowania SOC w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie ROM w porównaniu z PLC wiązało się ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zastosowania terapii ratunkowej w badaniu Kuter 2008a. W badaniu Kuter

2008a wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach.

W badaniu przedłużonym z badań randomizowanych Kuter 2013, w którym ROM stosowano przez okres do 5 lat, potwierdzono długoterminową skuteczność terapii. Odpowiedź na leczenie uzyskało 97% chorych. W badaniu Newland 2016 odpowiedź na leczenie ROM utrzymywała się przez czas 11 miesięcy. Remisję choroby niewymagającą jakiegokolwiek leczenia ITP uzyskało 32% (24/75) chorych. W badaniu Janssens 2015 odpowiedź na leczenie dla ROM przy liczbie płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ oraz ≥ 2 -krotnym ich wzroście względem wartości wyjściowych uzyskało 94% (187/199) chorych, a dla wzrostu liczby płytek krwi o ≥ 20 tys./mm³ względem wartości wyjściowych 95% (189/199), przy czym brak jest danych dotyczących okresu obserwacji.

Jakość życia pacjentów z ITP z zachowaną śledziona w badaniu Kuter 2008a oceniano za pomocą kwestionariuszy ITP-PAQ (ang. ITP-patient assessment questionnaire) oraz EQ-5D. Stosowanie ROM w porównaniu z PLC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia fizycznego (aktywności fizycznej). W przypadku kwestionariusza EQ-5D nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia pomiędzy grupami ROM oraz SOC. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia emocjonalnego (strach) – różnica nieistotna klinicznie.

Pomiędzy terapiami ROM oraz PLC stosowanymi w populacji z ITP z zachowaną śledziona w badaniu Kuter 2008a nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia krwawień, w tym krwawień ≥ 2 . stopnia oraz ≥ 3 . stopnia. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania krwawień ogółem oraz krwawień ≥ 3 . stopnia. Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem w badaniu Kuter 2013 raportowano wyłącznie dla wspólnej grupy pacjentów z zachowaną śledziona oraz tych będących po zabiegu splenektomii (ROM 57% (166/291)). Stosowanie ROM w 5-letnim okresie czasu wiązało się z występowaniem krwawień głównie o łagodnym nasileniu (większość to krwawienia 1–2. stopnia), u żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkich i śmiertelnych krwawień (4–5. stopnia). W badaniu nierandomizowanym Newland 2016 występowanie zdarzeń związanych z krwawieniem u pacjentów z zachowaną śledziona leczonych ROM raportowano u 31% (23/75) chorych w 52 tyg. okresie obserwacji. Odsetek pacjentów z ITP z zachowaną śledziona, u których w czasie terapii ROM w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wystąpiły krwawienia ≥ 3 . stopnia był bardzo niski (0–2%). Wyniki te są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach randomizowanych badań klinicznych, gdzie odsetek pacjentów leczonych ROM, u których wystąpiły krwawienia ≥ 3 . stopnia wynosił 5% oraz 3% odpowiednio w badaniach Kuter 2008a oraz Kuter 2010.

Wynik wykonanego porównania pośredniego romiplostymu z eltrombopagiem nie wskazują na IS różnice na korzyść którejś z interwencji w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej), częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia, a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Wynik wykonanego porównania pośredniego romiplostymu z eltrombopagiem nie wskazują na IS różnice na korzyść którejś z interwencji w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej), częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia, a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Analiza bezpieczeństwa

Spośród 196 pacjentów leczonych ROM w badaniach randomizowanych zmarły 2 osoby. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu (w okresie obserwacji wynoszącym 78 tygodni).

Podobnie w nierandomizowanym badaniu, spośród 75 pacjentów leczonych ROM zmarła 1 osoba. Współczynnik śmiertelności na tym poziomie utrzymywał się także przy długotrwałym leczeniu ROM, co potwierdzono w przedłużeniu badań Kuter 2013.

W ramieniu ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 znamienne statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami. Z kolei w grupie ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 wyższe było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, jednak była to różnica na granicy istotności statystycznej, a wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM w populacji z ITP z zachowaną śledziona w ramach badań nierandomizowanych są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego AE raportowano u 84% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010), natomiast wystąpienie przynajmniej jednego SAE u 19% (12% oraz 23% w badaniach

randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 15\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (16%) i ból stawów (15%).

