

Rekomendacja nr 57/2022

z dnia 15 czerwca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Nplate (romiplostym)

w ramach programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w programie lekowym B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na dwóch porównaniach. W części na porównaniu bezpośrednim romiplostymu (ROM) ze standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*) i z placebo (PLC) u pacjentów nie poddanych splenektomii (Kuter 2008a i Kuter 2010). Otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść romiplostymu vs PLC/SOC w zakresie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także trwałej odpowiedzi na leczenie (ROM 88% vs PLC 14%; RR=6,15); wydłużenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ROM 15,2 tyg. vs SOC 1,3 tyg. MD=13,90) czy zmniejszeniem ryzyka zastosowania terapii ratunkowej.

W odniesieniu do ryzyka krwawień: w badaniu Kuter 2008a nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a PLC, a w badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania krwawień ogółem oraz krwawień ≥ 3 . stopnia.

Przedstawiono również porównanie pośrednie romiplostymu z eltrombopagiem, w którym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami w odniesieniu m.in. do: ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej), częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia, a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Należy mieć na uwadze, że w badaniu Kuter 2008a nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki interwencji stosowanych w ramieniu komparatora, a badanie Kuter 2010 jest

badaniem otwartym. Oba badania charakteryzują się również heterogenicznością w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów (wyjściowy poziom płytek krwi), interwencji (dawkowanie ROM, skład SOC) oraz definicji punktów końcowych.

Brak jest również badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu z eltrombopagiem, czyli z aktualnie refundowanym lekiem. Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność uzyskanych wyników.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa są zróżnicowane. W badaniu Kuter 2008a nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami. W badaniu Kuter 2010 ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem było istotnie niższe, jednak ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem było wyższe niż w grupie kontrolnej.

Dla dwóch niespecyficznych zdarzeń, tj. nieukładowych zawrotów głowy oraz bezsenności, wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie ROM w porównaniu z grupą stosującą eltombopag.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie leku refundacją wiązałoby się ze [Redacted text block]

[Redacted text block]

Istnieje również niepewność związana z niedoszacowaniem liczebności populacji przez Wnioskodawcę. Populacja nie obejmuje m.in.: pacjentów z przeciwwskazaniami

do splenektomii po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem. [REDAKTOWANE]

Prezes Agencji popiera propozycję Rady Przejrzystości o dodaniu w kryteriach kwalifikacji do leczenia romiplostymem warunku dotyczącego wymaganego poziomu liczby płytek krwi oraz rozważenia ujednolicenia wskazań dla eltrombopagu i romiplostymu.

Konkludując, ze względu na możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów (w części wskazań), objęcie refundacją ocenianego produktu leczniczego może być uzasadnione. Jednakże istnieje szereg niepewności związanych z porównaniem względem komparatora, oszacowaniem wskaźnika kosztów-efektywności romiplostymu, kosztów terapii w porównaniu do komparatora, liczebności populacji docelowej, a w konsekwencji – całkowitych kosztów terapii, że ewentualna refundacja musiałaby się wiązać z [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Nplate (romiplostimum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg, 1, fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku, kod GTIN: 05909990766994; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]
- Nplate (romiplostimum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 08715131018139; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

w istniejącym programie lekowym B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1206.0 Romiplostym. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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 $<100 \times 10^9/l$) spowodowaną niszczeniem, a także zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi;
- zmiennym obrazem klinicznym (krwawienia);
- rozpoznaniem poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości.

Podział ITP ze względu na przyczynę:

- pierwotna (liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ 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 (cITP): 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 przeciwplatek, 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 (roczna zachorowalność w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 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.

Analizowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą ITP, oporni na inne metody leczenia i z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii (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) albo w przypadku jej nieskuteczności. 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.

Alternatywna technologia medyczna

Część pacjentów we wnioskowanym wskazaniu jest objęta programem lekowym B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” i mają dostęp do refundowanej terapii innym lekiem z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA). Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii dostępna jest terapia eltrombopagiem (Revolade).

Pacjenci z ITP mają również dostęp do glikokortykosteroidów (deksametazon, metyloprednizolon, prednizon, prednizolon, triamcynolon), leków immunomodulujących (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna) oraz antygonadotropin (danazol) w refundacji aptecznej oraz winkrystyny w katalogu chemioterapii, a także splenektomii (pacjenci bez przeciwwskazań).

