



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
Doptelet (awatrombopag)**

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie dorosłych chorych na pierwotną  
małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.15.2022

Data ukończenia: 12 maja 2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) 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:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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:** nie dotyczy.

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

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE/AEs</b>	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALPS</b>	autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ang. autoimmune lymphoproliferative syndrome)
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>APS</b>	zespół antyfosfolipidowy (ang. antiphospholipid syndrome)
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AVA</b>	Awatrombopag
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>cITP</b>	przewlekła pierwotna małopłytkowości immunologiczna
<b>CMV</b>	Cytomegalowirus
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio)
<b>CVID</b>	pospolity zmienny niedobór odporności (ang. Common Variable Immunodeficiency)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EBV</b>	wirus Epsteina-Barr
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>ELT</b>	Eltrombopag
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroid
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ITP.</b>	przewlekła pierwotna małopłytkowości immunologiczna (ang. idiopathic thrombocytopenic purpura)
<b>Ig</b>	Immunoglobulina
<b>IVIG</b>	immunoglobulina dożylna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977 z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MELD</b>	skala punktowa pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby (ang. Model of End-Stage Liver Disease)

<b>MPV</b>	średnia objętość płytki krwi (ang. Mean Platelet Volume)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for PharmacoEconomics
<b>ndITP</b>	nowo rozpoznana pierwotna małopłytkowości immunologiczna
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	The National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OW</b>	oddział wojewódzki
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pITP</b>	przetwóla pierwotna małopłytkowości immunologiczna
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RMP</b>	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
<b>ROM</b>	Romiplostym
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SLE</b>	toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>Technologia</b>	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
<b>TPO-RA</b>	agonista receptora trombopoetyny (ang. thrombopoietin receptor agonist)
<b>TSH</b>	hormon tyreotropowy, tyreotropina
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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.)
<b>VZV</b>	wirus ospy wietrznej i półpaśca
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.
<b>ZN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	53
4.3.	Komentarz Agencji .....	56
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	60
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	67
5.4.	Komentarz Agencji .....	69
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>70</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.3.	<b>Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....</b>	<b>77</b>
6.3.1.	<b>Ocena modelu wnioskodawcy.....</b>	<b>78</b>
6.3.2.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>80</b>
6.3.3.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>82</b>
6.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>83</b>
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>86</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>90</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>93</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>100</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>104</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>105</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>107</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.03.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3480.2021.15.JWI  
PLR.4500.3482.2021.15.JWI  
PLR.4500.3483.2021.15.JWI

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110;
  - Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127;
  - Doptelet, Avatrombopag, tabletki owlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.97. „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:

- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110 – ████████ PLN
  - Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127 – ████████ PLN
  - Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134 – ████████ PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE 112 76, Sztokholm  
Szwecja

---

Wnioskodawca:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE 112 76, Sztokholm  
Szwecja

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.03.2022 r., znak PLR.4500.3480.2021.15.JWI, PLR.4500.3482.2021.15.JWI, PLR.4500.3483.2021.15.JWI (data wpływu do AOTMiT 10.03.2022 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. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110;
- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127;
- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.97. „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.4231.15.2022.BLu.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.04.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, listopad-grudzień 2021 r.
- [REDAKTOWANE] Awatrombopag (produkt leczniczy Doptelet®) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, listopad-grudzień 2021 r.
- [REDAKTOWANE] Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza ekonomiczna. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2021 r.
- [REDAKTOWANE] Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2021 r.
- [REDAKTOWANE] Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Doptelet (awatrombopag) przesłane pismem z dnia 25.04.2022 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.



### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110;</li> <li>Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127;</li> <li>Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134.</li> </ul>												
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: B02BX08 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwkrwotoczne, inne ogólnoustrojowe leki hemostatyczne												
<b>Substancja czynna</b>	Awatrombopag												
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego: B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”												
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Produkt leczniczy Doptelet należy przyjmować o tej samej porze dnia (np. rano lub wieczorem) z pokarmem, w tym również w przypadku przyjmowania dawki rzadziej niż raz na dobę.</p> <p><u>Dawkowanie w przewlekłej małopłytkowości immunologicznej:</u></p> <p>Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie należy stosować awatrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi.</p> <p><u>Schemat dawki początkowej</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doptelet to 20 mg (1 tabletki) raz na dobę z pokarmem.</p> <p><u>Monitorowanie i dostosowanie dawki</u></p> <p>Po rozpoczęciu leczenia należy oceniać liczbę płytek krwi co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi w zakresie <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> i <math>\leq 150 \times 10^9/l</math>. Ze względu na potencjalne ryzyko wzrostu liczby płytek krwi powyżej <math>400 \times 10^9/l</math> w ciągu pierwszych tygodni leczenia pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadpłytkowości.</p> <p>Dostosowanie dawki jest oparte na liczbie płytek krwi:</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba płytek krwi (<math>\times 10^9/l</math>)</th> <th>Dostosowanie dawki lub działanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 50 po co najmniej 2 tygodniach leczenia awatrombopagiem</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u>.</li> <li>Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>&gt; 150 i <math>\leq 250</math></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u>.</li> <li>Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>&gt; 250</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie awatrombopagu.</li> <li>Zwiększyć częstotliwość monitorowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu.</li> <li>Gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż <math>100 \times 10^9/l</math>, zmniejszyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u> i wznowić leczenie.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>&lt; 50 po 4 tygodniach stosowania awatrombopagu 40 mg raz na dobę</td> <td>Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.</td> </tr> <tr> <td>&gt; 250 po 2 tygodniach stosowania awatrombopagu 20 mg co tydzień</td> <td>Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ )	Dostosowanie dawki lub działanie	< 50 po co najmniej 2 tygodniach leczenia awatrombopagiem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u>.</li> <li>Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.</li> </ul>	> 150 i $\leq 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u>.</li> <li>Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.</li> </ul>	> 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie awatrombopagu.</li> <li>Zwiększyć częstotliwość monitorowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu.</li> <li>Gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż <math>100 \times 10^9/l</math>, zmniejszyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u> i wznowić leczenie.</li> </ul>	< 50 po 4 tygodniach stosowania awatrombopagu 40 mg raz na dobę	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.	> 250 po 2 tygodniach stosowania awatrombopagu 20 mg co tydzień	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.
	Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ )	Dostosowanie dawki lub działanie											
	< 50 po co najmniej 2 tygodniach leczenia awatrombopagiem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u>.</li> <li>Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.</li> </ul>											
	> 150 i $\leq 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u>.</li> <li>Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.</li> </ul>											
	> 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać podawanie awatrombopagu.</li> <li>Zwiększyć częstotliwość monitorowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu.</li> <li>Gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż <math>100 \times 10^9/l</math>, zmniejszyć o jeden poziom dawki <u>zgodnie z tabelą niżej</u> i wznowić leczenie.</li> </ul>											
	< 50 po 4 tygodniach stosowania awatrombopagu 40 mg raz na dobę	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.											
> 250 po 2 tygodniach stosowania awatrombopagu 20 mg co tydzień	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.												
Nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 40 mg (2 tabletki):													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka#</th> <th>Poziom dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 mg raz na dobę</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Dawka#	Poziom dawki	40 mg raz na dobę	6									
Dawka#	Poziom dawki												
40 mg raz na dobę	6												

	40 mg trzy razy w tygodniu ORAZ 20 mg w cztery pozostałe dni każdego tygodnia	5
	20 mg raz na dobę*	4
	20 mg trzy razy w tygodniu	3
	20 mg dwa razy w tygodniu LUB 40 mg raz w tygodniu	2
	20 mg raz w tygodniu	1
	<p>*Schemat dawki początkowej w przypadku wszystkich pacjentów z wyjątkiem przyjmujących leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność lub umiarkowane lub silne podwójnie inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9.          †Pacjenci przyjmujący awatrombopag rzadziej niż raz na dobę powinni przyjmować lek w sposób spójny z tygodnia na tydzień.          Poziom dawki 3: trzy nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek, środa i piątek          Poziom dawki 2: dwa nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek i piątek          Poziom dawki 1: ten sam dzień w każdym tygodniu, np. poniedziałek          W przypadku pominięcia dawki pacjenci powinni przyjąć pominiętą dawkę awatrombopagu, jak tylko sobie o tym przypomną. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek naraz w celu uzupełnienia pominiętej dawki i powinni przyjąć następną dawkę zgodnie z aktualnym schematem.          Awatrombopag można podawać dodatkowo do innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ITP. W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu pierwotnej ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem i określenia, czy należy zmniejszyć dawkę któregośkolwiek z leków.</p>	
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.	
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Awatrombopag jest aktywnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym agonistą receptora trombopoetyny (TPO), który stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego, powodując w konsekwencji zwiększoną produkcję płytek krwi. Awatrombopag nie konkuruje z TPO o wiązanie z receptorem TPO i wywiera działanie addytywne z TPO na produkcję płytek krwi.	

Źródło: ChPL Doptelet

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Doptelet

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110, EU/1/19/1373/001;</li> <li>Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127, EU/1/19/1373/002;</li> <li>Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134, EU/1/19/1373/003.</li> </ul> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 Czerwca 2019, EMA</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Doptelet jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi.</p> <p>Produkt leczniczy Doptelet jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. primary chronic immune thrombocytopenia, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <p>Produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Doptelet

Skróty: EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

W podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) dla produktu leczniczego Doptelet, oprócz rutynowych środków minimalizacji ryzyka, zwrócono uwagę na istotne zagrożenia, które wymagają użycia specjalnych metod w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania zagrożenia, aby zapewnić bezpieczne przyjmowanie produktu leczniczego. Wśród istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, dla których istnieją dostateczne dowody potwierdzające ich związek ze stosowaniem wnioskowanego produktu leczniczego wymieniono zakrzepy krwi i powikłania związane z zakrzepami krwi (zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe) oraz zwłóknienie szpiku kostnego związane z długotrwałym i wielokrotnym stosowaniem. Wśród potencjalnych zagrożeń, w przypadku których ich związek ze stosowaniem leku Doptelet nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny, wymienia się pogorszenie czynności wątroby u pacjentów z klasą C w skali

Child-Pugh oraz ryzyko rozwoju nowotworów hematologicznych. Wśród brakujących informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Doptelet, które należy zgromadzić, wymieniono stosowanie u pacjentów po splenektomii z przewlekłą chorobą wątroby, u pacjentów otrzymujących produkty interferonowe lub u pacjentów z wynikiem w skali punktowej pozwalającej ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby MELD (ang. Model of End-Stage Liver Disease) >24. Wśród brakujących informacji wskazano również na bezpieczeństwo pacjentów poddawanych zabiegom wysoce inwazyjnym.

W ChPL Doptelet w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem, przedstawionym w dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków (EMA);
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W ostatniej aktualizacji ChPL Doptelet z dnia 07 kwietnia 2021 r., w aneksie IV dotyczącym wniosków naukowych i podstaw zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, uwzględniono okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczący substancji czynnej awatrombopag. Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące reakcji nadwrażliwości uzyskane w badaniu klinicznym i na podstawie spontanicznych zgłoszeń, Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) działający w strukturze EMA, uważa, że związek przyczynowy między awatrombopagiem a nadwrażliwością jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających awatrombopag.

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji awatrombopag, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną awatrombopag pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych. Komitet CHMP zaleca również zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Doptelet.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Doptelet (awatrombopag) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110 – [redacted] PLN</li> <li>• Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127 – [redacted] PLN</li> <li>• Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134 – [redacted] PLN</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa

	[Redacted content]
--	--------------------

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

W tabeli poniżej przedstawiono treść wnioskowanego programu lekowego z zawężeniem do fragmentów odnoszących się do terapii awatrombopagiem.

**Tabela 4. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)
<b>Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);</li> <li>3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina;</li> <li>4) w przypadku kwalifikacji do leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) eltrombopagiem lub awatrombopagiem – 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/<math>\mu</math>l lub objawami skazy krwotocznej;</li> </ol> </li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <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 niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą – dotyczy leczenia eltrombopagiem lub awatrombopagiem</li> </ol> </li> <li>2) zaburzenia czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>– wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 5</math> – dotyczy leczenia eltrombopagiem,</li> <li>– wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 7</math> – dotyczy leczenia romiplostyemem;</li> </ul> </li> <li>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"> <li>a) będzie narastać albo</li> <li>b) będzie utrzymywać się <math>\geq 4</math> tygodni, albo</li> <li>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo</li> <li>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby</li> </ol> <p>– dotyczy wyłącznie chorych leczonych eltrombopagiem;</p> </li> <li>4) ciąża;</li> <li>5) karmienie piersią;</li> <li>6) brak odpowiedzi na leczenie:</li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- awatrombopagiem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) zalecana dawka początkowa awatrombopagu wynosi 20 mg raz na dobę;</li> <li>2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta</li> <li>3) sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ol>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) parametry czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>- AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, czas protrombinowy, stężenie a bumin we krwi – dotyczy kwalifikacji do leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem;</li> </ul> </li> <li>3) biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja (wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego) – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, chorych z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami;</li> <li>4) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (<math>\geq 50\ 000/\mu l</math> przez co najmniej 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologia krwi z rozmazem,</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>2) badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek: <ol style="list-style-type: none"> <li>b) wykonywane co 1 miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>- w przypadku leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita) – wykonywane po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>3) w przypadku pojawienia się innych niż małopłytkowość, istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi <ul style="list-style-type: none"> <li>- trepanobiopsja szpiku kostnego wraz z oceną włóknienia retikuliny;</li> </ul> </li> <li>4) badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>c) wykonywane raz w tygodniu przez 4 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologia krwi z rozmazem;</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

Skróty: AIAT – aminotransferaza alaninowa; antygen AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. idiopathic thrombocytopenic purpura); OW – oddział wojewódzki; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych;

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Doptelet (awatrombopag) 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 uwzględnia włączenie nowego leku z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) – awatrombopag (Doptelet) w formie doustnej w postaci tabletek powlekanych, w ramach obowiązującego programu lekowego B.97 leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (tytuł wnioskowanego programu lekowego tożsamy z tytułem istniejącego programu lekowego).

Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na inne metody leczenia. W przypadku leczenia awatrombopagiem uwzględniono pacjentów po nieskutecznej splenektomii objawiającą się liczbą płytek poniżej  $30\ 000/\mu l$  lub objawami skazy krwotocznej oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do jej przeprowadzenia w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie.

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Doptelet obejmują:

- leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary chronic immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny);
- leczenie ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi.



Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Doptelet dotyczącym leczenia ITP z zawężeniem populacji do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do jej przeprowadzenia.

W ramach przedstawionych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego nie zdefiniowano czasu trwania choroby wymaganego do włączenia do programu lekowego B.97.

określono finalną wersję zapisu bez uwzględnienia ograniczenia związanego z postacią choroby. Przyjęcie takiego brzmienia treści programu lekowego będzie skutkowało potencjalnym rozszerzeniem liczby pacjentów mogących stosować leczenie awatrombopagiem, poprzez stosowanie leku poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) na pacjentów z chorobą trwającą krócej niż 12 miesięcy.

### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

Lek Doptelet ma być objęty refundacją w ramach istniejącego programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej 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 Doptelet w ocenianym wskazaniu do nowej grupy limitowej.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 20 kwietnia 2022 r. produkt leczniczy Doptelet nie jest refundowany w Polsce. W przypadku wnioskowanej technologii i technologii lekowych aktualnie refundowanych w analizowanym wskazaniu (eltrombopag, romiplostym) istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej (vs eltrombopag, romiplostym), drodze podawania (vs romiplostym), postaci farmaceutycznej (vs romiplostym) zakresie zarejestrowanych wskazań do stosowania poszczególnych leków, w tym grup wiekowych objętych wskazaniem (vs eltrombopag, romiplostym).

Zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji w przypadku innej nazwy międzynarodowej wnioskowanej technologii i technologii obecnej w danej grupie limitowej, kwalifikacja leku do grupy zachodzi, jeśli wykazano podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis, należy podkreślić, że substancje aktywne zawarte w produktach leczniczych Doptelet (awatrombopag), Revolade (eltrombopag) oraz Nplate (romiplostym) charakteryzują się analogicznym mechanizmem działania – należą do agonistów receptora trombopoetyny. Dodatkowo, zgodnie z wynikami Analizy klinicznej stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa jak stosowanie eltrombopagu i romiplostymu.

Jednocześnie warto wspomnieć, że w ramach katalogu B listy refundacyjnej obserwowana jest praktyka tworzenia osobnych grup limitowych dla poszczególnych substancji czynnych/terapii skojarzonych, pomimo iż refundowane są substancje czynne o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

Tym samym wnioskowane utworzenie osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Doptelet jest zgodne z obserwowaną praktyką Ministerstwa Zdrowia dotyczącą tworzenia grup limitowych w ramach katalogu B listy refundacyjnej.

### **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  $<100 \times 10^9/l$ ) 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  $<100 \times 10^9/l$  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.

Źródło: Szczeklik 2021, OT.4331.21.2019

### Etiologia i patogeneza

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. Opłaszczone 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.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłą ITP, oporni na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) 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.

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, choć u chorych z małopłytkowością <math>20 \times 10^9/l</math> ryzyko poważnych krwawień jest większe niż u chorych z większą liczbą płytek krwi. 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.

Kliniczne kryteria stwierdzenia remisji ITP na podstawie wytycznych ASH 2019 to osiągnięcie liczby płytek krwi >math>100 \times 10^9/l</math> po 12 miesiącach leczenia.

### Diagnostyka

Do badań pomocniczych należą:

- 1) Morfologia krwi obwodowej: liczba płytek od kilku do  $100 \times 10^9/l$ , 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. r.ż. 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 przeciwjądrowych i przeciwciał antyfosfolipidowych (rozpoznanie m.in. SLE i APS); oznaczenie stężeń IgG, IgM i IgA (rozpoznanie m.in. CVID); test ciążyowy; 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 <math>30\ 000/\mu l</math>. Leczenie należy również rozważyć u chorych z liczbą płytek  $\geq 30\ 000/\mu l$ , 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  $\geq 30\ 000/\mu l$  i nie ma objawów skazy krwotocznej lub objawy są łagodne, na ogół nie wymagają leczenia. U części chorych z liczbą płytek  $20\ 000\text{--}30\ 000/\mu l$  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 <math>20\ 000/\mu l</math>, 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 korytkoterapii należy monitorować chorych pod kątem działań niepożądanych. Do kryteriów odpowiedzi na GKS w ITP należy odpowiedź na leczenie, remisja oraz steroidozależność.
- 2) Immunoglobuliny dożyłne (IVIg) i immunoglobulina anty-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 anty-D, która w Polsce nie jest refundowana w ITP (odpowiedź utrzymuje się dłużej niż w przypadku IVIg).