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM oraz ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE), zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z leczeniem oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem 2 niespecyficznych zdarzeń, tj. nieukładowych zawrotów głowy oraz bezsenności, dla których wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie ROM w porównaniu z grupą ELT.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności romiplostymu w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię w porównaniu do SOC i dodatkowo w porównaniu do ELT (w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii).

Dla porównania z SOC wykonano analizę kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania przedstawionymi w analizie klinicznej, w której wykazano przewagę ROM nad SOC. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Parametry kliniczne uzyskane z badań, na których oparto analizę ekonomiczną, modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

W kontekście dodatkowego porównania z ELT wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z wykonanym porównaniem pośrednim. Jednakże w zakresie porównania tych dwóch technologii Wnioskodawca najlepsze dostępne dane. Ograniczeniem wykonanej CMA jest brak wykonania analizy wrażliwości.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości ROM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (SOC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

³⁰ 155 514 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

[REDACTED]

Przeprowadzono rozbudowaną deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Koszt leku Nplate (ROM) w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano w scenariuszu nowym analizy podstawowej na:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie dodatkowej, przedstawionej w ramach uzupełnień analizy wpływu na budżet względem wymagań minimalnych, Wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy podstawowej analizy wpływu na budżet, uwzględniając jako komparator dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii eltrombopag, który został objęty refundacją w tej populacji po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (tj. od 1 listopada 2021 roku). Zgodnie z tymi obliczeniami, koszt leku Nplate (ROM) w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano w scenariuszu nowym analizy podstawowej na:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwaga nr 1

Na etapie uzgadniania treści programu lekowego usunięto z kryteriów kwalifikacji do leczenia romiplostymem zapis umożliwiający włączenie do programu pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania kortykosteroidów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Provan 2019 niektórzy pacjenci mogą mieć istotne przeciwwskazania do terapii kortykosteroidami w dużych dawkach (np. pacjenci z cukrzycą insulinozależną, niekontrolowaną cukrzycą, zaburzeniami psychicznymi oraz pacjenci z aktywnymi infekcjami) i mogą być leczeni tylko IVIG lub IV anty-D jako leczeniem początkowym. Dodatkowo zgodnie z zapisami ChPL Dexamethasone Krka³¹ przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii deksametazonem są m.in.: zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna oraz owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy.

Uwaga nr 2

W kryteriach kwalifikacji do leczenia romiplostymem nie zawarto warunku odnośnie wymaganego poziomu liczby płytek krwi lub obecności objawów skazy krwotocznej.

W badaniu Kuter 2008a jednym z kryteriów włączenia była liczba płytek krwi $<30 \text{ tys./mm}^3$, natomiast w badaniu Kuter 2010 jednym z kryteriów włączenia była liczba płytek krwi $<50 \text{ tys./mm}^3$.

W podręczniku Szczeklik 2021, wskazuje się, że chorzy na ITP, u których liczba płytek wynosi $\geq 30 \text{ 000}/\mu\text{l}$ i nie mają objawów skazy krwotocznej lub objawy są łagodne, na ogół nie wymagają leczenia.

Zapisy obecnie funkcjonującego programu, w ramach którego leczeni są pacjenci za pomocą TPO-RA po nieskutecznej splenektomii (za pomocą ELT lub ROM) zawierają wymóg choroby objawiającej się liczbą płytek poniżej $30 \text{ 000}/\mu\text{l}$ lub objawami skazy krwotocznej. Warto dodać, że w ramach kryteriów włączenia do leczenia pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii za pomocą ELT nie uwzględniono takich zapisów.

W ramach przeglądu rekomendacji refundacyjnych, opisano w niniejszej AWA rekomendację NICE 2018, w której wskazuje się, że ROM jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej ITP u dorosłych, tylko jeśli (...) występuje ciężka choroba i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego podawania terapii ratunkowej. W rekomendacji SMC 2009 zaleca się stosowanie ROM ograniczając jego zastosowanie do pacjentów z ciężką objawową ITP lub pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia. Natomiast w rekomendacji PBAC 2010, wskazuje się, że ROM zalecany jest do stosowania u pacjentów bez splenektomii, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie (taką niewystarczającą odpowiedź zdefiniowano jako liczbę płytek krwi na poziomie $\leq 20 \times 10^9/\text{l}$ lub liczbę płytek krwi na poziomie $20 - 30 \times 10^9/\text{l}$, gdy pacjent doświadcza krwawienia lub miał historię krwawienia w tym zakresie płytek krwi). W pozostałych odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych nie zawarto analogicznych zapisów.