Jako komparatory Wnioskodawca wskazał standardową terapię u pacjentów z ITP po niepowodzeniu leczenia dwoma uprzednimi terapiami, w tym kortykosteroidami, (SOC, ang. *Standard of Care*) oraz eltrombopag u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznano za zasadny. Jako komparator nie uwzględniono jednak splenektomii, jednakże dostępne dane dot. jej skuteczności i bezpieczeństwa charakteryzują się niską jakością, przez co dokonanie wiarygodnego porównania splenektomii z romiplostymem byłoby znacznie utrudnione.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nplate jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami)
- 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).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Populacja została zawężona do pacjentów po niepowodzeniu leczenia dwoma terapiami.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni (tj. u których odpowiedź na inne metody leczenia jest niedostateczna) na inne metody leczenia, takie jak kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina oraz nie poddani zabiegowi usunięcia śledziony (splenektomii).

W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania RCT oceniające skuteczność romiplostymu (ROM) w porównaniu z terapią standardową (SOC, PLC):

- Kuter 2008a - randomizowane, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy prowadzone w układzie równoległym u dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z zachowaną śledzioną, wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią. Okres obserwacji: czas trwania leczenia - 24 tygodnie; zakończenie badania w 36 tygodniu lub po osiągnięciu liczby płytek krwi poniżej $50 \times 10^9/l$. Liczba pacjentów: 41 w grupie ROM, 21 w grupie PLC.
- Kuter 2010 - randomizowane, otwarte badanie II fazy prowadzone u dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią. Okres obserwacji: 52 tygodnie. Liczba pacjentów: 157 w grupie ROM, 77 w grupie SOC.

Do analizy włączono także m.in. jednoramienne badanie Kuter 2013 (będące przedłużeniem badań klinicznych Kuter 2008a, Kuter 2008b, Kuter 2010); jednoramienne badanie III fazy Janssens 2015; jednoramienne badanie II fazy Newland 2016; randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy RAISE, w których przedstawiono wyniki porównania eltrombopagu (ELT) vs PLC oraz randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy Shirasugi 2011 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z placebo u japońskich pacjentów z ITP.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy pomocy narzędzia RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na niskie w badaniach Kuter 2008a, Kuter 2010, Shirasugi 2011 i RAISE (Cheng 2011).

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (Kuter 2013, Janssens 2015, Newland 2016) przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badania zostały ocenione przez wnioskodawcę na 7/8 punktów.

Ocenę wiarygodności opracowań wtórych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość wszystkich publikacji określono jako krytycznie niską (Arai 2019, Bylsma 2018, Deng 2021, Puavilai 2020, Wojciechowski 2021, Yang 2019, Zhang 2018a).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie ROM vs PLC/SOC (badania Kuter 2008a i Kuter 2010)

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).

Wyniki dotyczą populacji z zachowaną śledzoną.

Różnice istotne statystycznie na korzyść ROM w porównaniu z PLC/SOC wykazano w ocenie:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (Kuter 2008a)

ROM	36/41 (88%) pacjentów	<u>RR = 6,15 [2,14; 17,63]</u>
PLC	3/21 (14%) pacjentów	
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie (Kuter 2008a)

ROM	15,2 tyg. (1,2)	<u>MD=13,90 [11,07; 16,73]</u>
PLC	3 tyg. (0,8)	
- trwałej odpowiedzi na leczenie (bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej) (Kuter 2008a)

ROM	25/41 (61%) pacjentów	<u>RR = 12,80 [1,86; 88,07]</u>
PLC	1/21 (5%) pacjentów	
- trwałej odpowiedzi na leczenie (bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej, ze stałą dawką ROM lub PLC) (Kuter 2008a)

ROM	21/41 (51%) pacjentów	<u>RR = 22,52 [1,43; 354,45]</u>
PLC	0/21 (0%) pacjentów	
- zastosowania terapii ratunkowej (Kuter 2008a)

ROM	7/41 (17%) pacjentów	<u>RR = 0,28 [0,13; 0,59]</u>
PLC	13/21 (62%) pacjentów	

W badaniu Kuter 2008a wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie niezależnie od stosowania w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu innych terapii na ITP niż ROM.

- poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia fizycznego (aktywności fizycznej) w 24 tyg. względem wartości wyjściowych (Kuter 2008a)

średnia zmiana wyników kwestionariusza:

ROM 23,80 (6,11)	PLC 1,25 (6,34)	<u>MD = 22,55 [5,29; 39,81]</u>
------------------	-----------------	---------------------------------

- średniej zmiany wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 52 tyg. względem wartości wyjściowych dla zdrowia emocjonalnego (strach) (Kuter 2010)
ROM 13,9 (1,7) SOC 8,7 (1,7) MD=5,20 [0,49; 9,91]
- niepowodzenia terapii z włączeniem pacjentów utraconych z badania (Kuter 2010):
ROM 18/157 (11%) pacjentów RR = 0,38 [0,22; 0,67]
SOC 23/77 (30%) pacjentów
- niepowodzenia terapii z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania (Kuter 2010):
ROM 6/157 (4%) pacjentów RR = 0,29 [0,11; 0,78]
SOC 10/77 (13%) pacjentów
- konieczności przeprowadzenia splenektomii z włączeniem pacjentów utraconych z badania (Kuter 2010):
ROM 14/157 (9%) pacjentów RR = 0,25 [0,14; 0,44]
SOC 28/77 (36%) pacjentów
- konieczności przeprowadzenia splenektomii z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania (Kuter 2010):
ROM 2/157 (1%) pacjentów RR = 0,07 [0,02; 0,28]
SOC 15/77 (20%) pacjentów

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. Uzyskanie wyższego wyniku względem wartości wyjściowej we wspomnianych kwestionariuszach wskazuje na poprawę jakości życia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie, m.in.: konieczności zwiększenia dawki ROM lub PLC ≥ 3 razy, zastosowania terapii standardowej (SOC) w trakcie 52 tyg. leczenia, zaprzestania stosowania terapii standardowej (SOC) a $>25\%$ redukcji GKS, zaprzestania stosowania GKS; średniej zmiany wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 24 tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs PLC dla np. zmęczenia, zdrowia emocjonalnego (psychologiczne), aktywności społecznej; średniej zmiany wyników kwestionariusza EQ-5D w 24 tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC.

Badania jednoramienne

W badaniu Kuter 2013, w którym ROM stosowano przez okres do 5 lat (okres obserwacji 260 tygodni), odpowiedź na leczenie uzyskało 97% chorych.

W badaniu Newland 2016:

- odpowiedź na leczenie ROM utrzymywała się przez czas 11 miesięcy;
- odpowiedź na leczenie uzyskało 93% (70/75) chorych;
- trwałą odpowiedź na leczenie 73% (55/75) chorych;
- remisję choroby niewymagającą jakiegokolwiek leczenia ITP uzyskało 32% (24/75) chorych;
- odsetek pacjentów leczonych ROM, u których doszło do niepowodzenia terapii wynosił 9% (7/75);
- u 1% (1/75) chorych konieczne było przeprowadzenie zabiegu splenektomii.

W badaniu Janssens 2015 odpowiedź na leczenie 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). Nie podano danych dotyczących okresu obserwacji.

Badania praktyki rzeczywistej

W badaniu Mazza 2016 ogólną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 100 tys./mm³ (odpowiedź całkowita) lub na poziomie 30–100 tys./mm³ przy co najmniej 2-krotnym wzroście liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych (odpowiedź częściowa) uzyskało 82% chorych (36/44). U 20 z nich stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie.

W badaniu Khellaf 2011 odpowiedź na leczenie uzyskało 85% (11/13) pacjentów z zachowaną śledzioną, którzy odmówili przeprowadzenia zabiegu splenektomii.

Niepowodzenie terapii raportowano u 18% pacjentów z badania Mazza 2016.

Konieczność przeprowadzenia zabiegu splenektomii po niepowodzeniu terapii ROM wystąpiła u:

- 4/44 (9%) pacjentów (Mazza 2016),
- 4/92 (4%) pacjentów (Doobaree 2019),
- 13/77 (17%) pacjentów (PLATON).