#### 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/m<sup>2</sup> i.v. 1 ×/tydz. przez 4 tyg., w monoterapii lub z deksametazonem).
- 2) TPO-RA – romiplostim (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 anty-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.
- 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 (cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna) lub terapie eksperymentalne w najbardziej opornych przypadkach.

Źródło: Szczeklik 2021, ASH 2019

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczba osób dorosłych z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 D69.3 za lata 2015 – 2021 według danych NFZ udostępnionych Agencji rosła stopniowo w latach 2015-2017, natomiast w kolejnych latach obserwowano spadek z zauważalnym znacznym zmniejszeniem liczby pacjentów między rokiem 2020 a 2021.

Dodatkowo, zgodnie z uzyskanymi danymi ze sprawozdań NFZ liczba pacjentów z małopłytkowością immunologiczną (unikalne numery PESEL) leczona w programie B.97. eltrombopagiem w ciągu ostatnich czterech lat stale rosła, jednak największy przyrost liczby leczonych w programie był największy w 2019 r. – odnotowano 47% wzrost liczby pacjentów względem danych sprawozdanych w roku 2018. W latach 2020-2021 przyrost liczby leczonych eltrombopagiem w programie był znacznie mniejszy w porównaniu do lat

wcześniejszych (przyrost na poziomie ok. 2% i 8%), co mogło być spowodowane wprowadzeniem do refundacji romiplostymu w ramach programu lekowego B.97. od września 2020 r.

Jak wynika z dostępnych danych, wprowadzenie do programu B. 97. nowego leku skutkowało stopniowym zwiększaniem stosowania romiplostymu przez pacjentów – w 2021 r. odnotowano 73% wzrost liczby pacjentów względem danych sprawozdanych w roku 2020. Należy jednak podkreślić, że udziały terapii eltrombopagiem pozostawały wyższe niż udziały terapii romiplostymem w programie B.97. w każdym analizowanym roku.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów według danych NFZ**

	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym	2770	3575	3 892	3 931	4 151	3 878	3 670
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym leczonych ELT	128	118	116	62	-	-	-
Liczba dorosłych pacjentów z ICD-10: D69.3 głównym lub współistniejącym leczonych ROM	26	7	-	-	-	-	-

Skróty: ELT – eltrombopag; ROM – romiplostym

Na podstawie dostępnych danych NFZ przeanalizowano także historię leczenia pacjentów z rozpoznaniem ITP w programie lekowym B.97. w kontekście przejścia pacjentów z jednej terapii na drugą w danym roku. Zgodnie z uzyskanymi danymi, zmiany leczenia dokonywano u około 5 pacjentów w danym roku. W każdym przypadku pacjenci zmieniali leczenie z eltrombopagu na romiplostym.

W ramach pracy nad zleceniem otrzymano jedną opinię ekspercką.

**Tabela 6. Liczebność populacji w ocenie eksperta klinicznego**

Wskazanie	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	
<b>Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski</b> <b>Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi</b>					
dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporni na inne metody leczenia (np. gl kokortykosteroidy, immunoglobuliny)	z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii*	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Ok. 30% pacjentów z ITP oporną na GKS z przeciwwskazaniami do splenektomii.</i>	<i>Własne szacunki</i>
	w przypadku nieskutecznej splenektomii*	<i>Brak danych</i>	<i>Brak danych</i>	<i>Ok. 30% pacjentów z ITP oporną na GKS z przeciwwskazaniami do splenektomii.</i>	<i>Własne szacunki</i>

\*szczegółowa charakterystyka opisana kryteriami włączenia do załączonego, wnioskowanego programu lekowego

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 04.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Sumsearch 2 (<http://sumsearch.org/>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych z ostatnich 10 lat, jednakże wyjątkiem są polskie wytyczne z 2010 roku. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 5 dokumentów, w tym 1 wytyczne polskie. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ASH 2019a</b> (USA)</p>	<p><b>Aktualizacja wytycznych – ITP (małopłytkowość immunologiczna)</b>  <u>Zalecenia dotyczące dorosłych z ITP z opornością lub brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panel ekspertów sugeruje eltrombopag lub romiplostym (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Panel ekspertów sugeruje splenektomię lub TPO-RA (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Panel ekspertów sugeruje rytuksymab zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Panel ekspertów sugeruje TPO-RA zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności)</li> </ul> <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"> <li>• azatiopryna</li> <li>• cyklofosfamid</li> <li>• cyklosporyna</li> <li>• danazol</li> <li>• dapson</li> <li>• mykofenolan mofetylu</li> <li>• alkaloidy Vinca.</li> </ul> <p>Wytyczne zaznaczają, że nadal trwają badania nad różnymi TPO-RA, w tym nowszych substancji jak <b>awatrombopag</b> 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 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><b>Provan 2019 – Międzynarodowy Panel Ekspertów</b> (Świat)</p>	<p><b>Zaktualizowany międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</b>  <u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego drugiego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści receptora TPO (romiplostym, <b>awatrombopag</b>, eltrombopag) zapewniają doskonałe, długotrwałe odpowiedzi zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u pacjentów bez splenektomii (stopień rekomendacji A, poziom dowodów: Ib);</li> <li>• rytuksymab (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: IIa), należy również uwzględnić konieczność szczepienia vs HBV (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: IV)</li> <li>• fostamatynib – ewentualna dodatkowa opcja leczenia,</li> <li>• leki immunosupresyjne, w tym mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie nie powiodły się (stopień rekomendacji B, poziom dowodów IIa / IIb);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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),</li> <li>• 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).</li> </ul> <p><u>Kolejne linie leczenia:</u>  Silne dowody naukowe: eltrombopag, <b>awatrombopag</b>, romiplostym, fostamatynib, rytuksymab.  Umiarkowane dowody naukowe: azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu, alkaloidy Vinca.</p> <p><u>Leczenie dorosłych pacjentów po kilku terapiach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana TPO-RA;</li> <li>• Terapia skojarzona np. azatiopryna + MMF + cyklosporyna (poziom dowodów III);</li> <li>• Alemtuzumab + rytuksymab (poziom dowodów III);</li> <li>• HSCT;</li> <li>• Badania kliniczne.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów</u>  <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>  <i>A - Wymaga co najmniej jednego randomizowanego, badania klinicznego stanowiącego część piśmiennictwa o ogólnej 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>
<p><b>BHS 2013 / 2021 (Belgia)</b></p>	<p><b>Wytyczne z 2013 roku</b></p> <p>Pacjenci nowozdiagnozowani lub z nawrotem po długim okresie bez leczenia, mogą mieć zastosowaną terapię kortykosteroidami z lub bez IVIg.</p> <p>Leczenie agonistami TPO-R (romiplostym, eltrombopag) jest zalecane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem po splenektomii, lub niekwalifikujących się do splenektomii, niezależnie od trwania ITP.</p> <p>Potencjalnymi opcjami leczenia, w szczególności u pacjentów opornych na leczenie agonistami TPO-R są: rytuksymab, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu i winkrystyna/winblastyna.</p> <p>Rekomendacje terapie zgodnie z wytycznymi to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– splenektomia, ze względu na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa jednak, jeśli to możliwe, splenektomię należy odłożyć do co najmniej 12 miesięcy po rozpoznaniu, ponieważ w tym okresie może nastąpić samoistna remisja,</li> <li>– agoniści TPO-R u pacjentów opornych na splenektomię lub z nawrotami po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do jej wykonania.</li> </ul> <p><b>Aktualizacja z 2021 roku</b></p> <p>Dodatkowo uaktualnione wytyczne z 2021 wskazują, że leczeniem pierwszego rzutu ITP pozostają kortykosteroidy z lub bez immunoglobulin dożylnych (IgIV). Zgodnie ze zaktualizowanymi międzynarodowymi wytycznymi zaleca się raczej krótki cykl kortykosteroidów niż przedłużone leczenie. Te same wytyczne podkreślają, że terapie, takie jak leki TPO-RA i rytuksymab, powinny być dostępne niezależnie od czasu trwania ITP.</p> <p>Chociaż większość zaleceń opiera się na dowodach naukowych bardzo niskiej jakości, zdecydowanie zaleca się indywidualizację leczenia ITP z uwzględnieniem liczby płytek krwi i preferencji pacjenta. Głównym celem leczenia u wszystkich pacjentów z ITP musi być utrzymanie bezpiecznej liczby płytek krwi, aby zapobiegać krwawieniom lub zatrzymać je, z minimalną toksycznością, a nie normalizacja liczby płytek krwi.</p> <p><u>Leczenie dorosłych pacjentów opornych lub nawrotowych z ITP</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ponowne terapie: kortykosteroidy, immunoglobuliny</li> <li>2. Leczenie w II lub kolejnej linii: splenektomia, TPO-RA (romiplostym, eltrombopag, awatrombopag), rytuksymab lub inne leczenie jak: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu i winkrystyna/winblastyna.</li> </ol> <p><i>Brak informacji dotyczących stopnia rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)</b></p>	<p><b>II linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 zaleceń: EC, poziom dowodów: 3).</li> <li>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”. 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.</li> <li>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.</li> <li>Pacjenci z ciężkimi krwawieniami (WHO III,IV) niezależnie od liczby płytek krwi, zawsze wymagają leczenia. W tym przypadku zaleca się hospitalizację.</li> <li>Zaleca się stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym, eltrombopag) w leczeniu II linii (poziom zaleceń: A, poziom dowodów: 2).</li> <li>U wszystkich pacjentów z uporczywą lub przewlekłą małopłytkowością i ciężkimi krwawieniami (WHO III, IV), u których nie ma odpowiedzi lub jest ona niewystarczająca na wsze kie 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 poczuwać się do poddania się splenektomii z powodów ekonomicznych (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3).</li> </ul> <p><b>III linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W leczeniu III linii może być zastosowany rytuksymab, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami oraz agonistami TPO-R (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodów:2).</li> <li>Tradycyjne leczenie ITP lekami zarejestrowanymi (azatiopryna, cyklofosfamid, alkaloidy Vinca) lub off-label (cyklosporyna, danazol, dapson, hydrochlorochina, mykofenolan mofetylu) należy stosować tylko w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami, agonistami TPO-R i rytuksymabu (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3).</li> </ul> <p>Pacjentom z wieloopornym ITP oferuje się terapię skojarzoną, np. rytuksymab z kortykosteroidami i agonistami TPO-R.</p> <p><u>Poziom zaleceń:</u></p> <p><i>A – silna rekomendacja (trzeba), B – rekomendacja „powinno się”, 0 –rekomendacja otwarta „można”, EC (konsensus ekspertów) – nie ma wystarczających danych (jednakże należ wydać zlecenie, które zdaniem większości zaangażowanych ekspertów jest najbliższe dobrej praktyce klinicznej).</i></p>
<p><b>PTHIT 2010 (Polska)</b></p>	<p><b>II linia leczenia chorych z ITP</b></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><b>Leczenie chorych z ITP opornym na leczenie I i II linii</b></p> <p>Agoniści TPO-R (romiplostym oraz eltrombopag) mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub opornej 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>Silę zaleceń określono na podstawie jakości danych, na podstawie których zostały opracowane – zalecenia „silne” A wyniknęły z danych klasy Ia i Ib, zalecenia B – z danych klasy IIa, IIb i III, a zalecenia „słabe” C – z danych klasy IV.</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. Jednakże jedynie wytyczne międzynarodowe Provan 2019 oraz zaktualizowane belgijskie BHS 2021 rekomendują wprost stosowanie



awatrombopagu. Natomiast w wytycznych ASH 2019 zwrócono uwagę na awatrombopag, nad którym nadal trwały badania w momencie opublikowania dokumentu. Pozostałe wytyczne nie wskazały awatrombopagu prawdopodobnie ze względu na różnicę daty ich opublikowania a datą zatwierdzenia leku przez FDA (czerwiec 2019 r.).

Odnalezione wytyczne rekomendują we wnioskowanym wskazaniu: agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, awatrombopag, eltrombopag), rytuksymab, fostamatynib, leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna), danazol i dapson, cyklosporynę w monoterapii lub skojarzeniu z glikokortykosteroidami, metyloprednizolon lub immunoglobuliny w dużych dawkach oraz alkaloidy Vinca.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Chojnowskiego, która spełniała kryteria dot. konfliktów interesów.

W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedzi prof. Chojnowskiego na pytanie dotyczące aktualnie stosowanych leków w populacji docelowej i zmian w rynku po objęciu refundacją leku Doptelet.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Interwencje stosowane obecnie	Odsetek stosujących aktualnie	Odsetek stosujących w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii
<b>Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi</b>		
dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporni na inne glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii		
eltrombopag	30%	20%
azatiopryna	15%	5%
cyklosporyna	10%	5%
mykofenolan mofetylu	10%	5%
danazol	15%	5%
rytuksymab	20%	15%
dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporni na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) w przypadku nieskutecznej splenektomii		
eltrombopag	40%	30%
romiplostym	20%	15%
azatiopryna	10%	5%
mykofenolan mofetylu	5%	3%
rytuksymab	15%	10%

Analizując powyższe odpowiedzi prof. Chojnowskiego, objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej spowoduje zmniejszenie udziałów każdej obecnie stosowanej terapii ITP w analizowanej populacji pacjentów. Wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, jak i w przypadku jej nieskuteczności, jako technologię najtańszą ekspert wskazał terapię azatiopryną, podając przy tym koszt miesięcznej kuracji lekiem wynoszący około 40-50 zł. Dodatkowo, dostępne w aktualnym programie lekowym terapie oparte na monoterapii lekami z grupy TPO-RA (romiplostym lub eltrombopag) stanowią w opinii eksperta najskuteczniejsze leczenie ITP.

Zgodnie z opinią prof. Chojnowskiego, awatrombopag oraz inne leki należące do agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) w ocenianym wskazaniu należy stosować przewlekłe dla utrzymania odpowiedzi płytkowej. W przypadku eltrombopagu i romiplostymu są już dostępne ponad 10 letnie obserwacje. Jednak ok. 10-30 % chorych utrzymuje odpowiedź płytkową po odstawieniu leku.

Ponadto eksperta zapytano o zmiany jakie zajdą w programie lekowym po objęciu refundacją leku Doptelet. Odpowiedzi eksperta na pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Odpowiedzi eksperta w zakresie funkcjonowania programu lekowego leczenia ITP**

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi
	Sytuacja obecna

Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Dożylnie immunoglobuliny (IVIg) są bardzo skuteczne, ale efekt ich działania jest krótkotrwały i trzeba powtarzać wlewy IVIg co 2-3 tygodnie dla utrzymania efektu. Zwiększa to znacznie koszty leczenia. Ponadto są obecnie trudności w Polsce z dostępem do IVIg. Rytuksymab jest skuteczny u ponad połowy pacjentów z ITP ale po pięciu latach tylko ok 21% pacjentów utrzymuje odpowiedź płytkową. Co więcej rytuksymab nie jest zalecany w okresie pandemii COVID19 ze względu na osłabienie odporności co może przekładać się na cięższy przebieg choroby i uniemożliwia skuteczną odpowiedź na szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 w okresie 6 miesięcy po podaniu rytuksymabu Tzw. stare leki immunosupresyjne i danazol charakteryzują się mniejszą skutecznością i większą toksycznością. Ponadto czas oczekiwania na efekt działania tych leków jest długi i wynosi od kilku tygodni do 3-4 miesięcy w przypadku azatiopryny. Dlatego częstą praktyką jest długotrwałe leczenie kortykosteroidami prowadzące do dewastujących objawów niepożądanych i pogorszenia jakości życia pacjentów.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Podstawowe znaczenie ma szerszy dostęp do agonistów receptora trombopoetyny w leczeniu drugiego wyboru tzn. po nieskuteczności kortykosteroidów i w przypadku steroidozależności..oczywiście przy uwzględnieniu wskazań rejestracyjnych poszczególnych agonistów.</i>
Proszę podać średnią dawkę eltrombopagu objętego refundacją w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, stosowaną przez cały okres leczenia, u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.	<i>50 mg/dobę</i>
<b>Sytuacja po wprowadzeniu do programu leku Doptelet</b>	
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nadużyciom może sprzyjać mało precyzyjne sformułowanie niedostatecznej odpowiedzi w kryteriach kwalifikacji. Niepotrzebne długotrwałe stosowanie romiplostymu u osób, które osiągnęły odpowiedź całkowitą — liczba płytek &gt;100 G/l.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>mogą bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z przeciwwskazaniami do eltrombopagu np. uszkodzenie wątroby, zaćma. Pacjenci z ciężkim przebiegiem ITP o dużym ryzyku groźnych dla życia krwawień, oporni na wiele linii leczenia.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Kobiety ciężarne z ITP. Nadwrażliwość na awatrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</i>
Proszę podać średnią dawkę awatrombopagu, stosowaną przez cały okres leczenia, u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.	<i>20 mg/dobę</i>
Czy stosowanie terapii substancją czynną awatrombopag w ramach wnioskowanego wskazania będzie wymagało zastosowania także innego leczenia towarzyszącego (np. immunosupresją immunoglobuliny, kortykosteroidy itp.)? Jeżeli tak, proszę wskazać jakie substancje czynne będą wchodzić w skład tego leczenia towarzyszącego oraz u jakiego odsetka pacjentów mogą być zastosowane poszczególne substancje, ewentualnie jaki procent pacjentów będzie mógł zrezygnować ze stosowania leczenia towarzyszącego?	<i>Pacjent z ITP może wejść do programu lekowego z dotychczasowym leczeniem np. kortykosteroidy, imuran, cyklosporyna. Można też oczekiwać, że ok. 10% pacjentów będzie otrzymywać IVIg jako leczenie ratunkowe, zwłaszcza na początku leczenia i w trakcie przerw w leczeniu. W dłuższej perspektywie ok 80% chorych będzie mogło zrezygnować z leczenia towarzyszącego.</i>
W sytuacji objęcia refundacją awatrombopagu we wnioskowanym programie lekowym proszę podać jakie leczenie (tj. substancje czynne) będzie stosowane po zakończeniu nim terapii?	<i>W przypadku braku bądź utraty odpowiedzi płytkowej na awatrombopag w pierwszej kolejności należy zastosować romiplostym lub eltrombopag. W przypadku utrzymywania się odpowiedzi płytkowej po odstawieniu awatrombopagu nie będzie potrzebne dalsze leczenie.</i>

### 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”, cyklofosamid (Endoxan) we wskazaniu pozarejestracyjnym „małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami”, cyklosporyna (Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral) we wskazaniu pozarejestracyjnym „małopłytkowość oporna na leczenie”,
  - Antygonadotropiny: danazol (Danazol Polfarmex) we wskazaniu pozarejestracyjnym „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  $\geq 18$  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  $\geq 5$  – dotyczy leczenia eltrombopagiem,
    - wynik w skali Child-Pugh  $\geq 7$  – dotyczy leczenia romiplostymem;
  - 3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:
    - a) będzie narastać, albo
    - b) będzie utrzymywać się  $\geq 4$  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.