Uwaga nr 3

W punkcie nr 2 uzgodnionego programu lekowego zawarto zapis: „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3”. Natomiast w zapisach programu nie występuje punkt nr 3. Kryteria wyłączenia z programu zawarte są w punkcie nr 2.1 programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem rekomendacji pozytywnych (HAS 2017, HAS 2015, HAS 2009, NICE 2018, PBAC 2010, SMC 2009 oraz ZIN 2009), wskazuje się w nich, że romiplostym był znacząco lepszy niż placebo w utrzymaniu płytek krwi na poziomie docelowym u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z ITP.

Rekomendacje SMC 2009, HAS 2015, HAS 2009 i ZIN 2009 dotyczyły zastosowania romiplostymu u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu splenektomii; rekomendacja HAS 2017 obejmowała dorosłych pacjentów bez przeciwwskazań do wykonania zabiegu splenektomii; w dokumencie NICE 2018 wskazano, że romiplostym jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej ITP u dorosłych, tylko jeśli ich stan jest oporny na standardowe aktywne leczenie i terapię ratunkową lub występuje ciężka choroba i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego podawania terapii ratunkowej; natomiast rekomendacja PBAC 2010 dotyczyła pacjentów bez splenektomii, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nie tolerują zarówno leczenia kortykosteroidami, jak i leczenia immunoglobulinami oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana ze względów medycznych.

W rekomendacji negatywnej CADTH 2010 zwrócono uwagę, że romiplostym nie był opłacalny i jego profil bezpieczeństwa jest niepewny u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i mają niewystarczającą

³¹ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33407/characteristic> [dostęp: 01.06.2022 r.]

odpowiedź lub którzy nie tolerują kortykosteroidów i/lub immunoglobulin. Podczas gdy w rekomendacji PBAC 2009 negatywną decyzję uargumentowano niepewnym miejscem romiplostymu w leczeniu ITP, niepewną korzyścią kliniczną oraz niepewną i niedopuszczalną efektywnością kosztową leku u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nie tolerują zarówno kortykosteroidów, jak i immunoglobulin (warto dodać, że w kolejnej rekomendacji z 2010 roku PBAC pozytywnie zaopiniował zastosowanie romiplostymu w ocenianym wskazaniu).