W jednym z badań (Steurer 2017) u 24% pacjentów z zachowaną śledzioną raportowano konieczność hospitalizacji spowodowanej ITP.

Porównanie pośrednie ROM vs ELT (Kuter 2008a, Kuter 2010, Cheng 2011 (RAISE))

Porównanie przeprowadzono metodą Buchera w populacji z zachowaną śledzioną. W badaniu RAISE pacjenci ze statusem zachowanej śledziony stanowili 64% populacji, więc w analizie uwzględniono wyniki dostępne dla tej podgrupy pacjentów.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami pod względem ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej), częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia, a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie ROM vs PLC/SOC (badania Kuter 2008a i Kuter 2010)

Różnice istotne statystycznie na korzyść ROM w porównaniu z PLC/SOC wykazano w ocenie:

- zmniejszenia częstości występowania krwawień ogółem (Kuter 2010)
ROM 260/7294 liczba zdarzeń / liczba pacjento-tygodni leczenia za pomocą ROM)
SOC 153/3050 liczba zdarzeń / liczba pacjento-tygodni leczenia za pomocą SOC)
RR = 0,71 [0,58; 0,86]
- zmniejszenia częstości występowania krwawień ≥ 3 . Stopnia (Kuter 2010)
ROM 8/7294 liczba zdarzeń / liczba pacjento-tygodni leczenia za pomocą ROM)
SOC 10/3050 liczba zdarzeń / liczba pacjento-tygodni leczenia za pomocą SOC)
RR = 0,33 [0,13; 0,85]

Jednocześnie w badaniu Kuter 2008a nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka wystąpienia krwawień, w tym krwawień ≥ 2 . stopnia oraz ≥ 3 . stopnia.

- zmniejszenia ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. *Bleeding-related episodes*) ogółem (Kuter 2008a analiza post-hoc)

RR = 0,38 [0,25; 0,57]

- zmniejszenia ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. *Bleeding-related episodes*) z zastosowaniem immunoglobulin (IVIg i/lub IV anty-D) (Kuter 2008a analiza post-hoc)

RR = 0,16 [0,07; 0,34]

Z 196 pacjentów leczonych ROM zmarły 2 osoby.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w populacji pacjentów z zachowaną śledzioną oraz będących po splenektomii w badaniu Kuter 2008a są spójne, a więc profil bezpieczeństwa ROM nie różnił się w zależności od przebycia zabiegu splenektomii.

W populacji pacjentów z zachowaną śledzioną nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym AE ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *severe adverse events*),
- zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu,
- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia uznanych za związane z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem.

W badaniu Kuter 2010 w grupie ROM ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych – trombocytopenii było istotnie statystycznie niższe niż w grupie SOC (RR=0,27 [0,09; 0,78]).

Ryzyko wystąpienia nieukładowych zawrotów głowy w ramieniu ROM vs PLC jest nieokreślone. RR wskazuje na brak istotności statystycznej (RR= 7,33 [0,44; 122,26]), a wartość NNH wyniosła 6 [3; 27]. [7/42 pacjentów z grupy ROM (17%) vs 0/20 (0%) pacjentów z grupy PLC].

Dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazano na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W populacji łącznej (pacjenci z zachowaną śledzioną lub bez) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem,
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Badania jednoramiennie

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 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 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.

Z 75 pacjentów leczonych ROM zmarła 1 osoba.

Wyniki badań są spójne z wynikami pochodzącymi z badań randomizowanych:

- wystąpienie przynajmniej jednego AE raportowano
 - u 84% pacjentów ze śledziona (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010),
 - u 93% pacjentów z/bez śledziona (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010),
- wystąpienie przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE)
 - u 19% pacjentów ze śledziona (12% oraz 23% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010)
 - u 30% pacjentów z/bez śledziona (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%) u pacjentów ze śledziona,
- ból głowy (29%) i ból stawów (20%) u pacjentów z/bez śledziona.

Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była trombocytopenia lub pogorszenie lub nawrót ITP (7%).

Najczęściej wśród zdarzeń niepożądanych raportowano (u $\geq 30\%$ pacjentów):

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

Badania praktyki rzeczywistej

W badaniu Steurer 2017 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 4% chorych.