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Doptelet (awatrombopag) w analizowanej populacji u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów, wskazał terapię eltrombopagiem, natomiast u pacjentów z nieskuteczną splenektomią objawiającą się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej, terapię eltrombopagiem lub romiplostymem.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>a) eltrombopag – u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii lub u pacjentów z nieskuteczną splenektomią</p> <p>b) romiplostym – u pacjentów z nieskuteczną splenektomią</p>	<p><i>Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produktu leczniczego Doptelet®) w leczeniu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do splenektomii lub z nieskuteczną splenektomią, brano pod uwagę: zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych).</i></p> <p><i>(...)</i></p> <p><i>Jako potencjalne komparatory pod uwagę wzięto zatem romiplostym oraz eltrombopag, które, podobnie jak awatrombopag, należą do grupy agonistów receptora trombopoetyny, cechują się więc analogicznym mechanizmem działania jak interwencja wnioskowana (...). Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, zarówno romiplostym, jak i eltrombopag refundowane są w ramach programu lekowego B.97 – Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3), a zatem w programie lekowym, w którym docelowo refundowana miałaby być analizowana interwencja.</i></p> <p><i>Na podstawie analizy najważniejszych cech produktów leczniczych Doptelet® (awatrombopag), Revolade® (eltrombopag) oraz Nplate® (romiplostym) wyciągnąć można następujące wnioski:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• wszystkie brane pod uwagę produkty lecznicze charakteryzują się analogicznym zakresem wskazań terapeutycznych – tj. wskazane są w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), przy czym romiplostym i eltrombopag mogą być stosowane od 1 roku życia;</i></li> <li><i>• sposób podawania produktów leczniczych Doptelet® oraz Revolade® jest analogiczny – tabletki powlekane podawane doustnie;</i></li> <li><i>• substancje aktywne zawarte w produktach leczniczych Doptelet® (awatrombopag), Revolade® (eltrombopag) oraz Nplate® (romiplostym) charakteryzują się analogicznym mechanizmem działania – należą do agonistów receptora trombopoetyny</i></li> </ul>	<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru komparatora.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy. Wartości istotne statystycznie (IS) zaznaczono pogrubioną czcionką.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Doptelet, preparatu zawierającego awatrombopag maleinianu (dalej awatrombopag, AVA) w postaci tabletek powlekanych, w populacji dorosłych z przewlekłą (trwającą powyżej 12 miesięcy) pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia*) opornych na inne metody leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	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, dożylnie immunoglobuliny, z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku nieskuteczności splenektomii (liczba płytek krwi poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawy szczyki krwotocznej).  W przypadku braku zbieżności z populacją ocenianą – populacja szersza, tj. np. z krótszym czasem trwania ITP, splenektomii i/lub bez danych nt. przyczyny nieprzeprowadzenia splenektomii	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z małopłytkowością o podłożu innym niż immunologiczne;</li> <li>pacjenci, co do których nie podano informacji o podłożu małopłytkowości,</li> <li>w populacji pediatrycznej;</li> <li>badania na zwierzętach;</li> <li>badania na zdrowych ochotnikach.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	Awatrombopag, stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inna niż wymieniona.</li> <li>Dawkowanie odmienne niż w ChPL</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	Inne leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA): <ul style="list-style-type: none"> <li>eltrombopag - u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności,</li> <li>romiplostim - pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), po nieskutecznej splenektomii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niezgodne z założonymi.</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <u>Skuteczność</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba płytek krwi, w tym zmiana liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowej;</li> <li>liczba, czas trwania i nasilenie odnotowanych krwawień;</li> <li>odsetek pacjentów z całkowitą i/lub częściową odpowiedzią na leczenie wraz z oceną czasu trwania odpowiedzi;</li> <li>odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie wraz z oceną czasu do utraty odpowiedzi;</li> <li>odsetek pacjentów z remisją choroby, w tym remisją stałą/długoterminową;</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi częściowej, całkowitej oraz remisji ITP;</li> <li>ocena konieczności zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego;</li> <li>ocena konieczności zastosowania innych, stosowanych jednocześnie terapii ITP;</li> <li>ocena jakości życia w oparciu o skale stosowane w populacji ogólnej i/lub skale dedykowane do oceny jakości życia w ITP.</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym ogółem, ciężkich, poważnych);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.</li> <li>ocena punktów końcowych nieistotnych klinicznie w ocenianym wskazaniu;</li> <li>efektywność kosztowa – opracowania farmakoekonomiczne</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych</li> <li>wystąpienie poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu,</li> <li>zgon z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych</li> </ul>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>Badania jednoramienne (ocena skuteczności bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania pogładowe (niebędące ocenami HTA, przeglądami systematycznymi, metaanalizami itp.)</li> </ul>
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku polskim i angielskim</li> <li>W przypadku komparatorów wyszukiwanie badań pierwotnych na rzecz potencjalnego porównania pośredniego ograniczono do danych opublikowanych po 01.01.2020 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania <i>in vitro</i></li> </ul>

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

Analitycy Agencji nie zgłosili uwag do przedstawionych kryteriów PICO(s).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania baz MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library oraz serwisów medycznych zawierających abstrakty konferencyjne. W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeprowadzono przegląd baz danych medycznych oraz stron organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych, w tym: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), EMA, Health Canada.

Wyszukiwania przeprowadzono 29 listopada 2021 r.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, przeszukano również piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EMA - EPAR (ang. *European Public Assessment Reports*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- Health Canada;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez The Uppsala Monitoring Centre;
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.

W trakcie wyszukiwania autorzy analiz konsultowali się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library dnia 1 kwietnia 2022 r. W wyniku wyszukiwania, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, odnaleziono publikację:

- Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *British Journal of Haematology*. 2022; 00:1– 8.

opublikowaną 18 lutego 2022 r., tj. po dacie wyszukiwania wnioskodawcy, stanowiącą pełnotekstową wersję abstraktu konferencyjnego przedstawionego w AKL wnioskodawcy:

- Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T i wsp. Switching from eltrombopag or romiplostim to avatrombopag in immune thrombocytopenia: A multicenter study of U.S. ITP referral centers. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2021 5:SUPPL 2. <https://abstracts.isth.org/abstract/switching-from-eltrombopag-or-romiplostim-to-avatrombopag-in-immune-thrombocytopenia-a-multicenter-study-of-u-s-ity-referral-centers/> (listopad 2021)

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne:

- wyniki przedwcześnie zakończonego badania fazy 3 AVA-305 wraz z fazą przedłużoną – dane na podstawie Clinical Study Report, opublikowane na clinicaltrials.gov pod numerem [#NCT01433978](#), w którym planowano porównanie awatrombopagu i eltrombopagu u pacjentów z przewlekłą ITP – patrz Ograniczenia rozdział 4.1.4 AWA.
- badanie fazy 3 AVA-302 wraz z fazą przedłużoną, w którym porównano stosowanie awatrombopagu vs placebo u pacjentów z przewlekłą ITP (Jurczak et al. 2018)
- badanie fazy 2 (Bussel et al. 2014), w którym porównano stosowanie awatrombopagu vs placebo u pacjentów z przetrwałą (trwającą  $\geq 3$  miesiące) lub przewlekłą ITP w fazie głównej oraz badano skuteczność w fazie przedłużonej.
- badania niższej wiarygodności – Al-Samkari 2018 (opis przypadku wtórnej małopłytkowości), Lee 2020 (opis 8 przypadków pacjentów, którzy stosowali kolejno 3 dostępne TPO-RA), Vredenburg 2021 (ocena czasu stosowania TPO-RA na podstawie danych dla ok. 2000 pacjentów), Al.-Samkari 2021 (abstrakt konferencyjny do Al.-Samkari 2022).

Dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny z meta-analizą – Wilson 2020 (opracowanie dostarczone przez zamawiającego) /Wojciechowski 2021 (publikacja sfinansowana przez zamawiającego – przyp. Analityków), w którym porównano stosowanie awatrombopagu m.in. z eltrombopagiem (Cheng 2011) i romiplostimem (Kuter 2008),


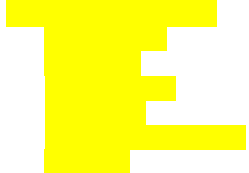
Zidentyfikowano również inne przeglądy systematyczne: 4 z meta-analizą (Yang 2019, Birocchi 2020, Li 2019 oraz Deng 2021) i 3 bez meta-analizy (Długosz-Danecka 2019, Markham 2021, Parvu 2021).

Szczegółowa charakterystyka wszystkich wymienionych publikacji znajduje się w rozdziale 14. AKL wnioskodawcy, poniżej przedstawiono główne publikacje wykorzystane w procesie analitycznym.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań AVA-302 oraz AVA-305 przedstawioną w AKL wnioskodawcy. Szerszy opis badań pierwotnych włączonych do analizy znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 5.1 oraz 14.4.

**Tabela 12. Charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>AVA-305</b> [Eisai. SYNOPSIS CLINICAL STUDY REPORT E5501-G000-305, <a href="#">#NCT01433978</a> ] <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (72), kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją (1:1), podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym + faza przedłużona w formule otwartej <u>Interwencja:</u> awatrombopag w dawce początkowej 20 mg/dzień, następnie dostosowanie dawki	Dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczeni co najmniej jedną terapią <u>Kryteria włączenia (faza główna):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>ITP trwające powyżej 12 miesięcy, zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ASH/BCSH jako średnia liczba płytek krwi z dwóch pomiarów wynosząca <math>&lt; 30 \times 10^9/l</math>, przy czym w żadnym z pomiarów liczba ta nie powinna przekraczać <math>35 \times 10^9/l</math>;</li> <li>rozmaz krwi potwierdzający ITP, brak dowodów na inne podłoże małopłytkowości;</li> </ul>	<u>Faza główna</u> <u>Pierwszorzędowe:</u>  <u>Drugorzędowe:</u> 

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>do odpowiedzi płytkowej (w zakresie 5-40 mg/dzień)</p> <p><b>Komparator:</b> eltrombopag w dawce początkowej 50 mg/dzień, następnie dostosowanie dawki do odpowiedzi płytkowej (w zakresie 25-75 mg/dzień)</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>non-inferiority</i></p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> (w grupie interwencji i w grupie komparatora): kortykosteroidy i/lub azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A w dawkach ustalonych przed randomizacją; aspiryna lub inne salicylany lub antagoniści receptora difosforanu adenozyiny</p> <p><b>Okres obserwacji (dostępne dane):</b> <u>Planowano:</u> 26 tyg. w fazie głównej oraz 104 tyg. w fazie rozszerzonej + 30 dni obserwacji w obu fazach <u>Zrealizowano:</u> między 26.03.2012 a [redacted] zrandomizowano 24 pacjentów, w tym jednego błędnie</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> Grupa badana: awatrombopag: N=12 Grupa kontrolna: eltrombopag N=11 Faza przedłużona: N=5</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie wcześniej co najmniej 1 terapii przeciw ITP, w tym kortykosteroidów, immunoglobulin, azatiopryny, danazolu, cyklofosfamidu i/lub rytuksymab;</li> <li>pacjenci z odpowiedzią na wcześniejsze leczenie (tj. uzyskanie liczby płytek krwi <math>&gt;50 \times 10^9/l</math> lub z badaniem szpiku kostnego na obecność ITP w ciągu ostatnich 3 lat;</li> <li>czas protrombinowy (PT) oraz czas częściowej tromboplastyny (APTT) mieszczące się w normie (80-120% wartości INR) bez nadkrzepliwości w przeszłości;</li> <li>wyniki pełnej morfologii mieszczące się w zakresie referencyjnym, z wyłączeniem poziomu hemoglobiny <math>&lt;10</math> g/dl, o ile była wyraźnie związana z ITP oraz całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1500</math> /<math>\mu l</math> (<math>1,5 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia (faza przedłużona)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ukończenie 6 miesięcy leczenia w fazie głównej lub przerwanie udziału z powodu braku skuteczności terapii;</li> <li>brak istotnych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa i tolerancji leczenia podczas uczestnictwa w fazie RCT w ocenie badacza.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (faza główna):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z wtórną małopłytkowością immunologiczną;</li> <li>poważne schorzenia, mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestnika lub interpretację wyników badań,</li> <li>zespół mielodysplastyczny w przeszłości;</li> <li>niedokrwistość złośliwa;</li> <li>jakakolwiek zakrzepica tętnicza/żylna oraz co najmniej 2 czynniki ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub terapii antykoncepcyjnej, palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia, stosowanie leków na nadciśnienie, raka, dziedziczne zaburzenia zakrzepowe lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku zakrzepicy tętniczej lub żylniej,</li> <li>w przeszłości: poważne choroby sercowo-naczyniowe, uczestnicy ze skorygowanym odstępem QT <math>&gt; 450</math> ms, dławicą piersiową, stentem do tętnicy wieńcowej, angioplastyką lub pomostowaniem tętnic wieńcowych</li> </ul> </li> <li>marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, przewlekłe czynne zapalenie wątroby w wywiadzie</li> <li>współistniejąca choroba nowotworowa,</li> <li>zastosowanie immunoglobulin w ciągu 1 tyg. przed randomizacją;</li> <li>splenektomia lub stosowanie rytuksymab w ciągu 12 tyg. przed randomizacją,</li> <li>stosowanie TPO-RA w ciągu 4 tyg. przed randomizacją,</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>brak świadomej zgody na udział i/lub niechęć do realizacji protokołu badania</li> </ul>	<p>[redacted]</p> <p><b>Dodatkowe:</b> [redacted]</p> <p><b>Faza przedłużona</b> <u>Główny</u> [redacted]</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> • [redacted]</p>
<p><b>AVA-302</b> [Jurczak 2018, Al-Samkari 2021, #NCT01438840] <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc</p>	<p><b>Typ badania:</b> wieloośrodkowe (27), kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją (2:1), podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym + faza przedłużona w formule otwartej</p> <p><b>Interwencja:</b> awatrombopag w dawce początkowej</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>ITP trwające powyżej 12 miesięcy;</li> <li>średnia liczba płytek krwi z dwóch pomiarów wynosząca <math>&lt;30 \times 10^9/l</math>,</li> <li>rozmaz krwi potwierdzający ITP,</li> <li>stosowanie wcześniej co najmniej 1 terapii przeciw ITP,</li> <li>badanie szpiku kostnego na obecność ITP w celu wykluczenia zespołu mielodysplastycznego lub innego podłoża małopłytkowości w ciągu ostatnich 3 lat;</li> </ul>	<p><b>Faza główna</b> <u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową (tj. liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> przy braku stosowania leczenia ratunkowego przez 6 miesięcy**</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>20 mg/dzień, następnie dostosowanie dawki do odpowiedzi płytkowej (w zakresie 5-40 mg/dzień)</p> <p><b>Komparator:</b> placebo</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> nie określono, wskazano jako dozwolone równoległe stosowanie leczenia przewlekłego i ratunkowego z zastosowaniem terapii standardowych (SoC)</p> <p><b>Okres obserwacji</b></p> <p><b>Faza RCT:</b> do 34 tygodni</p> <p><b>Faza przedłużona:</b> do 104 tygodni</p> <p><b>Okres randomizacji:</b> 06.01.2012-09.04.2015</p> <p><b>Liczba pacjentów*</b></p> <p>Grupa badana: awatrombopag: N=32</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N= 17</p> <p>Faza przedłużona: N=39</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wtórna małopłytkowość immunologiczna;</li> <li>• klinicznie istotna zakrzepica żylna lub tętnicza;</li> <li>• choroby układu sercowo-naczyniowego</li> <li>• przewlekłe aktywne zapalenie wątroby;</li> <li>• marskość wątroby;</li> <li>• zan kowe zapalenia błony śluzowej żołądka;</li> <li>• nowotwór złośliwy;</li> <li>• zespół mielodysplastyczny;</li> <li>• anemia złośliwa;</li> <li>• nadciśnienie wrotne;</li> <li>• stosowanie eltrombopagu lub romiplostymu w ciągu 6 tyg. przed randomizacją.</li> </ul>	<p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową w 8. dniu terapii;</li> <li>• odsetek pacjentów, u których zredukowano stosowane jednocześnie leki na ITP;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik trwałej odpowiedzi płytkowej</li> <li>• częstość i nasilenie krwawień;</li> <li>• odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Faza przedłużona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• współczynnik odpowiedzi płytkowej;</li> <li>• częstość krwawień;</li> <li>• odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego</li> </ul>

\* pierwotnie do badania planowano rekrutację 100 pacjentów (Jurczak 2018)

\*\* pierwotnie głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź płytkowa (Jurczak 2018)

Skróty: ASH – American Society for Hematology, BCSH – British Committee for Standards in Hematology

### Opis punktów końcowych (badanie AVA-302)

W analizie podczas fazy głównej (AVA vs PLC) oceniano następujące punkty końcowe:

- skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową (tj. liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$  przy braku stosowania leczenia ratunkowego przez 6 miesięcy)
- odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową ogółem w 8. dniu terapii - liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$  przy jednoczesnym braku stosowania terapii ratunkowych
- odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową zgodnie z kryteriami IWG 2009, tj.
  - ogólną - zdefiniowaną jako liczba płytek krwi  $\geq 30 \times 10^9/l$  i podwojenie wartości względem ilości bazowej;
  - całkowitą - zdefiniowaną jako liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ,
 przy równoczesnym braku wystąpienia krwawienia w 8 dniu terapii.
- wskaźnik trwałej odpowiedzi płytkowej (zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź płytkowa przez  $\geq 6$  z ostatnich 8 tygodni leczenia);
- odsetek pacjentów, u których zredukowano stosowane równoległe leki na ITP;
- częstość i nasilenie krwawień (określonych zgodnie ze skalą krwawień wg WHO);
- odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej (rozumiany jako dodanie jakiegokolwiek nowego leku na pierwotną małopłytkowość immunologiczną; wdrażana według uznania badacza na podstawie oceny klinicznej (np. z powodu zagrażającej życiu małopłytkowości, ciężkiego krwawienia lub objawów przedmiotowych / podmiotowych potencjalnego krwawienia);
- profil bezpieczeństwa (oceniony poprzez wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE).

W trakcie fazy przedłużonej (AVA) oceniono:

- współczynnik odpowiedzi płytkowej;
- częstość krwawień;
- odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego.

## Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do przeglądu

Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa populacji (Jurczak 2018, CSR AVA-305)

Wyszczególnienie		AVA-302		AVA-305	
		AVA (N=32)	PLC (N=17)	AVA (N=12)	ELT (N=11)
Płeć, żeńska, n (%)		23 (71,9)	8 (47,1)	7 (58,3)	7 (63,6)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	46,4 (14,2)	41,2 (14,7)	50,8 (23,04)	45,4 (20,09)
	Mediana (zakres)	bd	bd	55 (19, 88)	50 (20, 71)
	Chorzy <65 r.ż., n (%)	29 (90,6)	16 (94,1)	9 (75,0)	8 (72,7)
Rasa, n (%)	Biała	31 (96,9)	15 (88,2)	11 (91,7)	8 (72,7)
	Azjatycka*	1 (3,1)	1 (5,9)	1 (8,3)	0 (0)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	2 (18,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		81,90 (22,71)	84,97 (20,48)	77,34 (17,98)	81,82 (17,27)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		167,89 (8,00)	170,53 (7,46)	170,10 (10,36)	171,47 (8,67)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		28,99 (7,32)	29,24 (6,64)	25,67 (4,02)	27,88 (5,99)
Wyjściowa liczba płytek krwi, n (%)	≤15x10 <sup>9</sup> /l	18 (56,3)	10 (58,8)	7 (58,3)	6 (54,5)
	>15 do <30x10 <sup>9</sup> /l	13 (40,6)	7 (41,2)	5 (41,7)	5 (45,5)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)		11 (34,4)	5 (29,4)	4 (33,3)	4 (36,4)
Wyjściowo stosowanie jednocześnie innych leków na ITP, n (%)		15 (46,9)	7 (41,2)	2 (16,7)	1 (9,1)

Skróty: AVA – awatrombopag; bd – brak danych; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); ELT– eltrombopag; PLC – placebo

Poniżej przedstawiono również charakterystykę opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego z metaanalizą Wojciechowski 2021. W związku z tożsamą treścią opracowania technicznego Wilson 2020 (dane nieopublikowane), będącego współautorem metaanalizy Wojciechowski 2021, przedstawiono charakterystykę i wyniki publikacji. Stwierdzone ograniczenia przedstawiono w rozdziale 4.1.4

Tabela 14. Charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka
<b>Wojciechowski 2021</b> Źródło finansowania Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi)	<p><u>Cel analizy</u>            Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu, fostamatynibu u pacjentów z przewlekłą* (trwającą co najmniej 6 miesięcy) pierwotną małopłytkowością immunologiczną po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</p> <p><u>Typ badań**</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne (RCT)</li> </ul> <p>Wykluczono badania, w których czas leczenia był krótszy niż 9 tygodni</p> <p><u>Źródło danych</u>            Publikacje wyszukiwano w bazach Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w marcu 2020 r.</p> <p><u>Populacja</u>            Chorzy powyżej 18 roku życia ze zdiagnozowaną przewlekłą* ITP.            Wykluczono publikacje, w których oceniono wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego</p> <p><u>Interwencja</u>            Stosowane zgodnie z dawkowaniem zaakceptowanym przez EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• awatrombopag (dawka początkowa 20 mg/dzień);</li> <li>• eltrombopag (dawka początkowa 50 mg/dzień);</li> <li>• romiplostym (dawka początkowa 1 µg/kg);</li> <li>• fostamatynib (dawka początkowa 100 mg 2 razy dziennie)</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi płytkowej;</li> <li>• konieczność stosowania terapii ratunkowej (związanej z krwawieniami);</li> <li>• redukcja ilości środków stosowanych równoległe u pacjentów z ITP;</li> <li>• liczba krwawień;</li> <li>• śmiertelność;</li> <li>• zdarzenia niepożądane (AE), w tym: AE ogółem, AE związane z leczeniem (TRAE), poważne AE (SAE), hepatotoksyczność, reakcje związane z jedzeniem oraz iniekcjami</li> </ul>

	<p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u></p> <p>Przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA, ang. <i>network meta-analysis</i>) z zastosowaniem metod bayesowskich wraz z próbkowaniem Monte Carlo łańcuchami Markowa (MCMC, ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i>). Zastosowano modele z efektami stałymi (FE, ang. <i>fixed-effect model</i>) oraz efektami losowymi (RE, ang. <i>random-effects model</i>)</p> <p>Wyniki przedstawiono w postaci oszacowań współczynników częstości występowania (IRR, ang. <i>incidence rate ratio</i>), tj. współczynnik uwzględniający zarówno częstość jak i ekspozycję na leczenie, a także ilorazów szans (OR, ang. <i>odds ratio</i>) wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI, ang. <i>credible interval</i>). Przedstawiono również rankingi prawdopodobieństwa najlepszej interwencji (rankingi SUCRA).</p> <p>Heterogeniczność oszacowań przedstawiono za pomocą zmodyfikowanego podejścia Buchera<sup>a</sup>.</p>
--	--

<sup>a</sup> NICE Decision Support Unit. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 4. Inconsistency in networks of evidence based on randomised controlled trials. 2011. [https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD4-Inconsistency.final\\_15April2014.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD4-Inconsistency.final_15April2014.pdf)

\* Pierwotnie planowano włączenie badań z chorobą trwającą co najmniej 12 miesięcy.

\*\*W referencji Wilson 2020 wskazano dodatkowo badania obserwacyjne, w których brało udział co najmniej 20 pacjentów, w publikacji Wojciechowski 2021 badań tego typu nie uwzględniono

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych Cochrane Collaboration (Higgins 2022) w przypadku badań RCT, natomiast w przypadku przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*, [Shea 2017]). Zweryfikowane przez analityków Agencji wyniki oceny wnioskodawcy przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla wybranych badań pierwotnych według Cochrane Collaboration (opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy, ocena odnosi się do fazy głównej badań)**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane końcowe	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
AVA-305	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie*	wysokie*	wysokie*
AVA-302	niskie	Niskie	niskie	niskie	niejasne <sup>#</sup>	wysokie <sup>#</sup>	niejasne <sup>#</sup>

\* rezygnacja z kontynuacji badania wpływa na wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z niekompletnością

<sup>#</sup> brak dostępu do protokołu badania, w trakcie realizacji badania ograniczono kohortę ze 100 do 45 pacjentów, wprowadzono również zmiany w pierwszorzędnym punkcie końcowym,

Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do analizy została określona na wysokie (co najmniej 1 kategoria ryzyka określona jako wysokie).

**Tabela 16. Ocena jakości badań wtórnych zgodnie ze skalą AMSTAR 2**

Przeгляд systematyczny	Wojciechowski 2021/Wilson 2020	Deng 2021c	Yang 2019	Birocchi 2020	Li 2019	Długosz-Danecka 2019	Markham 2021	Parvu 2021
Ocena ogólna badania	krytycznie niska*	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

\* W AKL wnioskodawca wskazał jako niska, w domenie 7 wskazując jako TAK przedstawienie listy wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia, lista taka nie została przedstawiona zarówno w dokumencie technicznym (Wilson 2020) jak i publikacji Wojciechowski 2021, stąd zmiana oceny na krytycznie niska

Jakość badania: niska – jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich, przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu; krytycznie niska – więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich, przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania badań

Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu; adekwatność wyszukiwania literatury; uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań; ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu; adekwatność metod meta-analitycznych; uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu; ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji.

W przypadku wyników oceny jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy oceniono, iż jakość wszystkich publikacji, zgodnie z narzędziem AMSTAR 2 jest krytycznie niska



**Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 10 AKL wnioskodawcy, str. 185-189):**

- badanie AVA-305 (Eisai. SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT E5501-G000-305, #NCT01433978):
  - *badanie zostało przedwcześnie przerwane przez Sponsora, z uwagi na istotne problemy z rekrutacją pacjentów; finalnie do badania zrandomizowano zaledwie 24 pacjentów (w tym jednego błędnie); większość chorych nie ukończyła badania z uwagi na jego przedwczesne przerwanie;*
  - *nie przedstawiono wyników dla niektórych punktów końcowych np. jakości życia, terapii ratunkowych czy satysfakcji z leczenia;*
  - *w czasie badania dozwolone było dostosowywanie dawki awatrombopagu w zakresie od 5 do 40 mg/dobę; brak danych ilu pacjentów stosowało niższe dawki.*
- badanie AVA-302 (Jurczak 2018):
  - *relatywnie niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów (N<50);*
  - *w czasie badania dokonano zmiany głównego punktu końcowego, a także wymaganej liczby zrekrutowanych pacjentów;*
  - *w czasie badania dozwolone było dostosowywanie dawki awatrombopagu w zakresie od 5 do 40 mg/dobę; brak danych ilu pacjentów stosowało niższe dawki;*
  - *wysoki odsetek pacjentów z grupy leczonej placebo przerwał terapię z powodu nieskuteczności terapii (którą definiowano jako zagrażającą życiu trombocytopenię w ocenie Badacza, konieczność zastosowania leczenia ratunkowego 3x lub konieczność stosowania leczenia ratunkowego przez ponad 3 tygodnie), co skutkowało średnio 2,6 krótszym czasem ekspozycji na placebo w porównaniu z awatrombopagiem; różnica ta przyczyniła się do trudności z wiarygodną oceną profilu bezpieczeństwa określanego na podstawie porównania odsetka zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej; bardziej adekwatną metodą było porównanie współczynników częstości skorygowanych o czas ekspozycji, dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.*
- badania AKR-501-CL-003 i AKR-501-CL-004 (Bussel 2014)
  - **do badania włączano pacjentów z ITP trwającą  $\geq 3$  miesiące, tj. przetrwała lub przewlekła, brak danych jaki odsetek chorych miał przewlekłą ITP;**
  - *niewielka liczba pacjentów uwzględniona w grupach badanych (do 15 pacjentów) oraz kontrolnej (5 chorych);*
  - *brak danych na temat odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi  $>500 \times 10^9/l$ ;*
  - *nie podano wartości mediany liczby płytek krwi w czasie terapii w grupach badanych i kontrolnej (dane przedstawione jedynie graficznie, na wykresie), co uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń i określenie istotności statystycznej wyników;*
  - *w badaniu nie testowano żadnej formalnej hipotezy (badanie proof-of-concept);*
  - *w fazie przedłużonej wyniki podano łącznie dla różnych schematów dawkowania awatrombopagu.*
- metaanaliza Wojciechowski 2021/ Wilson 2020:

**brak badań dla komparatorów, które w pełni spełniałyby kryteria włączenia - AVA-302 i AVA-305 to jedyne badania, w których rekrutowano pacjentów z chorobą trwającą co najmniej 12 miesięcy, co było zgodne z obecną definicją przewlekłej ITP. Kryteria włączenia dotyczące czasu trwania choroby musiały zostać złagodzone w przypadku badań dla komparatorów, aby umożliwić pośrednie porównanie – pozwoliło to na objęcie analizą badań uwzględniających pacjentów z krótszym czasem trwania choroby, w tym osoby z co najmniej 3-miesięczną potwierdzoną chorobą (FIT1 i 2), a nawet badań, w których nie ograniczono kryteriów włączenia pod względem czasu trwania choroby (Kuter 2008 – pacjenci po splenektomii).**

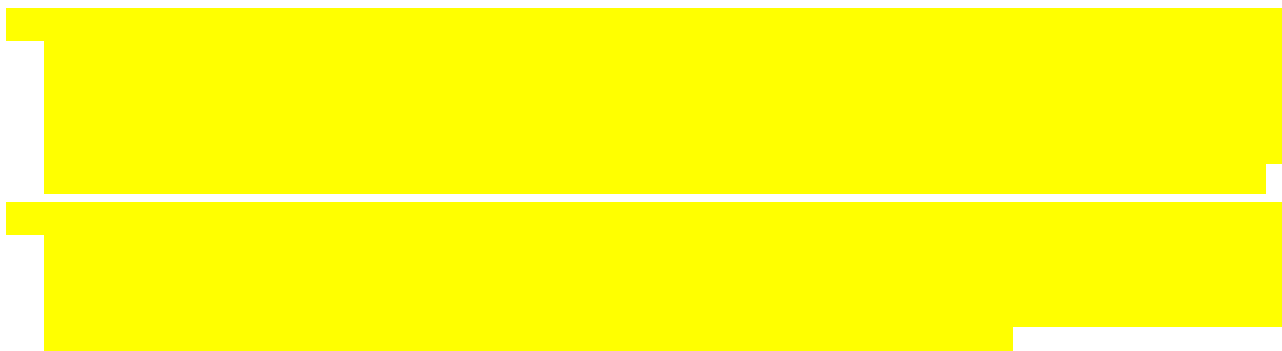
[REDAKCYJNE WYCIĄGI]

  - *niskie liczebności pacjentów w badaniach dla awatrombopagu - awatrombopag oceniano w 2 badaniach RCT (spełniających kryteria włączenia) z udziałem odpowiednio 32 i 11 pacjentów. Dodatkowo tylko AVA-302 przeprowadzono zgodnie z protokołem, podczas gdy AVA-305 zostało przedwcześnie zakończone, co poważnie ograniczyło ilość danych klinicznych dla awatrombopagu. Z tego powodu, analiza ta jest prawdopodobnie niewystarczająca, aby wykazać istotne różnice między terapiami w zakresie wyników klinicznych; porównania są często nieprecyzyjne, a czasami niejednoznaczne ze względu na bardzo szerokie przedziały ufności. Niskie liczebności pacjentów we włączonych badaniach były jednym z powodów, dla których nie można było przeprowadzić porównania leków pod kątem istotnych klinicznie objawów hepatotoksyczności. Mała liczebność próby w badaniu AVA-302*

*i trudności w rekrutacji do badania AVA-305 są prawdopodobnie wynikiem rzadkiego występowania analizowanej choroby, jak również restrykcyjnych kryteriów włączenia dotyczących czasu trwania choroby, a także dostępnością innych opcji terapeutycznych, które zostały zatwierdzone przed rozpoczęciem opisanych badań klinicznych dla awatrombopagu;*

- wysoki odsetek pacjentów, którzy przerywali terapię w grupach leczonych placebo - większość pacjentów przydzielonych do ramienia placebo w badaniach AVA-302 oraz FIT 1 i 2 przerwała przedwcześnie udział w badaniu, co doprowadziło do braku równowagi między grupami. W rezultacie, czas leczenia w grupie placebo uległ znacznemu skróceniu, co z dużym prawdopodobieństwem doprowadziło do niedoszacowania zmian w przypadku zdarzeń takich jak potrzeba zastosowania terapii ratunkowej, częstość krwawień oraz wyników z zakresu bezpieczeństwa w tych grupach. Warto zauważyć, że widocznie wyższa częstość przerywania terapii w nowszych badaniach klinicznych może być związana ze zmienioną praktyką kliniczną i lepszą dostępnością alternatywnych metod leczenia dla pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie. Wszystkie badania dla awatrombopagu, a także badania FIT 1 i 2 przeprowadzono, gdy eltrombopag i romiplostym były już zarejestrowane do leczenia ITP. Z tego powodu, pacjenci z niezadowolającymi wynikami nie musieli kontynuować stosowania placebo, jak to było w poprzednich badaniach przeprowadzonych w czasie, gdy nie było dostępnych lepszych, alternatywnych terapii. Aby uniknąć stronniczości związanej z niezbalansowaną częstością przerywania leczenia, przeprowadzono NMA w oparciu o szacowany współczynnik częstości (IRR), uwzględniając w ten sposób różnice w czasie trwania leczenia w różnych grupach;*
- różnice w definicjach niektórych punktów końcowych w badaniach - uwzględnione badania zostały przeprowadzone zgodnie z różnymi protokołami, miały różne cele i analizowano w nich różne punkty końcowe, co ograniczyło możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej. Dla kilku reprezentatywnych punktów końcowych definicje były na tyle podobne, że możliwe było wykonanie NMA, jednakże pewne rozbieżności w definicjach mogły potencjalnie wpływać na uzyskane wyniki;*
- ocena skuteczności klinicznej przeprowadzona w ramach analizy post-hoc – w niektórych badaniach kluczowe wyniki z zakresu skuteczności były oceniane retrospektywnie na podstawie wyłącznie dostępnych danych (np.: trwała odpowiedź na leczenie w badaniu RAISE);*
- założenia dotyczące szacowania współczynników częstości (IRR) - wskaźniki częstości oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie. Na potrzeby tego oszacowania musiano zatem założyć, że jeden pacjent może mieć tylko jedno zdarzenie, co może nie być prawdą, zwłaszcza w przypadku wyników z zakresu bezpieczeństwa. W związku z tym, analiza ta nie uwzględnia sytuacji, w której jeden pacjent może potencjalnie doświadczyć kilku zdarzeń tego samego rodzaju, dlatego wyniki należy interpretować z należytą ostrożnością. Jednocześnie, z uwagi na to, że przyjęto takie samo podejście dla wszystkich badań, teoretycznie nie powinno ono sprzyjać żadnej z ocenianych interwencji;*
- do NMA włączano badania bez względu na status splenektomii u pacjentów, wyniki dla wszystkich punktów końcowych podano w populacji ogólnej niezależnie od komparatora, co stanowi pewne ograniczenie w przypadku romiplostymu, który stanowi komparator jedynie w populacji pacjentów po nieskutecznej splenektomii.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**



- w badaniu AVA-302 nie wskazano typu i/lub dawkowania równolegle stosowanych terapii wspomagających; przedstawiono informację, iż 46,9% pacjentów w grupie AVA stosowało leczenie dodatkowe w momencie randomizacji, natomiast w trakcie badania 33% z nich miało zredukowaną ilość stosowanych leków wspomagających (względem braku takich pacjentów w grupie placebo, co równocześnie było statystycznie nieistotne  $p=0,1348$ ). Oszacowanie prawdopodobnie jest obciążone małą liczebnością próby (zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w Jurczak 2018).*

w metaanalizie Wojciechowski 2021/ Wilson 2020 zastosowano różne kryteria PICO(s),

- współautorka metaanalizy oraz autorka dokumentu technicznego (Koo Wilson) była akcjonariuszem spółki wnioskodawcy (zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji Wojciechowski 2021) na dzień realizacji publikacji, co może w niesprecyzowany sposób obciążać wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii wywodzące się z metaanalizy.
- Wśród badań charakteryzujących się niższą wiarygodnością wnioskodawca włączył do analizy klinicznej badanie Al-Samkari 2018, będące opisem pojedynczego przypadku. Należy przy tym podkreślić, że opis dotyczy 64-letniej pacjentki z przewlekłą małopłytkowością autoimmunologiczną o charakterze wtórnym do tocznia rumieniowatego układowego, co jest niezgodne z kryteriami zdefiniowanej populacji pacjentów w badaniach włączanych do przeglądu systematycznego, określonej w ramach schematu PICOS jako pacjenci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną o charakterze pierwotnym. W związku z powyższym, publikacja Al-Samkari 2018, uwzględniająca populację odmienną do zdefiniowanej z uwagi na etiologię choroby, nie powinna zostać włączona do analizy klinicznej.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 10 AKL wnioskodawcy, str. 189):

- *Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych*

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy przeprowadzono analizę statystyczną danych pochodzących z badania AVA-305. Europejska Agencja Leków (EMA) w ramach raportu EPAR wskazała, iż dane pochodzące z powyższego badania mogą mieć wyłącznie charakter opisowy a wnioskowanie statystyczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii nie znajduje uzasadnienia (EPAR Doptelet, str. 123). Ewentualne zastosowanie danych pochodzących z badania AVA-305 może mieć charakter uzupełniający względem danych pochodzących z badania AVA-302 (ibidem, str. 125).