W dokumencie PBAC 2010a przedstawiono negatywną opinię komisji w związku z proponowanymi zmianami dotyczącymi kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia i uznano, że kryteria opracowane w trakcie prac nad poprzednią rekomendacją w marcu 2010 r. (PBAC 2010) pozostają właściwe.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
Populacja uwzględniona w analizach jest szersza od populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana. W analizach Wnioskodawcy uwzględniono pacjentów z „(...) nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów”. Tymczasem w kryteriach kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego nie uwzględniono pacjentów z przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów. W świetle powyższej uwagi, analizy Wnioskodawcy nie spełniają w całości wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.	TAK	-
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono wielkości sprzedaży poszczególnych opakowań w okresie od lipca 2020 roku do czerwca 2021 roku (dane pozyskano z IkarPro); podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. 1</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach Wnioskodawcy posilkowano się Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne opublikowanym 31.03.2021 r.; podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Obwieszczenie Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne opublikowane 05.08.2021 r.2</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach Wnioskodawcy posilkowano się Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne opublikowanym 31.12.2019 r.; podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Obwieszczenie Prezesa NFZ w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne opublikowane 05.08.2021 r.</p>	TAK	-
W ramach Analizy klinicznej		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu wszystkich technologii opcjonalnych, pominięto opis eltrombopagu.</p>	TAK	-
<p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z eltrombopagiem. Substancja ta refundowana jest od 01.11.2021 r. u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie3.</p> <p>Agencja jest świadoma, że objęcie refundacją eltrombopagu w ww. grupie pacjentów nastąpiło po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, jednakże biorąc pod uwagę możliwie najpełniejszą ocenę romiplostymu oraz fakt, iż zaktualizowane o najnowsze dostępne dane</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>kliniczne pełne analizy farmakoeconomiczne zostały przekazane do MZ 15.12.2021 r. porównanie z eltrombopagiem jako aktywnym komparatorem dla romiplostymu przedstawiłoby kompletny obraz pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym romiplostymu na tle opcji terapeutycznych dostępnych obecnie w Polsce.</p>		
<p>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).</p> <p>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).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ASH z 2019 roku splenektomia jest rekomendowana u dorosłych pacjentów z ITP trwającą ≥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.</p> <p>W wytycznych DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH DGTI z 2018 roku1 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.</p> <p>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.</p> <p>Biorąc powyższe pod uwagę, splenektomia stanowi zalecaną w wytycznych praktyki klinicznej refundowaną technologię opcjonalną, w szczególności dla pacjentów, u których minął co najmniej 1 rok od rozpoznania choroby.</p>	NIE	<p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”</p>
W ramach Analizy ekonomicznej		
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym:</p> <ul style="list-style-type: none"> uwzględniona zostanie możliwość uzyskania spontanicznej remisji, która zgodnie z danymi przedstawionymi w APD Wnioskodawcy występuje u 5-11% pacjentów z ITP nieleczonych w ciągu 1–2 lat; oszacowania kosztów leków wchodzących w skład SOC określone zostaną wyłącznie na podstawie danych dot. rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ; w ramach kosztu ROM zostanie uwzględniony koszt SOC. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy w obu badaniach (Kuter 2008a i Kuter 2010), zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej; 	TAK/NIE	<p>Odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie uzupełniono, przedstawiono odpowiednie wyjaśnienie; przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości, w którym koszty SOC określono wyłącznie na podstawie danych NFZ; przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości, w którym w ramieniu ROM uwzględniono dodatkowo koszty SOC
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach nie przedstawiono imion i nazwisk ekspertów z Grupy Doradczej.</p>	TAK	-
<p>Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTMiT, analiza wrażliwości w ramach analizy ekonomicznej powinna składać się zarówno z analizy prostej, jak i analizy probabilistycznej. Brak przeprowadzenia analizy probabilistycznej powinien być uzasadniony. Decyzję o braku uwzględniania probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją przedstawioną w dokumencie analizy ekonomicznej.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach przeglądu systematycznego wartości użyteczności do modelu ekonomicznego, zalecane jest przeszukanie co najmniej baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane. Natomiast w AE Wnioskodawcy</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wykonano systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE), pomijając B bibliotekę Cochrane.</p> <p>Ponadto, uprzejmie proszę o przeprowadzenie kalkulacji cen progowych w odniesieniu do aktualnej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość tj. 166 758 PLN/QALY określonego zgodnie z obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 (M.P. z 2021 r., poz. 991). W przypadku przeprowadzenia powyższych kalkulacji proszę o zaktualizowanie wszystkich kosztów uwzględnionych w analizach na dzień złożenia uzupełnień.</p>		

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Cheng 2011** Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., i.in., Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study., *The Lancet* 2011 377 (pp 393-402)
- Doobaree 2019** Doobaree IU, newland A, McDonald V et al. „Primary immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim in routine clinical practice: retrospective study from the United Kingdom ITP Registry”. *European Journal of Haematology*. Volume 102, Issue 5 p. 416-423.
- Janssens 2015** Janssens A, Tarantino M, Bird RJ et al. „Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity”. *Acta Haematol*. 2015;134(4):215-28.
- Khellaf 2011** Khellaf M, Michel M, Quittet P et al. „Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program”. *Blood* (2011) 118 (16): 4338–4345.
- Kuter 2008** Kuter DJ, Bussel JB, Lynos RM et al. „Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial”. *Lancet* 2008; 371: 395–403.
- Kuter 2010** Kuter DJ, Phil D, Rummel M et al. „Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia”. *N Engl J Med* 2010;363:1889-99.
- Kuter 2013** Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viillard J-F, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. (2013) Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 161(3):411–423.
- Kuter 2013** Kuter DJ, Bussel JB, Newland Adrian et al. „Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy”. *Br J Haematol*. 2013 May;161(3):411-23.
- Mazza 2016** Mazza P, Minoia C, Melpignano A et al. „The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a Breal life^ retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP)”. *Ann Hematol* (2016) 95:239–244.
- Newland 2016** Newland A, Godeau B, Priego V et al. „Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study”. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):262-73.
- PLATON 2020** Mihaylov G, Skopec B, Sninska Z et al. „PLATON: use of romiplostim to treat chronic primary immune thrombocytopenia”. *Memo - Magazine of European Medical Oncology* volume 13, 227–234 (2020).
- Shirasugi 2011** Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K et al. „Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial”. *Int J Hematol*. 2011 Jul;94(1):71-80.
- Steurer 2017** Steurer M, Quittet P, Papadaki HA et al. „A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice”. *European Journal of Haematology*. Volume 98, Issue 2 p. 112-120.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASH 2019** Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely; American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966> [dostęp: 04.04.2022 r.]
- CADTH 2010** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC FINAL RECOMMENDATION. ROMIPLOSTIM (Nplate – Amgen Canada Inc.). Indication: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Notice of CEDAC Final Recommendation – May 27, 2010. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018** Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H i wsp. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncology research and treatment*. 2018;41(Suppl. 5):1-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/> [dostęp: 04.04.2022 r.]
- HAS 2009** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion. 10 June 2009. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate_ct_6579.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Avis 4 février 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13627_NPLATE_PIC_REEV_RI_Avis2_CT13627.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé. Brief summary of the transparency committee opinion. NPLATE (romiplostim), REVOLADE (eltrombopag), thrombopoietin receptor agonists. February 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/nplate_revolade_summary_ct15376.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Technology appraisal guidance. Published: 27 April 2011. Last updated 26 October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/resources/romiplostim-for-the-treatment-of-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82600305088453> [dostęp: 14.04.2022 r.]