W badaniu Steurer 2017 (pacjenci z zachowaną śledziona) raportowano:

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

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Wśród wszystkich chorych (pacjenci z zachowaną śledziona oraz po zabiegu splenektomii) raportowano:

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

Najczęściej wśród zdarzeń niepożądanych raportowano (u $> 5\%$ pacjentów):

- ból stawów (1–26%),
- trombocytozę (7–19%),
- zmęczenie (13%),
- nudności (7%).

W badaniu Mazza 2016 zmarł jeden pacjent leczony ROM, u którego po niepowodzeniu tej terapii przeprowadzono zabieg splenektomii. Pacjent zmarł z powodu krwotoku do mózgu.

Porównanie pośrednie ROM vs ELT (Kuter 2008a, Kuter 2010, Cheng 2011 (RAISE))

Istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie ROM w porównaniu z grupą ELT wykazano dla nieukładowych zawrotów głowy (RR= 37,71 [1,84; 771,90]) oraz bezsenności (RR= 9,22 [1,15; 73,34]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianym interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE),
- zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z leczeniem,
- ciężkiego zdarzenia niepożądanego,
- poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE),
- innych poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Badanie randomizowane Shirasugi 2011

Mediana czasu trwania odpowiedzi była istotnie statystycznie dłuższa w grupie ROM [11 tygodni (9, 12)] niż w grupie kontrolnej PLC [0 tygodni (0, 0)].

U pacjentów leczonych ROM niezależnie od statusu wykonania splenektomii zaobserwowano podobne wyniki związane z medianą czasu trwania odpowiedzi (mediana 11,0 tygodni pacjenci po splenektomii vs 10,5 tygodnia pacjenci bez splenektomii).

Średnia liczba płytek krwi w grupie ROM wzrosła do poziomu równego $303,9 \times 10^9/l$ w 3. tygodniu i pozostała na podwyższonym poziomie w zakresie od około $96 \times 10^9/l$ do $272 \times 10^9/l$ przez pozostałą część okresu leczenia, podczas gdy poziomy płytek krwi w grupie placebo nie zmieniły się znacząco podczas badania.

Więcej pacjentów w grupie ROM niż w grupie PLC uzyskało odpowiedzi płytkowe w tygodniach 2-13. Liczba pacjentów leczonych ROM, którzy mieli liczbę płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, $\geq 200 \times 10^9/l$ i $\geq 400 \times 10^9/l$ wyniosła odpowiednio 19 z 22 (86,4%), 16 z 22 (72,7%), i 7 z 22 (31,8%). Żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie osiągnął wspomnianych powyżej poziomów liczby płytek krwi.

W grupie ROM 12 z 22 (54,5%) pacjentów osiągnęło odpowiedź na leczenie (tygodniowa liczba płytek krwi między 50 a $200 \times 10^9/l$). W grupie PLC żaden z pacjentów nie wykazał odpowiedzi na leczenie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka zgonów pomiędzy grupami ROM i PLC.

W grupie romiplostymu częściej wystąpiły: 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%).

Krwawienia 3. stopnia wystąpiły u 1 pacjenta z grupy romiplostymu i u 1 pacjenta z grupy placebo.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS) do ostrej białaczki szpikowej (AML).

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to:

- ból głowy,
- zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa,
- nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy),
- ból jamy ustnej i gardła,
- ból w nadbrzuszu.