W nawiązaniu do powyższego, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wielokrotnie wskazano na „wykazanie” różnic (np. str. 190 AKL) lub iż wyniki „wiążą się z istnieniem lub brakiem istotnej statystycznie różnicy” (np. str. 14, 61 AKL) w porównaniu bezpośrednim między awatrombopagiem a eltrombopagiem. W ramach analizy wskazano także, iż

- W ramach analizy wskazano, iż (str. 15 AKL), jednakże zgodnie z przedstawioną w tabeli 138 (str. 344 AKL) jako klinicznie istotne krwawienia wskazano nasilenie krwawienia stopnia 2 lub większe. Podobną klasyfikację przedstawiono w innych publikacjach włączonych do analizy (np. Wojciechowski 2021, Birocchi 2021). W literaturze problem stopniowania krwawień oraz ich istotności był poruszany wielokrotnie (Barrle 2020, Heddle 2003, Webert 2012). Różnorodność definicji (zarówno krwawienia jak i klasyfikacji istotności) oraz subiektywności oceny przeprowadzonej przez badaczy w trakcie pozyskiwania danych klinicznych wpływa negatywnie na wiarygodność syntezy danych dotyczących punktów końcowych związanych z wystąpieniem krwawień.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszej analizy przedstawiono, zweryfikowane przez analityków Agencji, wyniki badań w populacji najbardziej zgodnej z ocenianym wskazaniem: porównania bezpośredniego – awatrombopagu (AVA) vs placebo (PLC) (AVA-302, Jurczak 2018) oraz porównania pośredniego – przeglądu systematycznego z metaanalizą - porównania awatrombopagu z innymi substancjami stosowanymi w leczeniu przewlekłej ITP. (Wojciechowski 2021/Wilson 2020).

Dodatkowo, w związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale 4.1.4 niniejszej AWA przedstawiono zestawienie wyników z zakończonego przedterminowo badania AVA-305 porównującego stosowanie awatrombopagu z aktywnym komparatorem (eltrombopagiem, ELT), które stanowi informację uzupełniającą dane pochodzące z badań dot. awatrombopagu

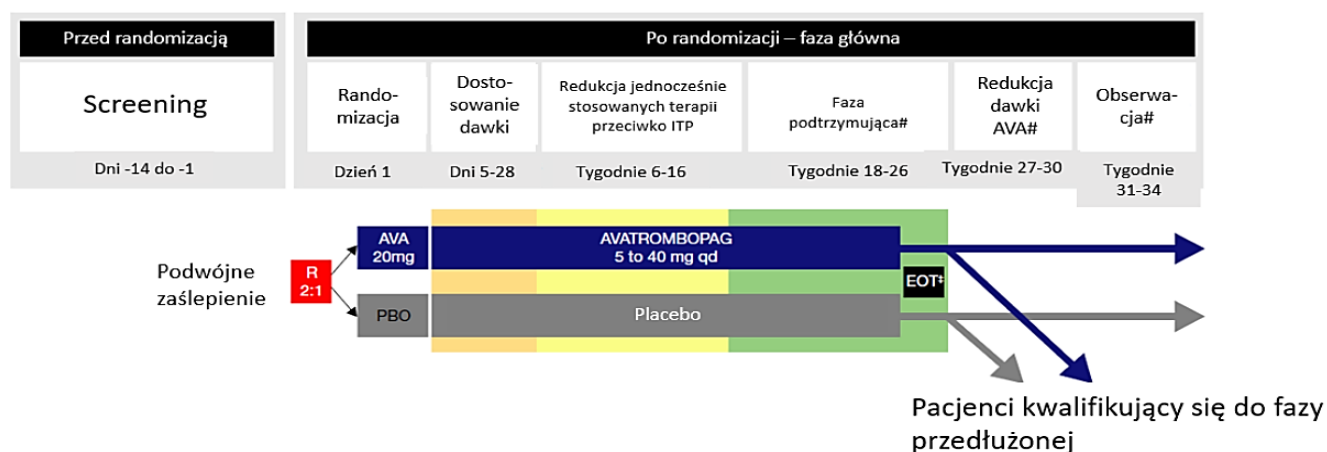
Wyniki pozostałych publikacji włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w tym publikacji niższej wiarygodności, przedstawiono w rozdziałach 5 i 6 AKL wnioskodawcy.

#### Porównanie bezpośrednie

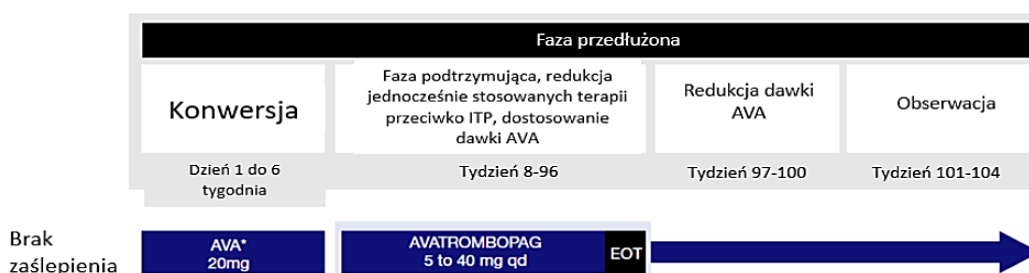
##### AVA vs PLC na podstawie badania AVA-302

Celem badania AVA-302 (Jurczak 2018) było porównanie efektywności awatrombopagu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (trwającą  $\geq 12$  miesięcy), wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią przeciw ITP. Pacjenci podczas wizyty na zakończenie leczenia w fazie głównej (wizyta 22) mogli przejść do fazy przedłużonej i otrzymywać terapię AVA w sposób niezaślepiony. Pacjenci, którzy nie przeszli do fazy przedłużonej mieli zredukowaną dawkę AVA oraz byli poddani obserwacji. Pacjenci, u których doszło do przerwania terapii przedwcześnie a spełniali kryterium braku skuteczności leczenia (grupa placebo) mogli przejść bezpośrednio do fazy przedłużonej. Schemat przebiegu badania przedstawiono poniżej.

#### (A) Faza główna - randomizowana



#### (B) Faza przedłużona



**Rysunek 1. Schemat przebiegu badania AVA-302. (AKL wnioskodawcy, str. 79)**

AVA - awatrombopag, PBO - placebo, EOT - moment zakończenia leczenia, ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna, R - randomizacja, qd - raz dziennie



## Ocena skuteczności

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dotyczących skuteczności stosowania awatrombopagu względem placebo w ocenianej grupie pacjentów dla fazy RCT.

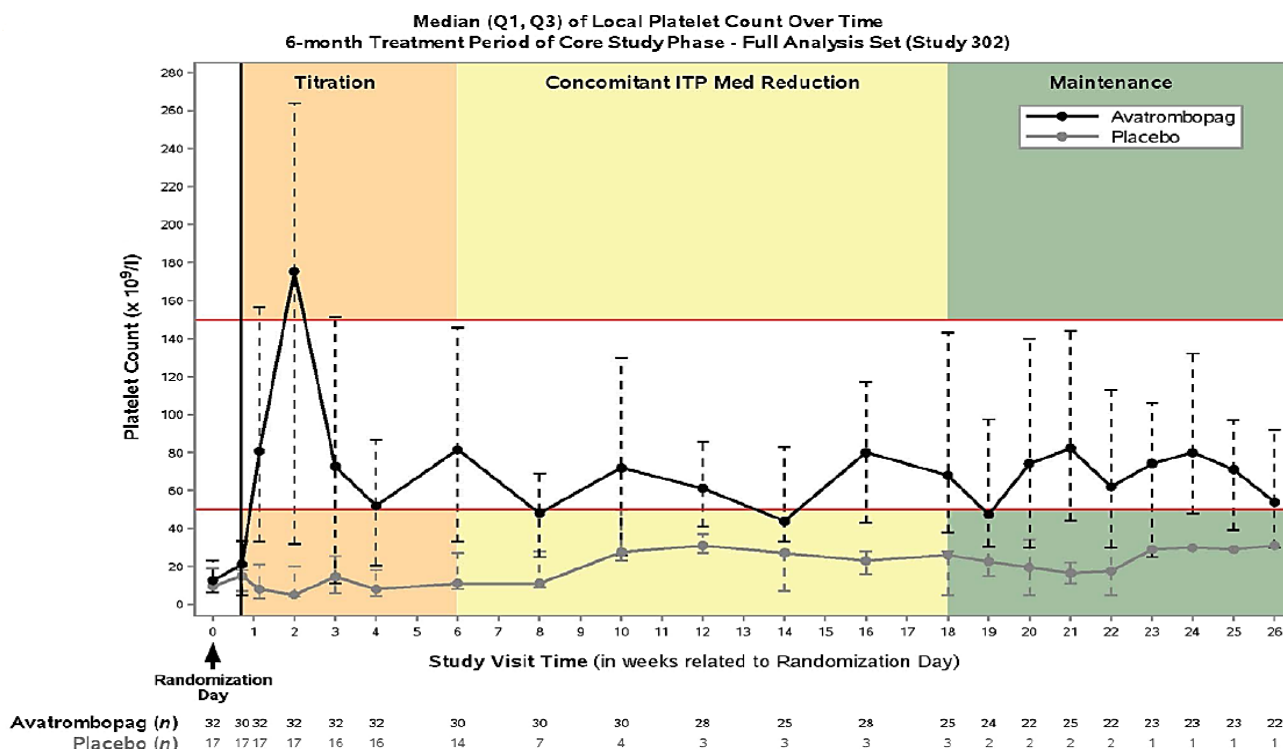
Zgodnie z przytoczonymi wynikami, wykazano istotną różnicę w zakresie skuteczności awatrombopagu w porównaniu z placebo w zakresie skumulowanej liczby tygodni z utrzymującą się odpowiedzią płytkową, współczynnikiem odpowiedzi płytkowej - ogólnej, całkowitej oraz trwałej. Nie stwierdzono różnic w zakresie odsetka pacjentów, u których można było zredukować ilość równolegle stosowanych leków, u których wystąpiło jakiegokolwiek krwawienie i odsetka pacjentów wymagających terapii ratunkowej.

**Tabela 17. Zestawienie wyników dla punktów końcowych dotyczących skuteczności awatrombopagu w porównaniu z placebo (na podstawie AKL wnioskodawcy).**

Punkt końcowy (PK)	Typ PK	Awatrombopag (N=32)	Placebo (N=17)	Współczynnik MD/ OR*/ RR (95%CI)
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, średnia (SD), mediana [zakres]	główny	Średnia: 12,0 (8,75) Mediana: 12,4 [0;25]	Średnia: 0,1 (0,49) Mediana: 0 [0;2]	MD = 11,9 (7,72; 16,08)
Wskaźnik odpowiedzi płytkowej ogółem w 8. dniu terapii, n (%)	drugorzędowy	21 (65,6%)	0 (0%)	OR* = 13,8 (4,26; 44,77)
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi płytkowej zgodnie z IWG, n (%)	drugorzędowy	18 (56,3%)	0 (0%)	OR* = 10,71 (3,20; 35,82)
Wskaźnik całkowitej odpowiedzi płytkowej zgodnie z IWG, n (%)	drugorzędowy	9 (28,1%)	0 (0%)	OR* = 6,28 (1,40; 28,25)
Wskaźnik trwałej odpowiedzi płytkowej, n (%)	dodatkowy	11 (34,4%)	0 (0%)	OR* = 6,92 (1,71; 27,93)
Odsetek pacjentów, u których zredukowano stosowane równolegle leki na ITP, n/N (%)	drugorzędowy	5/15 (33,3%)	0/7 (0%)	OR* = 6,12 (0,76; 49,57)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek krwawienie n (%)	dodatkowy	14 (43,8%)	9 (52,9%)	RR = 0,83 (0,47; 1,56)
odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej, n (%)	dodatkowy	7 (21,9%)	2 (11,8%)	RR = 1,86 (0,51; 7,47)
* obliczony metodą Peto				
Skróty: MD – różnica średnich, OR – iloraz szans, RR – ryzyko względne, 95%CI – 95% przedział ufności				

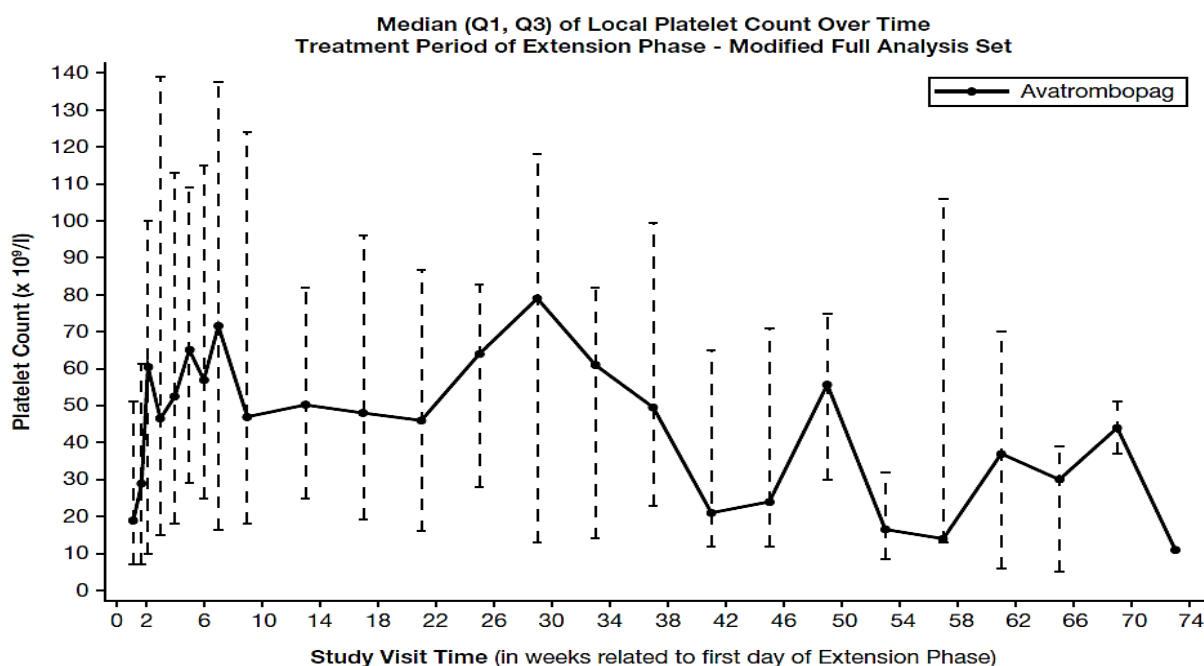
W ramach oceny punktów końcowych dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń (dla oceny współczynnika RR) należy uwzględnić 2,6 krotnie dłuższą średnią ekspozycję na leczenie awatrombopagiem względem placebo (odpowiednio 22,8 tygodni vs 8,9 tygodni). Różnice te spowodowane są istotnym statystycznie częstszym przerwaniem badania z powodu braku skuteczności w ramieniu stosującym placebo vs stosujący awatrombopag (RR = 4,03 [95%CI:2,05; 7,94] – obliczenia własne Agencji)

Poniżej przedstawiono wykres mediany (wraz z rozkładem międzykwartylowym [IQR]) liczby płytek krwi obserwowanej u pacjentów stosujących oceniane substancje w trakcie fazy głównej badania AVA-302. Zgodnie z przedstawionymi danymi, mediana liczby płytek krwi mierzona od 8 dnia leczenia (pierwszej wizyty kontrolnej) w grupie stosującej awatrombopag wyniosła  $80,5 \times 10^9/l$ , natomiast w grupie placebo -  $8 \times 10^9/l$ .



**Rysunek 2. Mediana (IQR) liczby płytek w horyzoncie fazy głównej badania z podziałem na etapy leczenia (dostosowanie dawki, redukcja równoległe stosowanych leków oraz faza podtrzymująca) (Jurczak 2018)**

W przypadku części przedłużonej badania (N=39) stwierdzono, iż odpowiedź płytkowa (tj liczba płytek >30x10<sup>9</sup>/l) utrzymywała się do ok. 36 tygodnia obserwacji, co przedstawiono na rycinie poniżej.



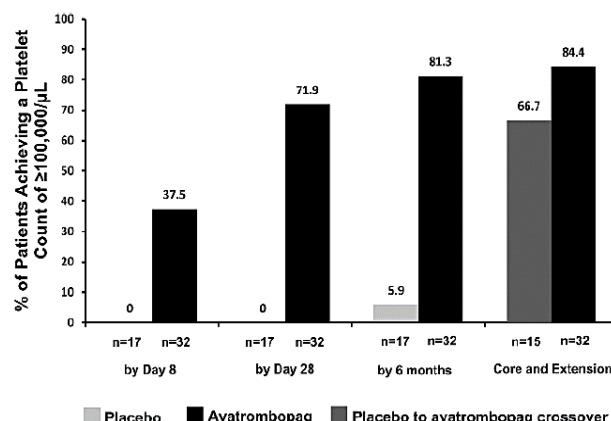
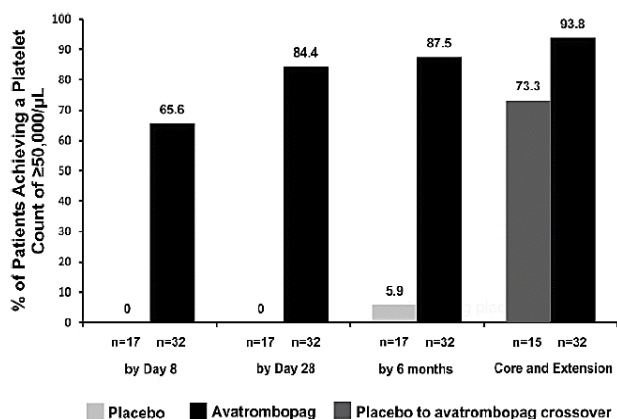
**Rysunek 3. Mediana (IQR) liczby płytek w horyzoncie fazy przedłużonej badania AVA-302 (Jurczak 2018)**

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie post-hoc (publikacja Al.-Samkari 2021), w której przedstawiono dodatkowe oceny w zakresie alternatywnych definicji punktów końcowych stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie odpowiedzi płytkowej w trakcie fazy głównej badania po 4 tygodniach i po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii. Stwierdzono również istotne różnice w zakresie całkowitej odpowiedzi płytkowej w tożsamych momentach przeprowadzenia oceny. Szczegółowe wyniki przedstawiono tabelarycznie i na rycinie.