- PBAC 2009** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document. Romiplostim (RBE), powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms, Nplate®. July 2009. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Romiplostim_NPLATE_Amgen_PBAC_PSD_5-13_2009-07_PBAC_FINAL_merged.pdf [dostęp: 15.04.2022 r.]
- PBAC 2010** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document. ROMIPLOSTIM, powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms, Nplate®. March 2010. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Romiplostim_Mar_10.pdf [dostęp: 15.04.2022 r.]
- PBAC 2010a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document. ROMIPLOSTIM, powder for injection, 100 micrograms, 250 micrograms and 500 micrograms, Nplate®. July 2010. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/Romiplostin_NPLATE_Amgen.pdf [dostęp: 15.04.2022 r.]
- Provan 2019** 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, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/> [dostęp: 04.04.2022 r.]
- PTHiT 2010** Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytyczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2010; 120 (Suppl)
- SMC 2009** Scottish Medicine Consortium. romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate®) No. (553/09). Published 12 October 2009. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2263/romiplostim_nplate_final_may_2009_amended_1_sept_2_009_for_website.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- ZIN 2009** Zorginstituut Nederland. GVS-beoordeling romiplostim (Nplate®). 13 juli 2009. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2009/07/13/gvs-advies-romiplostim-nplate-b-j-chronische-immuun-idiopathische-thrombocytopenische-purpura-citp/Beoordeling+romiplostim+%28Nplate%29.pdf> [dostęp: 15.04.2022 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Nplate** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate: Ostatnia aktualizacja 06.12.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.05.2022 r.]
- Christiansen 2019** Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, Acquavella J, Kilpatrick K, Frederiksen H, Nørgaard M, Sørensen HT. (2019) Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine* 14:80–87.
- Danese 2009** Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. (2009) Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 84(10):631–635.
- GUS 2020** GUS. Trwanie życia w 2019 roku - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> [dostęp: 12.05.2022 r.]
- Kojouri 2004** Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. (2004) Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 104(9):2623–2634.
- Kuter 2019** Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Romero MT, Pabinger I, Chen Y, Wang K, Mehta B, Eisen M. (2019) Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 185(3):503–513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593696/pdf/BJH-185-503.pdf> [dostęp: 12.05.2022 r.]
- McNamara 1997** McNamara, R L et al. "Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis." *Annals of internal medicine* vol. 127,9 (1997): 775-87.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
- OrhpaNET 2020** OrhpaNET. Immune thrombocytopenia. Expert reviewer(s): Pr Bertrand GODEAU - Last update: June 2020. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=3002 [dostęp: 30.05.2022 r.]
- OT.4331.21.2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.21.2019. Data ukończenia: 4 październ ka 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/AWA/096_AWA_OT_4331.21.2019_Nplate_doro_sli_BIP_2019.10.04.pdf [dostęp: 11.05.2022 r.]
- Sanz 2011** Sanz, Miguel A et al. "Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP)." *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* vol. 14,1 (2011): 90-6.