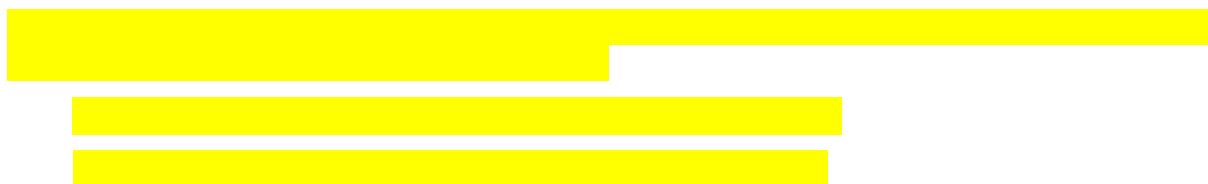
Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań eksperymentalnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu z eltrombopagiem.
- Nie uwzględniono splenektomii jako komparatora.
- Badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 charakteryzują się heterogenicznością w zakresie metodyki (zaślepienie, okres interwencji, liczebność), charakterystyki pacjentów (wyjściowy poziom płytek krwi), interwencji (dawkowanie ROM, skład SOC) oraz definicji punktów końcowych.
- W badaniu Kuter 2008a nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki interwencji stosowanych w ramieniu komparatora. W badaniu Kuter 2010 zawarto takie informacje.
- Istnieje również niepewność dotycząca ilości pacjentów stosujących równocześnie inne terapie w leczeniu ITP pomiędzy populacją wskazaną w badaniach a stanem faktycznym populacji poddanej standardowemu leczeniu w Polsce.
- Nie przedstawiono przyczyn niewykonania splenektomii u pacjentów włączonych do badań Kuter 2008a i Kuter 2010.
- Istnieje niepewność co do skuteczności ROM w grupie pacjentów z historią wcześniejszego występowania krwawień, z powodu nieuwzględnienia tego zdarzenia podczas randomizacji. Krwawienia są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.
- Analiza BRE (epizodów związanych z krwawieniem) w badaniu Kuter 2008a, gdzie odnotowano istotną statystycznie różnicę dla występowania „BRE ogółem” oraz występowania „BRE z zastosowaniem immunoglobulin (IVIg i/lub IV anty D)” jest analizą post-hoc.
- Badanie Kuter 2010 jest badaniem otwartym.
- W badaniach jednoramiennych oraz w badaniu długoterminowym Kuter 2013 nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia pacjentów.
- Definicje odpowiedzi na leczenie były różne w badaniach dotyczących praktyki rzeczywistej i różniły się one od definicji tego punktu końcowego raportowanego w randomizowanych badaniach klinicznych.

- Badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 obejmowały wyłącznie populację pacjentów z zachowaną śledzioną, a dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzioną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu splenektomii (badanie Kuter 2008b). W badaniu RAISE pacjenci ze statusem zachowanej śledziony stanowili 64% populacji.
- W badaniu Shirasugi 2011 brali udział japońscy pacjenci z ITP.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii na poziomie badań randomizowanych. Badania Kuter 2008a i Kuter 2010 miały krótki okres obserwacji (24 tyg. i 52 tyg.).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

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

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania romiplostymu (ROM) w leczeniu dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia*), 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 programie lekowym B.97. Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną.

Celem dodatkowej analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu z eltrombopagiem 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.

W ocenie opłacalności przeprowadzono:

- dla porównania z terapią standardową (ang. *standard of care*, SOC) - analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej;
- dla porównania z ELT - analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*) w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, leczenia krwawień, leczenia ratunkowego, kolejnych linii.

Wyniki CUA dla porównania ROM vs SOC



Wyniki CMA dla porównania ROM vs ELT



[Redacted text block]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej:

- Analizę minimalizacji kosztów oparto na wynikach porównania pośredniego romiplostymu z eltrombopagiem, które wiąże się z niepewnościami wynikającymi z charakteru porównania.
- Dla CMA nie przedstawiono analizy wrażliwości.
- Nie uwzględniono splenektomii jako jednego z komparatorów. Jest ona wymieniana w wytycznych klinicznych oraz jest wykonywana w Polsce u pewnego odsetka pacjentów z pierwotną ITP.
- Założenia dotyczące rzeczywistego kosztu stosowania terapii ratunkowych u pacjentów z ITP w Polsce wiążą się z wieloma niepewnościami

[Redacted text block]

- W odniesieniu do kosztów IVIG, w ocenie Agencji właściwym źródłem danych powinien być Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, gdzie przedstawiono rzeczywiste koszty

z perspektywy NFZ . Zgodnie z komunikatem średni koszt (dla okresu 09/2021-03/2022) za 1 mg „IMMUNOGLOBULINUM HUMANUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)” wyniósł 0,2311 zł (tj. 231,10 zł/gram).

Obliczenia własne Agencji

Uwzględniając koszt IVIG na podstawie Komunikatu DGL w modelu Wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosi [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz 463 z późn. zm.)