**Tabela 18. Zestawienie wyników dla punktów końcowych dotyczących skuteczności awatrombopagu w porównaniu z placebo (na podstawie AKL wnioskodawcy oraz AI.-Samkari 2021).**

Wyszczególnienie	Awatrombopag (N=32)	Placebo (N=17)	Współczynnik MD/ OR*/ RB (95%CI)
Skumulowana liczba tygodni z klinicznie istotną odpowiedzią płytkową**, mediana	21,1	0	-
Liczba tygodni z klinicznie istotną ciągłą odpowiedzią płytkową**, mediana	11,1	0	-
Liczba tygodni z ciągłą odpowiedzią płytkową, średnia (SD)***	6,5 (6,2)	0,1 (0,49)	MD = 6,4 (3,43; 9,37)
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową w 8. dniu terapii, n (%)	12 (37,5%)	0 (0%)	OR* = 7,29 (1,88; 28,23)
Pacjenci z odpowiedzią płytkową po 4 tygodniach terapii, n (%)	27 (84,4%)	0 (0%)	OR* = 28,24 (8,76; 91,05)
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową po 4 tygodniach terapii, n (%)	23 (71,9%)	0 (0%)	OR* = 16,89 (5,26; 54,24)
Pacjenci z odpowiedzią płytkową w 6. miesiącu terapii, n (%)	28 (87,5%)	1 (5,9%)	RB = 14,88 (3,22; 83,91)
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową w 6. miesiącu terapii, n (%)	26 (81,3%)	1 (5,9%)	RB = 13,81 (2,97; 78,06)
Wskaźnik trwałej odpowiedzi płytkowej#, n/N (%)	16/25 (64%)	0/2 (0%)	OR* - 12,84 (0,72; 227,96)
Pacjenci, u których zredukowano dawkę kortykosteroidów, n/N (%)###	1/14 (7,1%)	0/7 (0%)	OR* = 4,48 (0,07; 286,49)
Pacjenci, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów, n/N (%)###	6/14 (42,9%)	0/7 (0%)	OR* = 7,39 (1,04; 52,46)##

\* obliczone metodą Peto  
\*\* zdefiniowaną jako liczba płytek krwi  $>30 \times 10^9/l$  bez konieczności stosowania terapii ratunkowej  
\*\*\* liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , dane za Maitland 2020  
# ocenione dla ostatnich 8 tygodni trwania badania głównego, którzy nie wymagali terapii ratunkowej w całym horyzoncie badania  
## w analizie wnioskodawcy (str. 96) przytoczono niewłaściwe wartości (tj. Peto OR = 14,26 (2,45; 82,97)  
### pacjenci zrandomizowani do grupy stosującej awatrombopag. Spośród 7 pacjentów stosujących placebo, którzy przeszli do ramienia awatrombopagu w ramach fazy przedłużonej, 2 miało zredukowaną dawkę a 3 zaprzestało stosowania kortykosteroidów. Łącznie 7/14 (50%) pacjentów stosujących awatrombopag miało zmieniony schemat dawkowania kortykosteroidów w fazie głównej badania (Peto OR = 8,52 [95%CI: 1,3; 55,76], p=0,025) – obliczenia własne Agencji  
Skróty: MD – różnica średnich, OR – iloraz szans, RB – korzyść względna (ang. *benefit risk*, miara tożsama z ryzykiem względnym o pozytywnym wnioskowaniu) 95%CI – 95% przedział ufności



a) Proportion of Patients in Core and Extension Study Portions With Platelet Counts  $\geq 50,000/\mu L$

b) Proportion of Patients in Core and Extension Study Portions With Platelet Counts  $\geq 100,000/\mu L$

**Rysunek 4. Współczynnik liczby pacjentów z odpowiedzią ogółem (a) oraz całkowitą odpowiedzią (b) na leczenie w fazie głównej (Core) i przedłużonej (Extension) badania (AI.-Samkari 2021)**

### Zestawienie wyników

#### AVA vs ELT na podstawie badania AVA-305

Celem badania AVA-305 (SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT E5501-G000-305, CSR AVA-305, #NCT01433978) było porównanie efektywności awatrombopagu z eltrombopagiem (oba w skojarzeniu z terapią wspomagającą [SoC, ang. *standard of care*]) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną

małopłytkowością immunologiczną (trwającą  $\geq 12$  miesięcy), wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią przeciw ITP. Faza randomizowana składała się z kilku etapów:

W analizie podczas fazy głównej (AVA vs ELT) pierwotnym głównym punktem końcowym było porównanie efektywności awatrombopagu z eltrombopagiem w leczeniu osób dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną trwającą co najmniej 12 miesięcy mierzoną poprzez trwałą odpowiedź płytkową (nie zdefiniowaną w CSR, na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz w Wojciechowski 2021 wskazano, iż była to odpowiedź płytkowa na leczenie obserwowana przez co najmniej 6 z 8 ostatnich tygodni w ciągu 6-miesięcznego okresu terapii). W związku z przedwczesnym zakończeniem badania i brakiem oceny tak zdefiniowanego PK przedstawiono:

- zmianę liczby płytek krwi wraz z oceną odchylenia od wartości początkowych dla porównywanych technologii (na podstawie CSR oraz danych ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).
- skumulowaną liczbę tygodni z odpowiedzią płytkową (tj. liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , zgodnie z informacją z abstraktu Tarantino 2020)
- odsetek pacjentów, który przerwał leczenie z powodu niezadowolającego efektu terapeutycznego (nie zdefiniowano pojęcia);
- odsetek pacjentów z krwawieniami różnego stopnia.

Wymienione punkty końcowe, zgodnie z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale 4.1.4 niniejszego opracowania, przedstawiono w formie zestawienia bez statystycznej oceny różnic.

#### **Ocena skuteczności**

W poniższej tabeli oraz na rycinie przedstawiono zmianę liczby płytek krwi względem wartości bazowej w czasie od momentu randomizacji pacjentów do zakończenia badania. W związku z niewielką grupą pacjentów (AVA N=2, ELT N=1) po 16 tyg. i brakiem możliwości przeprowadzenia porównań danych dot. późniejszych obserwacji nie uwzględniono w tabeli.



**Tabela 19. Zestawienie średniej zmiany liczby płytek krwi u pacjentów stosujących awatrombopag i eltrombopag. N – liczba pacjentów poddanych ocenie w danym punkcie analizy (AKL wnioskodawcy)**

Średnia (SD) zmiana liczby płytek krwi po:	Awatrombopag	Eltrombopag	Różnica średnich (95%CI)
• 5 dniach	12,85 (16,054) N=10	8,60 (17,312) N=10	4,25 [-10,38; 18,88]
• 8 dniach	47,00 (59,690) N=11	32,50 (44,519) N=11	14,5 [-29,50; 58,50]
• 2 tygodniach	171,71 (201,736) N=12	73,41 (79,885) N=11	98,3 [-29,38; 225,98]
• 3 tygodniach	114,21 (117,172) N=12	67,20 (95,536) N=10	47,01 [-43,60; 137,62]
• 4 tygodniach	108,79 (217,036) N=12	28,72 (38,437) N=9	80,07 [-64,27; 224,41]
• 6 tygodniach	150,68 (134,902) N=11	57,21 (57,718) N=7	93,47 [-13,00; 199,94]
• 8 tygodniach	121,31 (149,040) N=8	67,25 (46,055) N=4	54,06 [-98,63; 206,76]
• 10 tygodniach	126,25 (90,602) N=6	92,67 (34,649) N=4	33,58 [-75,60; 142,76]
• 12 tygodniach	185,10 (115,841) N=5	87,33 (72,616) N=3	97,77 [-50,32; 245,86]
• 14 tygodniach	159,38 (116,746) N=4	104,33 (77,114) N=3	55,05 [-98,75; 208,85]
• 16 tygodniach	123,88 (124,474) N=4	47,75 (2,475) N=2	76,13 [-106,86; 259,12]

**Rysunek 5.** (AKL wnioskodawcy)

### Rysunek 6. [REDAKTOWANE] (AKL wnioskodawcy)

W przypadku oceny skumulowanej liczby tygodni trwania odpowiedzi płytkowej wskazano, iż średni (odchylenie standardowe) czas trwania wyniósł 5,4 (4,4) tyg. oraz 4,3 (6,3) tyg. odpowiednio w grupie stosującej awatrombopag i eltrombopag. Mediana skumulowanej liczby tygodni trwania odpowiedzi płytkowej w przypadku leczenia AVA wyniosła 5,1 tyg., natomiast w grupie ELT – 0 tyg.

W zakresie oceny odsetka pacjentów, którzy przerwali udział w fazie głównej badania z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego wskazano, iż w grupie stosującej awatrombopag jeden pacjent (8,3%) zrezygnował z leczenia, natomiast w grupie stosującej eltrombopag takich pacjentów było 5 (45,5%). W obliczeniach wnioskodawcy wskazano na istotną różnicę w zakresie ocenianego punktu końcowego (RR=0,18 [95%CI: 0,03; 0,96],  $p < 0,05$  [str. 64 AKL]), jednakże w ramach obliczeń własnych Agencji z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela różnice nie były istotne (RR = 0,18 [95%CI: 0,03; 1,33],  $p = 0,094$ ).

W trakcie fazy przedłużonej jeden (16,7%) pacjent przerwał leczenie z powodu niezadowalającej odpowiedzi terapeutycznej.

W ciągu trwania fazy randomizowanej zgłoszono łącznie 9 przypadków krwawienia w grupie leczonej eltrombopagiem oraz 6 przypadków w grupie awatrombopagu. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Zestawienie liczby pacjentów i intensywności krwawień\* zgodnie ze skalą WHO, które wystąpiły w fazie RCT badania AVA-305 (AKL wnioskodawcy, CSR AVA-305)**

Wyszczególnienie	Awatrombopag (N=13)*	Eltrombopag (N=11)	RR (95%CI)**
Pacjenci z krwawieniem o jakimkolwiek stopniu w skali WHO, n (%) w tym:	6 (46,2%)	9 (81,8%)	0,56 (0,29; 1,08)
• z krwawieniem stopnia 1, n (%)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
• z krwawieniem stopnia 2, n (%)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
• z krwawieniem stopnia 3, n (%)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
• z krwawieniem stopnia 4, n (%)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
* w przypadku wystąpienia u 1 pacjenta odnotowano krwawienie najwyższego stopnia			
** Jest to jedyny punkt końcowy, dla którego przeprowadzono analizę na pełnym zbiorze pacjentów zrandomizowanych (tj. zgodnie z definicją ITT). Jeden z pacjentów w grupie stosującej awatrombopag został włączony do badania omyłkowo, jednak nie otrzymał leczenia. Nie jest znane, czy włączenie pacjenta do analizy miało wpływ na przedstawione zestawienie (przypis analityków Agencji)			
*** obliczenia własne Agencji, stwierdzono różnice względem oszacowań wnioskodawcy, jednakże nie miały wpływu na wnioskowanie. Podobnie, ewentualne numeryczne wykluczenie 1 pacjenta z grupy AVA (w celu zrównania do populacji <i>safety set</i> nie miałyby wpływu na ewentualne wnioskowanie dot. współczynnika			
RR – ryzyko względne, 95%CI – 95% przedział ufności			

## Porównanie pośrednie

### AVA vs ELT oraz AVA vs ROM na podstawie metaanalizy sieciowej Wojciechowski 2021/Wilson 2020

W związku z brakiem odnalezienia badań dotyczących bezpośredniego porównania awatrombopagu i romiplostymu (ROM), a także w celu dodatkowego określenia skuteczności awatrombopagu (AVA) względem eltrombopagu (ELT) do analizy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą (Wojciechowski 2021) wraz z dokumentem technicznym uzupełniającym dane przedstawione w publikacji (Wilson 2020).

Ze względu na zbieżność wyników analizowanych dokumentów poniżej przedstawiono głównie dane pochodzące z opublikowanego w domenie publicznej przeglądu (Wojciechowski 2021). Pozostałe informacje przedstawiono w rozdziale 5.3 Wnioskodawcy.

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową, Wilson 2020 / Wojciechowski 2021 było porównanie skuteczności awatrombopagu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu przewlekłej ITP, odpornej na inne metody leczenia (głównie glikokortykosteroidy), u dorosłych pacjentów.

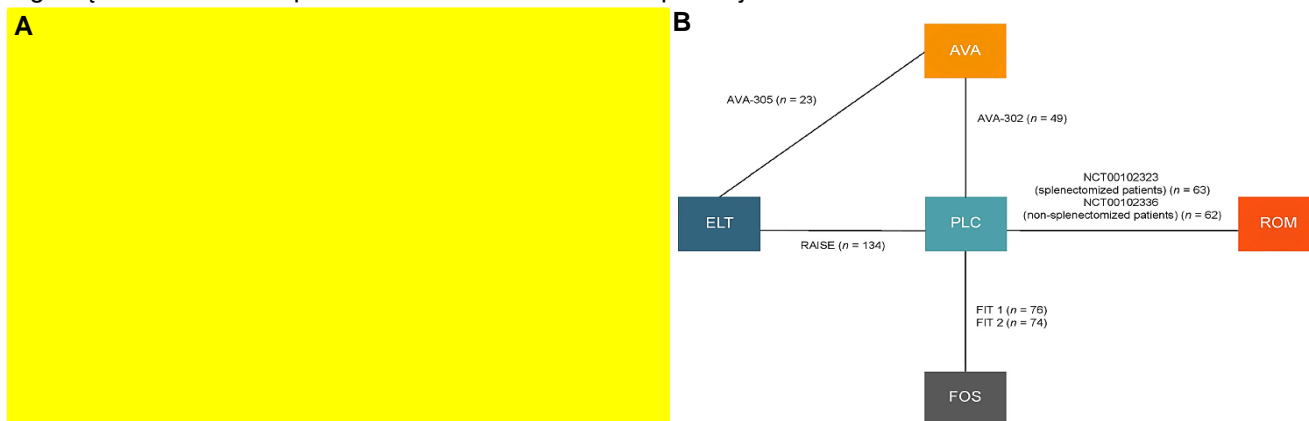
Zgodnie z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale 4.1.4 niniejszej AWA, do badań dot. fostamatynibu (Bussel 2018) kwalifikowano pacjentów z ITP trwającą co najmniej 3 miesiące, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów czas trwania ITP wynosił co najmniej 6 miesięcy.

W związku z powyższymi wynikami przeprowadzonej metaanalizy należy analizować z zastrzeżeniem, iż oceniana populacja mogła być szersza niż wnioskowana, tj. pacjenci z ITP trwającą co najmniej 12 miesięcy.

W wyniku wyszukiwania do analizy w przeglądzie Wojciechowski 2021 włączono 7 badań:

- dla awatrombopagu: AVA-302 i AVA-305;
- dla eltrombopagu: RAISE (Cheng 2011)
- dla romiplostymu: Kuter 2008 (pacjenci ze splenektomią oraz splenektomii)
- dla fostamatynibu: FIT 1 i FIT 2 (Bussel 2018),

Ogólną sieć metaanaliz przedstawiono na schematach poniżej



**Rysunek 7. Struktura sieci metaanalizy przedstawiona w: A) dokumencie technicznym; B) przeglądzie systematycznym (Wilson 2020, Wojciechowski 2021)**

Wybrane punkty dot. charakterystyki pacjentów włączonych do metaanalizy (na podstawie AKL wnioskodawcy)

[Redacted text]

### Ocena skuteczności

Poniżej przedstawiono ocenę dla porównań awatrombopagu z przyjętymi w analizie komparatorami, tj. eltrombopagiem i romiplostymem, a także z placebo. Pozostałe porównania (z fostamatynibem) pominięto. **W analizach skuteczności badanie AVA-305 zostało uwzględnione tylko w ocenie krwawień. Zastosowano model z efektami stałymi.**

#### Trwała odpowiedź płytkowa

Punkt końcowy oceniono na podstawie 6 badań (łącznie 458 pacjentów), zgodnie ze zbliżonymi definicjami, tj. utrzymującą się co najmniej 6 z 8 tyg (4 z 6 dla fostamatynibu) liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , w czasie ostatnich 8 (11 dla fostamatynibu) tygodni z 24-26 tyg. okresu badania. W przypadku AVA, ELT i ROM wskazano dodatkowo na brak konieczności stosowania terapii ratunkowej.

Wyniki dla ocenianych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku 8 w części A.

**Tabela 21. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem poszczególnych interwencji dla PK - trwała odpowiedź płytkowa. (Wojciechowski 2021)**

Awatrombopag w porównaniu z	OR (95%CrI)
• placebo	102,80 (3,87; NE)
• eltrombopag	7,06 (0,21; NE)
• romiplostym	2,16 (0,03; NE)
Skróty: OR – iloraz szans, CrI – przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i> ), NE – nie szacowano,	

Zgodnie z rankingiem SUCRA, prawdopodobieństwo że terapia jest najskuteczniejsza w zakresie ocenianego punktu końcowego wyniosła 82%, 77%, 48% i 0% odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo.

#### Możliwość redukcji dawek równolegle stosowanych terapii

Punkt końcowy oceniono na podstawie 4 badań (łącznie 155 pacjentów) – AVA-302, RAISE, Kuter 2008. Definicje dla ocenianego punktu końcowego były zróżnicowane,

Szczegółowe porównanie oraz diagram sieci przedstawiono w AKL wnioskodawcy str. 145-146.

Wyniki dla ocenianych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku 8 w części B.

**Tabela 22. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem poszczególnych interwencji dla PK – możliwość redukcji dawek terapii stosowanych równolegle. (Wojciechowski 2021)**

Awatrombopag w porównaniu z	OR (95%CrI)
• placebo	48,75 (1,34; NE)
• eltrombopag	16,08 (0,37; NE)
• romiplostym	3,71 (0,06; NE)
Skróty: OR – iloraz szans, CrI – przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i> ), NE – nie szacowano,	

Zgodnie z rankingiem SUCRA, prawdopodobieństwo że terapia jest najskuteczniejsza w zakresie ocenianego punktu końcowego wyniosła 86%, 75%, 38% i 1% odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo.

#### Konieczność stosowania terapii ratunkowej

Punkt końcowy oceniono na podstawie 6 badań (łącznie 521 pacjentów). Definicje dla ocenianego punktu końcowego były zróżnicowane, w szczególności jako terapię ratunkową traktowano dodanie nowego lub zwiększenie dawki stosowanych wyjściowo terapii równoległych, w części badań transfuzja płytek krwi. Szczegółowe porównanie oraz diagram sieci przedstawiono w AKL wnioskodawcy str. 142.

Wyniki dla ocenianych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku 8 w części C.

**Tabela 23. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem poszczególnych interwencji dla PK – konieczność stosowania terapii ratunkowej. (Wojciechowski 2021)**

Awatrombopag w porównaniu z	IRR (95%CrI)
• placebo	0,73 (0,15; 3,52)
• eltrombopag	1,61 (0,30; 8,57)
• romiplostym	2,10 (0,39; 11,43)
Skróty: IRR – współczynnik częstości występowania (ang. <i>incidence rate ratio</i> ), CrI – przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i> )	

Zgodnie z rankingiem SUCRA, prawdopodobieństwo że terapia jest najskuteczniejsza w zakresie ocenianego punktu końcowego wyniosła 34%, 79%, 59% i 8 % odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo.