- Schoonen 2009** 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
- Szczeklika 2021** Interna Szczeklika 2021, pod red. Gajewski P., Choroby układu krwiotwórczego – Zaburzenia hemostazy. Małopłytkowość immunologiczna., Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 1942-1947.
- Szende 2010** Szende, Agota et al. "Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura." Current medical research and opinion vol. 26,8 (2010): 1893-903.
- Vianelli 2013** Vianelli N, Palandri F, Poverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, Ruggeri M, Zaja F, Cantoni S, Catucci AE, Candoni A, Morra E, Björkholm M, Baccharani M, Rodeghiero F. (2013) Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. Haematologica 98(6):875–880.
- Weitz 2012** Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, Gleeson M, Danese M, Deuson R. (2012) A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. Curr Med Res Opin 28(5):789–796.
- Zawilska 2009** Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. Acta Haematologica Polonica 40(4):843–849.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Kraków 2021. Aktualizacja Kwiecień 2022.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Romiplostym (Nplate) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ██████████ Aktualizacja Kwiecień 2022
- Załącznik 6. Analiza Dodatkowa. Porównanie romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem (Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.
- Załącznik 7. Uzupelnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.14.2022.MR.10
- Załącznik 8. Uzupelnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.14.2022.MR.19
- Załącznik 9. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 73. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym pierwotną małopłytkowość immunologiczną zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.02.2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Refundacja apteczna (katalog A1)								
Kortykosteroidy								
Deksametazon								
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991397524	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991397258	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991393984	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991397319	48,38	50,8	60,61	59,97	ryczałt	6,33
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,6
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	5909991297879	502,16	527,27	553,04	553,04	ryczałt	56,89
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
Metylprednizolon								
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990683215	34,02	34,02	42,81	42,81	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990683123	6,8	6,8	9,23	8,03	ryczałt	4,4
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	24,51	25,74	32,1	32,1	ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	6,46	6,78	9,21	8,03	ryczałt	4,38

Prednizon								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909991289416	7,45	7,82	8,2	1,18	ryczałt	8,2
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,2	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,7
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,6	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,6	29,6	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Prednizolon								
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5904374007946	9,61	10,09	12,72	8,78	ryczałt	7,14
Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991356712	27	28,35	35,1	35,1	ryczałt	4,27
Triamcynolon								
Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990915446	15,64	16,42	21,2	21,2	30%	6,36
Leki immunomodulujące								
Azatriopryna								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990232826	13,61	14,29	18,5	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	5909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	5909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56
Cyklofosfamid								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,2
Cyklosporyna								
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	238,08	249,98	268,45	267,74	ryczałt	3,91
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	53,95	56,65	67,12	66,94	ryczałt	3,38
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	113,89	119,58	134,05	133,87	ryczałt	3,38
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	5909990946624	237,6	249,48	267,95	267,74	ryczałt	3,41
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909991460679	268,38	281,8	301,57	301,57	ryczałt	3,2
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	5909990946426	53,95	56,65	67,12	66,94	ryczałt	3,38
Equoral, kaps. elastyczne, 50mg	50 szt.	5909990946525	113,72	119,41	133,87	133,87	ryczałt	3,2
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	46,72	49,06	55,86	32,13	ryczałt	26,93
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	245,01	257,26	275,73	267,74	ryczałt	11,19
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	307,3	322,67	342,44	310,64	ryczałt	35
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	61,19	64,25	74,72	66,94	ryczałt	10,98
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	122,18	128,29	142,76	133,87	ryczałt	12,09
Antygonadotropiny								
Danazol								
Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 szt.	5909990925339	162	170,1	186,85	186,85	ryczałt	3,56
Program lekowy B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” (katalog B)								
Nplate, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg	1 fiol. proszku	08715131018139	1266,49	1329,81	1329,81	1329,81	bezpłatny	0
Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg	1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku	05909990766994	2532,99	2659,64	2659,62	2659,62	bezpłatny	0

Revolade, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909990748204	3218,23	3379,14	3379,14	3379,14	bezpłatny	0
Revolade, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990748235	6436,45	6758,27	6758,27	6758,27	bezpłatny	0
Chemioterapia (katalog C)								
Winkrystyna								
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	24,84	26,08	-	26,08	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,2	130,41	-	130,41	bezpłatny	0