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

Porównanie ROM vs SOC

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

Porównanie ROM vs ELT

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

[REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanych leków przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted]

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

W analizie dodatkowej, Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wpływu na budżet, uwzględniając eltrombopag jako komparator dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii. Został on objęty refundacją w tej populacji od 1 listopada 2021 roku.

Liczebność populacji docelowej oszacowano [redacted]

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

Koszt IVIG wzrósł do 340,20 zł/ gram (dane za kwiecień 2022 r.) względem wartości uwzględnionej w pierwotnie złożonych analizach - 215,40 zł/gram.

Ograniczenia

Ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- Oszacowania dotyczące liczebności populacji pacjentów zostały określone na podstawie pracy Zawilska 2009, zawierającej dane z ankiety PLATE, które nie uwzględniają pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego niż kortykosteroidy. Wskazano, że liczbę pacjentów opornych na kortykosteroidy szacuje się na 841 osób, z których ostatecznie 197 zostało poddanych splenektomii. W tym zakresie istnieje rozbieżność w pracy Zawilska 2009.

- W analizie pominięto populację pacjentów, którzy w momencie wprowadzania produktu Nplate rozpoczną ponownie leczenie lekiem z grupy TPO-RA w programie B.97. wnioskowaną technologią medyczną. Kryteria kwalifikacji programu lekowego, nie precyzują postępowania w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dostępnym lekiem z grupy TPO-RA. Wnioskowany produkt leczniczy można byłoby więc zastosować również po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Agencja sugeruje rozważenie:

- uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji 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 dożylnymi preparatami immunoglobulin (IVIg, ang. *intravenous immune globulin*) lub IV anty-D jako leczeniem początkowym.

- dodania w kryteriach kwalifikacji do leczenia romiplosty mem warunkowo odnośnie wymaganego poziomu liczby płytek krwi lub obecności objawów skazy krwotocznej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które mają pokryć szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Nplate w programie lekowym.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT 2010)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie/ Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie/ Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie/ Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie/ Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018)
- The American Society of Hematology (ASH 2019)
- Provan 2019 – Międzynarodowy Panel Ekspertów.

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

Leki z grupy TPO-RA zalecane są 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.

W przedstawionych wytycznych nie zawarto informacji o wyższości poszczególnych TPO-RA nad innymi TPO-RA. Międzynarodowy Panel Ekspertów Provan 2019 rekomenduje in. zmianę leczenia TPO-RA na alternatywny lek z tej samej grupy w przypadku braku odpowiedzi lub jej utraty na jeden z TPO-RA

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, metyloprednizolonu lub immunoglobuliny w dużych dawkach, alkaloidy Vinca oraz możliwość wykonania zabiegu splenektomii.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych (Haute Autorité de Santé – HAS 2017, HAS 2015 i HAS 2009; National Institute for Health and Care Excellence

- NICE 2018, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2010; Scottish Medicine Consortium - SMC 2009; Zorginstituut Nederland – ZIN 2009). Wskazuje się w nich, że romiplostym był znacząco lepszy niż placebo w utrzymywaniu płytek krwi na docelowym poziomie 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, a rekomendacja HAS 2017 obejmowała dorosłych pacjentów bez przeciwwskazań do wykonania zabiegu splenektomii. W NICE 2018 wskazano, że romiplostym jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej ITP u dorosłych, tylko jeśli są oporni na standardowe aktywne leczenie i terapie ratunkowe lub występuje ciężka choroba i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego podawania terapii ratunkowej. 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 rekomendacjach negatywnych:

- 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.
- PBAC 2009 – argumentem było niepewne miejsce romiplostymu w leczeniu ITP, niepewna korzyść kliniczna oraz niepewna i niedopuszczalna efektywność kosztowa leku u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nie tolerują zarówno kortykosteroidów, jak i immunoglobulin (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 PBAC 2010 pozostają właściwe.

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



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.03.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4500.3325.2021.17.JWI, PLR.4500.3326.2021.13.JWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- 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 uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”,

na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 55/2022 z dnia 13 czerwca 2022 roku w sprawie oceny leku Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” .

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2022 z dnia 13 czerwca 2022 roku w sprawie oceny leku Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”
2. Raport nr : OT.4231.14.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D 69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 02.06.2022 r.