#### Krwawienia

Punkty końcowe oceniono na podstawie 7 badań (545 pacjentów). Definicje różniły się między badaniami (wg skali WHO, zgodnie z Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) National Cancer Institute (NCI); w badaniach Kuter 2008 nie wskazano skali wprost – przyjęto iż analogicznie do CTCAE, w badaniach FIT 1 i FIT 2 nie stosowano konkretnej definicji, przez co autorzy przeglądu postanowili o zrównoważeniu krwawień do skali WHO, wskazując iż krwawienia stopnia 2-4 w skali WHO są równoważne:

- krwawienia stopnia 2-5 z referencji Kuter 2008,
- umiarkowanie ciężkim krwawieniom w badaniach FIT 1 i FIT 2

Szczegółowe informacje oraz diagram sieci dla porównań przedstawiono w AKL wnioskodawcy str. 148-149.

Wyniki dla ocenianych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej oraz na rysunku 8 w części D oraz E.

**Tabela 24. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem poszczególnych interwencji dla PK – krwawienia ogółem oraz krwawienia stopnia 2-4 w skali WHO. (Wojciechowski 2021)**

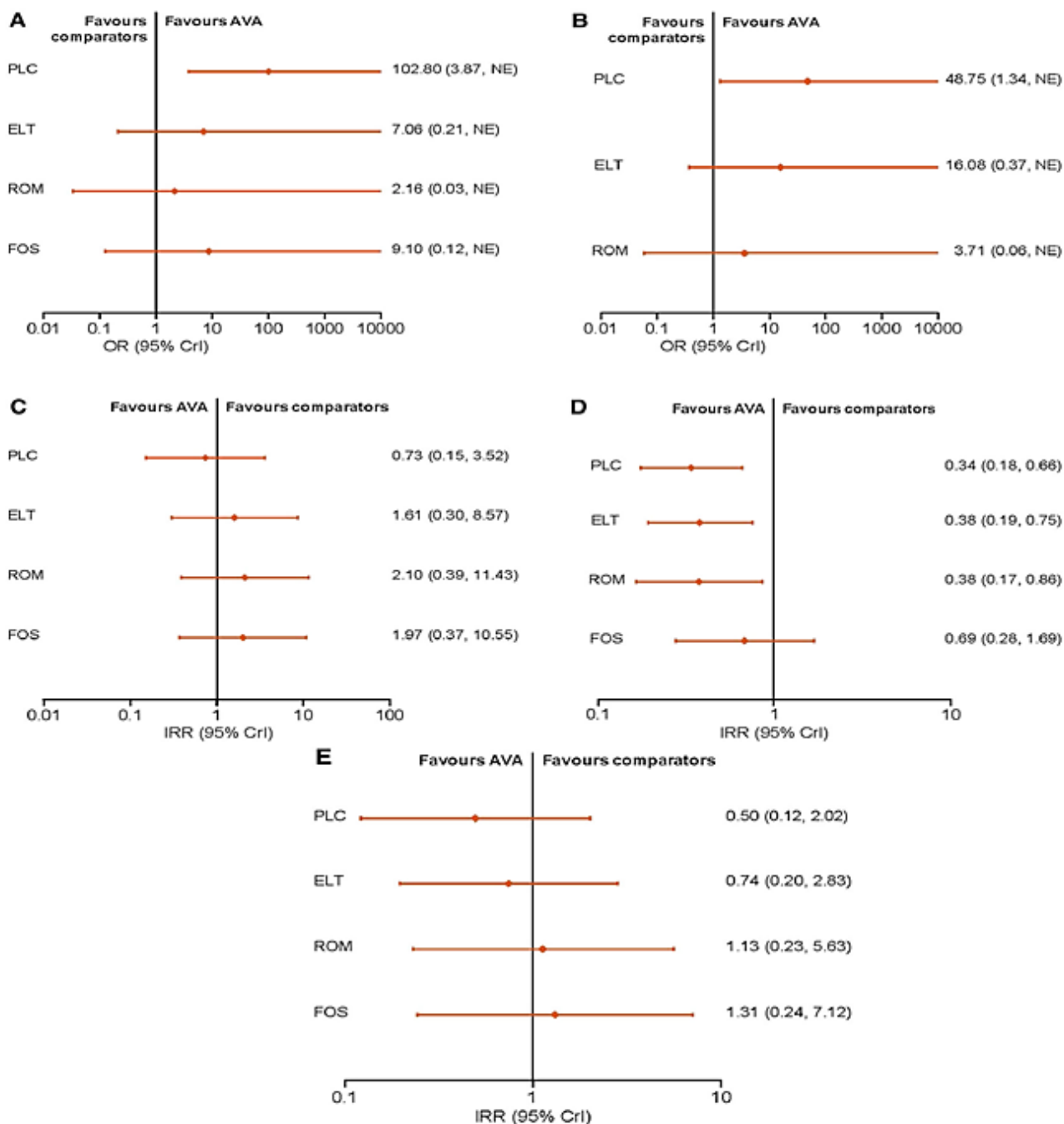
Awatrombopag w porównaniu z	IRR (95%CrI)
<b>Krwawienia ogółem</b>	
• placebo	<b>0,34 (0,18; 0,66)</b>
• eltrombopag	<b>0,38 (0,19; 0,75)</b>
• romiplostym	<b>0,38 (0,17; 0,86)</b>
<b>Krwawienia stopnia 2-4 w skali WHO</b>	
• placebo	0,50 (0,12; 2,02)
• eltrombopag	0,74 (0,20; 2,83)
• romiplostym	1,13 (0,23; 5,63)
Skróty: IRR – współczynnik częstości występowania (ang. <i>incidence rate ratio</i> ), CrI – przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i> )	

Zgodnie z rankingiem SUCRA, prawdopodobieństwo że terapia jest najskuteczniejsza w zakresie wystąpienia krwawień jakiegokolwiek stopnia wyniosła 99%, 31%, 33%, 15% odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo.

Prawdopodobieństwo, że terapia jest najskuteczniejsza w zakresie wystąpienia krwawień stopnia 2-4 w skali WHO wyniosła 40%, 69%, 40% i 6% odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo.

(AKL wnioskodawcy str. 332).





Rysunek 8. Wykresy ocenianych w metaanalizie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia dla: A) trwałej odpowiedzi płytkowej, B) możliwości redukcji dawek równolegle stosowanych terapii przeciw ITP, C) konieczność stosowania terapii ratunkowej, D) krwawienia ogółem, E) krwawienia stopnia 2-4 w skali WHO.

(Wojciechowski 2021)

Skróty: OR – iloraz szans, IRR – współczynnik częstości wystąpienia, AVA – awatrombopag, PLC – placebo, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostim, FOS - fostamatinib

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono, zweryfikowane przez analityków Agencji, najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Doptelet (awatrombopag) w porównaniu z przyjętymi komparatorami przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badania AVA-302, AVA-305 oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą Wojciechowski 2021/ Wilson 2020. Szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w rozdziale 5 oraz 14 AKL wnioskodawcy

#### **Porównanie bezpośrednie**

##### AVA vs PLC na podstawie badania AVA-302

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu (N=32) w porównaniu z placebo (N=17) trakcie fazy RCT oraz w fazie przedłużonej dla awatrombopagu (N=47). Jako TEAE wskazano zdarzenie niepożądane, do którego doszło od momentu rozpoczęcia leczenia do 30 dni od ostatniej dawki. W przypadku wielokrotnego wystąpienia jednego typu zdarzenia u pacjenta, stan liczono pojedynczo. Różnice statystycznie istotne (dla fazy RCT) oznaczono pogrubieniem.

**Tabela 25. Zestawienie wyników dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia. (AKL wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Awatrombopag (N=32)	Placebo N=17)	RR/ OR* (95%CI)**	NNH (95%CI)**	Faza przedłużona AVA (N=47)
TEAE ogółem, n (%)	31 (96,9%)	10 (58,8%)	RR=1,65 (1,1; 2,46)	3 (2; 6)	45 (95,7%)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem <sup>#</sup> , n (%)	20 (62,5%)	3 (17,6%)	RR=3,54 (1,23; 10,24)	3 (2; 6)	31 (66,0%)
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, n (%)	6 (18,8%)	0 (0%)	OR*=5,53 (0,94; 32,63)		14 (29,8%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem, n (%)	9 (28,1%)	1 (5,9%)	RR=4,78 (0,66; 34,65)	-	15 (31,9%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	0 (0%)
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku, n (%)	5 (15,6%)	0 (0%)	OR*=5,31 (0,78; 36,37)	-	11 (23,4%)
TEAE prowadzące do utraty z badania, n (%)	3 (9,4%)	0 (0%)	OR*=4,94 (0,44; 56,05)	-	6 (12,8%)
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, n (%)	1 (3,1%)	0 (0%)	OR*=4,62 (0,08; 283,97)	-	3 (6,4%)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku, n (%)	1 (3,1%)	0 (0%)	OR*=4,62 (0,08; 283,97)	-	2 (4,3%)
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku, n (%) (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	0 (0%)
* obliczony metodą Peto					
** obliczenia własne Agencji, stwierdzono różnice względem oszacowań wnioskodawcy, jednakże nie miały wpływu na wnioskowanie					
<sup>#</sup> TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.					

Szczegółowe zestawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu AVA-302. (AKL wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Awatrombopag (N=32)	Placebo N=17)	RR/ OR* (95%CI)***
<b>TEAE</b>			
Ból głowy, n (%)	12 (37,5%)	2 (11,8%)	RR=3,19 (0,8; 12,63)
Siniaki**, n (%)	10 (31,3%)	4 (23,5%)	RR=1,33 (0,49; 3,61)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	6 (18,8%)	1 (5,9%)	RR=3,19 (0,42; 24,36)
Ból stawów, n (%)	4 (12,5%)	0 (0%)	OR*=5,12 (0,61; 42,93)
Krwawienia z nosa, n (%)	4 (12,5%)	3 (17,6%)	RR=0,71 (0,18; 2,81)
Zmęczenie, n (%)	4 (12,5%)	1 (5,9%)	RR=2,13 (0,26; 17,54)
Krwawienie z dziąseł, n (%)	4 (12,5%)	0 (0%)	OR*=5,12 (0,61; 42,93)

Wyszczególnienie	Awatrombopag (N=32)	Placebo N=17)	RR/ OR* (95%CI)***
Wybroczyny, n (%)	4 (12,5%)	1 (5,9%)	RR=2,13 (0,26; 17,54)
Małopłytkowość, n (%)	2 (6,3%)	0 (0%)	OR*=4,78 (0,25; 90,58)
Zapalenie gardła, n (%)	0 (0%)	1 (5,9%)	OR*=0,06 (0; 3,44)
Nadciśnienie, n (%)	2 (6,3%)	1 (5,9%)	RR=1,06 (0,1; 10,89)
Zapalenie jamy nosowej i gardła, n (%)	3 (9,4%)	0 (0%)	OR*=4,94 (0,44; 56,05)
<b>SAE</b>			
Ból głowy, n (%)	2 (6,3%)	0 (0%)	OR*=4,78 (0,25; 90,58)
Wymioty, n (%)	2 (6,3%)	0 (0%)	OR*=4,78 (0,25; 90,58)
Obniżenie liczby płytek krwi, n (%)	1 (3,1%)	0 (0%)	OR*=4,62 (0,08; 283,97)
* obliczony metodą Peto			
** w analizie wnioskodawcy wskazano na kontuzję (vide <i>contusion</i> ), prawdopodobnie lepszym tłumaczeniem w kontekście ocenianej populacji (ITP) byłoby stłuczenie lub siniaki			
*** obliczenia własne Agencji, stwierdzono różnice względem oszacowań wnioskodawcy, jednakże nie miały wpływu na wnioskowanie.			

W fazie łącznej (RCT i przedłużonej) najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, siniaki, infekcje górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, krwawienia z dziąseł/nosa, zmęczenie, zapalenie gardła. W zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w grupie pacjentów stosujących awatrombopag stwierdzono przypadek przekroczenia norm wątrobowych, nie stwierdzono związku z leczeniem. Nawrót małopłytkowości stwierdzono u 1 pacjenta w trakcie fazy RCT. U 4 pacjentów stwierdzono zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, spośród których trzech z dużą liczbą czynników ryzyka.

### Zestawienie wyników

#### AVA vs ELT na podstawie badania AVA-305

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu (N=12) w porównaniu z eltrombopagiem (N=11) trakcie fazy RCT oraz w fazie przedłużonej dla awatrombopagu (N=17). Podobnie jak w AVA-302 jako TEAE wskazano zdarzenie niepożądane, do którego doszło od momentu rozpoczęcia leczenia do 30 dni od ostatniej dawki.

**Tabela 27. Zestawienie wyników dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia. (AKL wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Awatrombopag (N=12)	Eltrombopag N=11)	RR/ OR* (95%CI)**	Faza przedłużona AVA (N=17)
TEAE ogółem, n (%)	11 (91,7%)	11 (100%)	RR=0,92 (0,77; 1,09)	16 (94,1%)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem##, n (%)				
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, n (%)				
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem, n (%)	2# (16,7%)	0 (0%)	OR*=7,45 (0,44;127,44)	4# (23,5%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku, n (%)				
TEAE prowadzące do utraty z badania, n (%)				
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, n (%)				
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku, n (%)				
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku, n (%) (%)				
* obliczony metodą Peto				
** obliczenia własne Agencji, stwierdzono różnice względem oszacowań wnioskodawcy, jednakże nie miały wpływu na wnioskowanie				
##TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.				

Zgodnie z przeprowadzoną analizą, wśród pacjentów stosujących awatrombopag u 94% wystąpiły zdarzenia niepożądane, z czego ok. 29% cechowało się stopniem nasilenia 3-4. Profil zdarzeń niepożądanych pomiędzy fazą RCT oraz przedłużoną był porównywalny.

Szczegółowe zestawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu AVA-305. Pogrubiono wartości istotne statystycznie. (AKL wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Awatrombopag (N=12)	Eltrombopag N=11)	RR/ OR* (95%CI)**
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>			
• Biegunka	2 (16,7%)	3 (27,3%)	RR=0,61 (0,12; 3)
• choroba refluksowa żołądka	2 (16,7%)	1 (9,1%)	RR=1,83 (0,19; 17,51)
• nudności	3 (25,0%)	2 (18,2%)	RR=1,38 (0,28; 6,75)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</b>			
• zmęczenie	1 (8,3%)	5 (45,5%)	RR=0,18 (0,03; 1,33)
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>			
• zapalenie jamy nosowej i gardła	2 (16,7%)	3 (27,3%)	RR=0,61 (0,12; 3)
<b>Zranienia, zatrucia i komplikacje związane z zabiegami</b>			
• stłuczenia/ kontuzje/ siniaki	0 (0%)	2 (18,2%)	OR*=0,11 (0,01; 1,91)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
• artralgia,	1 (8,3%)	2 (18,2%)	RR=0,31 (0,04; 2,52)
• ból mięśniowo-szkieletowy,	3 (25,0%)	0 (0%)	OR*=8,23 (0,77; 88,61)
• mialgia,	2 (16,7%)	0 (0%)	OR*=7,45 (0,44; 127,44)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
• zawroty głowy	3 (25,0%)	2 (18,3%)	RR=1,38 (0,28; 6,75)
• ból głowy	3 (25,0%)	3 (27,3%)	RR=0,92 (0,23; 3,63)
• parestezje	2 (16,7%)	0 (0%)	OR*=7,45 (0,44; 127,44)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
• bezsenność	3 (25,0%)	1 (9,1%)	RR=2,75 (0,33; 22,69)
<b>Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi</b>			
• krwotok miesięczkowy	1 (8,3%)	2 (18,2%)	RR=0,46 (0,05; 4,38)
<b>Zaburzenia ze strony układu oddechowego</b>			
• kaszel	1 (8,3%)	2 (18,2%)	RR=0,46 (0,05; 4,38)
• krwawienie z nosa	0 (0%)	2 (18,2%)	OR*=0,11 (0,01; 1,91)
<b>Zaburzenia wzroku</b>			
<b>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</b>			
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
<b>Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej</b>			
* obliczony metodą Peto			
** obliczenia własne Agencji, stwierdzono różnice względem oszacowań wnioskodawcy, jednakże nie miały wpływu na wnioskowanie.			

### Porównanie pośrednie

#### AVA vs ELT oraz AVA vs ROM na podstawie metaanalizy sieciowej Wojciechowski 2021/Wilson 2020

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa w ramach metaanalizy Wojciechowski 2021/Wilson 2020. Pozostałe analizy przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.3.2

#### Zgony

#### Zdarzenia niepożądane

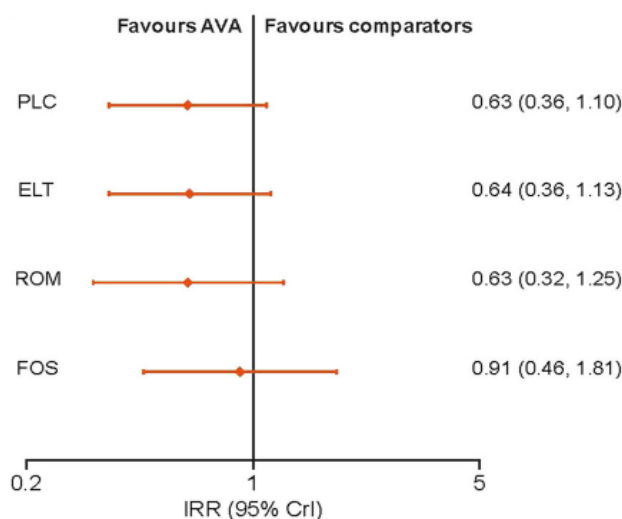
Punkt końcowy oceniono na podstawie 7 badań (542 pacjentów). Szczegółowe porównanie oraz diagram sieci przedstawiono w AKL wnioskodawcy str. 155.

Wyniki dla ocenianych interwencji przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

**Tabela 29. Porównanie bezpieczeństwa awatrombopagu względem poszczególnych interwencji dla PK – zdarzenia niepożądane ogółem. (AKL wnioskodawcy)**

Awatrombopag w porównaniu z	IRR (95%CrI)
• placebo	0,63 (0,36; 1,10)
• eltrombopag	0,64 (0,36; 1,13)
• romiplostym	0,63 (0,32; 1,25)

Skróty: IRR – współczynnik częstości występowania (ang. *incidence rate ratio*), CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*)



**Rysunek 9. Wykres metaanalizy porównującej awatrombopag z innymi technologiami (Wojciechowski 2021)**

Skróty: IRR – współczynnik częstości wystąpienia, AVA – awatrombopag, PLC – placebo, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostym, FOS - fostamatynib

Zgodnie z rankingiem SUCRA, prawdopodobieństwo że terapia jest najskuteczniejsza w zakresie ocenianego punktu końcowego wyniosła 88%, 40%, 41% i 39 % odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo (Wojciechowski 2021).



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie obserwacyjne wśród pacjentów z ITP, którzy zmienili leczenie z eltrombopagu lub romiplostymu na awatrombopag [Al-Samkari 2022]

Poniżej przedstawiono wyniki wieloośrodkowego badania obserwacyjnego pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową, którzy zmienili leczenie z eltrombopagu lub romiplostymu na awatrombopag w okresie od lipca 2019 r. do grudnia 2020 r. Dane zbierano retrospektywnie. Do badania włączono pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem pierwotnej lub wtórnej samoistnej plamicy małopłytkowej, którzy byli leczeni awatrombopagiem przez co najmniej dwa miesiące, przy nie więcej niż miesięcznej przerwie między zakończeniem leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem a rozpoczęciem leczenia awatrombopagiem.

Do analizy włączono czterdziestu czterech pacjentów, z czego dwudziestu pięciu (57%) miało pierwotną ITP. Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego oraz dostępność analiz w podgrupach pacjentów ze względu na etiologię choroby (pierwotna/ wtórna ITP), w tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową całkowitej populacji pacjentów według pierwotnej lub wtórnej ITP.

**Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa populacji z pierwotną ITP (Al-Samkari 2022)**

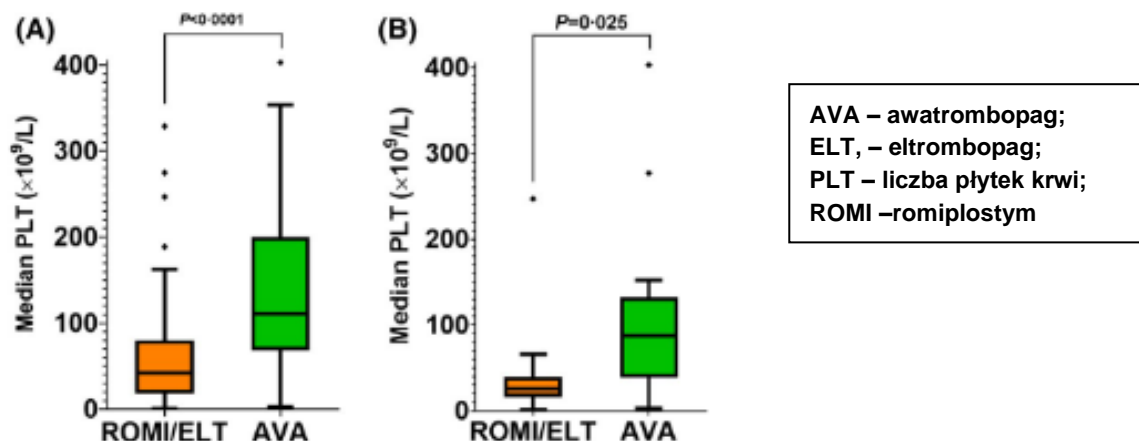
Wyszczególnienie	Pierwotna ITP (N=25)	Wtórna ITP (N=19)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	10 (38)	11 (58)
<b>Rasa biała, n (%)</b>	21 (84)	9 (47)
<b>Wiek [lata]</b>		
Średnia (SD)	60·0 (15·6)	60·4 (15·0)
Mediana (zakres)	61 (21, 81)	62 (27, 87)
<b>Czas trwania ITP do rozpoczęcia leczenia AVA [msc]</b>		
Średnia (SD)	102 (127·5)	73 (109)
Mediana (zakres)	49 (6, 550)	35 (2, 473)
<b>Mediana (zakres) poprzednich terapii ITP.</b>	4 (2, 10)	4 (2, 9)
<b>Poprzednie TPO-RA n (%)</b>		
Romiplostym	18 (72)	15 (79)
Eltrombopag	6 (24)	4 (21)
Romiplostym/eltrombopag	1 (4)	0 (0)
Stosowanie leczenia towarzyszącego	14 (56)	13 (68)
Stosowanie sterydów	10 (40)	9 (47)
Stosowanie terapii ratunkowej	8 (32)	7 (37)
<b>Przyczyny zmiany leczenia n (%)</b>		
Wygoda	13 (50)	10 (53)
Skuteczność (brak lub niespójność)	7 (27)	7 (37)
Zdarzenie niepożądane	6 (24)	2 (11)
Ból głowy	2/25 (8)	0/19 (0)
Ból stawów	1/25 (4)	0/19 (0)
Zaćma	1/25 (4)	0/19 (0)
Uniesienie LFT	0/25 (0)	1/19 (5)
Krwotok śródczaszkowy, ŻŻG/ZP, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	1/25 (4)	0/19 (0)
Ból stawów, ŻChZZ	0/25 (0)	1/19 (5)

Skróty: AVA – awatrombopag; ITP – małopłytkowość immunologiczna (ang. immune thrombocytopenia); LFT – test czynności wątroby (ang. liver function tests); SD – odchylenie standardowe; TPO-RA – agonista receptora trombopoetyny (ang. thrombopoietin receptor agonist); ŻŻG/ZP – zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna; ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

## Skuteczność

Mediana (zakres) czasu trwania leczenia awatrombopagiem wyniosła 9,2 (2,8; 17,2) miesiąca. Mediana (zakres) tygodniowej dawki awatrombopagu wyniosła 140 (20, 280) mg.

Mediana liczby płytek krwi po podaniu eltrombopagu lub romiplostymu wyniosła  $45 \times 10^9/l$  w porównaniu z  $114 \times 10^9/l$  po podaniu awatrombopagu ( $p < 0,0001$ ) (rysunek 8).



Rysunek 10. Mediana liczby płytek krwi dla każdego pacjenta przed zmianą leczenia (podczas leczenia romiplostymem lub eltrombopagiem) w porównaniu do okresu po zmianie na awatrombopag. (A) Wszyscy pacjenci (N = 44). (B) Zmiana pacjentów z powodu nieskuteczności romiplostymu lub eltrombopagu (N = 14). Jeden pacjent z medianą liczby płytek krwi  $585 \times 10^9/l$  po podaniu awatrombopagu został pominięty na obu wykresach w celu zachowania rozdzielczości wykresu [AI-Samkari 2022]

Odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie określonej liczby płytek co najmniej raz i bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Uzyskanie odpowiedzi płytkowej zdefiniowano jako liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu l$ , a całkowitą odpowiedź płytkową jako liczbę płytek krwi  $\geq 100\ 000/\mu l$ . Terapię ratunkową zdefiniowano jako doraźne podanie kortykosteroidów (zarówno wszczęcie, jak i zwiększenie w stosunku do wcześniejszej stabilnej dawki przewlekłej), dożylnych immunoglobulin (IVIg), immunoglobuliny anty-RhD lub przeprowadzenie transfuzji płytek krwi.

### Wyniki analizy dla subpopulacji pacjentów z pierwotną ITP

Odpowiedź płytkową osiągnięto u 22/25 pacjentów (88%), a całkowitą odpowiedź płytkową u 20/25 pacjentów (80%).

Czternastu z 25 pacjentów (56%) otrzymywało jednocześnie leki towarzyszące na ITP przed przejściem na awatrombopag. Spośród tych 25 pacjentów 7 (50%) było w stanie odstawić jeden lub więcej jednocześnie stosowanych leków po rozpoczęciu awatrombopagu. Łącznie 9/25 pacjentów (36%) otrzymywało jednocześnie leki towarzyszące na ITP po zmianie leczenia TPO-RA. Tylko jeden pacjent (4%) wymagał dodania jednocześnie leków towarzyszących po rozpoczęciu leczenia awatrombopagiem.

Dziesięciu pacjentów otrzymywało jednocześnie przewlekłe kortykosteroidy przed zmianą leczenia. Spośród tych 10 pacjentów 6/10 (60%) było w stanie odstawić kortykosteroidy, 3/10 (60%) było w stanie zmniejszyć dawkę, a 1/10 (10%) utrzymał tę samą dawkę po przejściu na awatrombopag. U jednego pacjenta dodano nowy kortykosteroid do leczenia ITP w skojarzeniu z awatrombopagiem.

Terapia ratunkowa była wymagana u 5/25 pacjentów (20%) po zmianie leczenia na awatrombopag, w porównaniu z 8/25 pacjentów (32%), którzy wymagali terapii ratunkowej stosując eltrombopag lub romiplostym w roku poprzedzającym zmianę. Spośród pięciu pacjentów wymagających pomocy ratunkowej po zmianie leczenia, 3/25 pacjentów (12%) wymagało nowej terapii ratunkowej podczas otrzymywania awatrombopagu, a 2/25 pacjentów (8%) wymagało leczenia ratunkowego przed i po zmianie na awatrombopag. Sześciu pacjentów z ośmiu (75%), którzy wymagali leczenia ratunkowego stosując eltrombopag lub romiplostym, nie wymagało tego po zmianie leczenia na awatrombopag.

W okresie obserwacji 5/25 pacjentów (20%) przerwało leczenie awatrombopagiem – po jednym pacjencie z powodu próby remisji, ograniczeń w formularzu, braku odpowiedzi, zdarzenia niepożądanego (ból głowy, zakrzepica żyły wrotnej) lub preferencji pacjenta. Pozostałych 15 pacjentów pozostawało na awatrombopagu pod koniec okresu obserwacji.

## Podsumowanie

W subpopulacji pacjentów z pierwotną ITP, zmiana leczenia na awatrombopag u chorych wcześniej leczonych romiplostymem lub eltrombopagiem, odznaczała się wysokim odsetkiem odpowiedzi. Jednoczesne stosowanie towarzyszących terapii ITP, w szczególności kortykosteroidów, znacznie spadło po zmianie na awatrombopag. Odkrycia te podkreślają potencjalną wartość przełączania pacjentów na inny lek z grupy TPO-RA, gdy wcześniejszy TPO-RA nie zapewnia odpowiedniej skuteczności, wygody lub tolerancji. Potrzebne są dodatkowe badania z większą populacją pacjentów w celu potwierdzenia wyników niniejszego badania i rozszerzenia obserwacji w określonych podgrupach pacjentów.

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

#### Informacje na podstawie ChPL

##### Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Doptelet jest: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą m.in.: jednowodna laktoza, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon typu B, dwutlenek krzemu, stearynian magnezu, alkohol poliwinylowy, talk, makrogol, dwutlenek tytanu, wodorotlenek żelaza.

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Doptelet opierają się na trzech badaniach kontrolowanych i jednym badaniu niekontrolowanym z udziałem 161 pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną. Zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z czterech badań obejmują 128 pacjentów narażonych na awatrombopag przez medianę czasu trwania wynoszącą 29 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Doptelet. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia układu nerwowego, w tym bóle głowy lub zaburzenia ogólne, w tym zmęczenie.

**Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych awatrombopagiem (ChPL Doptelet)**

Klasyfikacja układów i narządów terminologia MedDRA 19.1	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Czyrak, septyczne zakrzepowe zapalenie żył, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Zwłóknienie szpiku kostnego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Niezbyt często	Leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu
	Niezbyt często	Odwodnienie, hipertrójglicerydemia, zwiększenie apetytu, niedobór żelaza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Wahania nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, dyskomfort w głowie, migrena, parestezje
	Niezbyt często	Udar mózgowo-naczyniowy, zaburzenia poznawcze, zaburzenia smaku, niedoczulica, zaburzenia czucia, przemijający atak niedokrwienny
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieprawidłowe uczucie w oku, podrażnienie oka, świąd oka, obrzęk oka, nasilone łzawienie, dyskomfort w oku, światłowstręt, niedrożność tętnicy siatkówki, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ból ucha, nadwrażliwość słuchowa
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów terminologia MedDRA 19.1	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył szyjnych, skurcz naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa, duszność
	Niezbyt często	Krwioplucie, przekrwienie błony śluzowej nosa, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, biegunka, wymioty, ból w nadbrzuszu, wzdęcia
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, ból w podbrzuszu, żylaki odbytu i odbytnicy, zaparcia, erukcja, refluks żołądkowo-przełykowy, ból języka, hemoroidy, parestezje w jamie ustnej, obrzęk języka, zaburzenia języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zakrzepica żyły wrotnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, trądzik, wybroczyny, świąd
	Niezbyt często	Łysienie, suchość skóry, siniak, nadmierna potliwość, zaburzenia pigmentacji, wysypka świądowa, krwotok skórny, podrażnienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból pleców, ból kończyn, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Artropatia, dyskomfort kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok miesiączkowy, ból sutków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Astenia
	Niezbyt często	Dyskomfort w klatce piersiowej, głód, ból, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia gastryny we krwi
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, podwyższone ciśnienie krwi, nieregularne tętno, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

### Omówienie wybranych działań niepożądanych

#### *Incydenty zakrzepowo-zatorowe*

W badaniach klinicznych ADAPT-1 i ADAPT-2 z udziałem pacjentów z małopłytkowością i przewlekłą chorobą wątroby stwierdzono jeden przypadek zakrzepicy żyły wrotnej związanej z lekiem u pacjenta (n = 1/430), który został zgłoszony 14 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Doptelet. Ta reakcja niepożądana została oceniona jako nieczęsta.

W czterech połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną incydenty zakrzepowo-zatorowe obserwowano u 7% (9/128) pacjentów. Jedynym incydem zakrzepowo-zatorowym, który wystąpił u więcej niż 1 pacjenta, był udar mózgowo-naczyniowy, występujący u 1,6% (2/128) pacjentów.

#### *Małopłytkowość po zaprzestaniu leczenia u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną*

W 4 połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, po zaprzestaniu leczenia obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomów niższych niż początkowe u 8,6% (11/128) pacjentów leczonych awatrombopagiem.

#### *Reakcje nadwrażliwości*

Reakcje nadwrażliwości, w tym świąd, wysypka, obrzęk twarzy i obrzęk języka.

### Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Doptelet opublikowanych na stronach internetowych:

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

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Doptelet. Na stronie FDA nie odnaleziono aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu.

Na stronie EMA odnaleziono jeden dokument Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) opublikowany 9 września 2021 r.<sup>1</sup> zawierający ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie. (ang. *PSUR Single Assessment Procedure*, PSUSA) produktu leczniczego Doptelet. Poniżej przedstawiono skrótowo informacje zawarte w dokumencie.

#### PRAC 2021

W oparciu o ocenę raportu PSUR, PRAC uznała, że stosunek korzyści do ryzyka dla awatrombopagu pozostaje bez zmian oraz przedstawiła rekomendacje zgodnie z poniższym wyszczególnieniem:

- wskazano na konieczność dodania nadwrażliwości jako niepożądane zdarzenie z częstotliwością „nieznaną” oraz uszczegółowienia warunków dopuszczenia do obrotu ocenianego leku;
- wskazano na konieczność przeprowadzenia dalszej dyskusji i oceny przyczynowości występowania zdarzeń związanych z reakcjami nadwrażliwości wraz z aktualizacją informacji o produkcie w kolejnym PSUR.

#### VigiAccess, EudraVigilance

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących awatrombopag odnalezione w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance) oraz w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess).

**Tabela 32. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących awatrombopag**

Rodzaj zdarzenia	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess (dostęp 31.03.2022 r.)	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance (na dzień 26.03.2022 r.)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10	2
Zaburzenia serca	13	2
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	2	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0
Zaburzenia oka	12	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	95	6
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	238	20
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14	9
Zaburzenia układu immunologicznego	3	0
Infekcje	33	6
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	185	14
Nieprawidłowe wyniki badań	153	19
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	52	2
Choroby nowotworowe	5	0
Zaburzenia układu nerwowego	114	15
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	1	0
Kwestie związane z produktem	6	0
Zaburzenia psychiczne	18	3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	8	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	34	5
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	34	0
Okoliczności społeczne	13	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	10	3
Zaburzenia naczyniowe	20	14
<b>Łącznie</b>	<b>622</b>	<b>131</b>

Źródło: EudraVigilance - <https://www.adrreports.eu/pl/index.html>, VigiAccess - <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 31.03.2022 r.]

<sup>1</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Avatrombopag - DOPTelet (CAP) - PSUSA/00010779/202005: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf)



### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Doptelet, preparatu zawierającego awatrombopag maleinianu (dalej awatrombopag) w postaci tabletek powlekanych, w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia*) opornych na inne metody leczenia.

W procesie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych odnaleziono badanie kliniczne zaprojektowane tak, aby bezpośrednio porównać awatrombopag i eltrombopag w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (AVA-305), nie odnaleziono jednak badania porównującego awatrombopag i romiplostym. Odnaleziono również badania, porównujące stosowanie awatrombopagu i placebo (AVA-302 [Jurczak 2018], badania 003 i 004 [Bussel 2014]). Do przeglądu wnioskodawcy włączono również badanie wtórne - metaanalizę sieciową Wojciechowski 2021 wraz z dokumentem technicznym (Wilson 2020).

Badanie AVA-305 było wielośrodkowym, kontrolowanym aktywnym komparatorem, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu z eltrombopagiem w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Badanie to zostało przedwcześnie zakończone, zgodnie z oceną EMA dane pochodzące z tego badania nie mogą stanowić indywidualnego źródła informacji dla celów oceny skuteczności stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem (EPAR Doptelet, str. 123). Informacja ta związana jest również z odpowiedzią wnioskodawcy w sprawie wymagań minimalnych z dnia 25.04.2022 r., gdzie wskazano, iż do metaanalizy włączono 2 badania – AVA-305 oraz EXTEND (str. 7), jednakże zgodnie z treścią dokumentacji badanie AVA-305 nie było wzięte pod uwagę w ocenie skuteczności awatrombopagu w ramach metaanalizy. Powyższe niesie ze sobą wysoką niepewność wnioskowania przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy.

Badanie AVA-302 było wielośrodkowym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniem fazy 3 wraz z otwartą fazą przedłużoną, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Wojciechowski 2021/Wilson 2020 jest jedynym źródłem dla celów porównania stosowania awatrombopagu z romiplostymem, stanowi także źródło danych dot. pośredniego porównania skuteczności awatrombopagu z eltrombopagiem.

Analitycy Agencji odnaleźli wyniki badania retrospektywnego Al.-Samkari 2022, w którym wskazano, iż pacjenci wcześniej stosujący inne leki z grupy TPO-RA uzyskują korzyści ze stosowania awatrombopagu, również w przypadku wcześniejszego leczenia eltrombopagiem i/lub romiplostymem.

Wnioskodawca odnalazł, poza metaanalizą Wojciechowski 2021/Wilson 2020, 7 przeglądów systematycznych, jednakże dane dotyczące analizowanych populacji różniły się w znaczącym stopniu od populacji docelowej niniejszej analizy (m.in. pacjentów z wtórną małopłytkowością immunologiczną, pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi, pacjenci z pierwotną małopłytkowością, która trwała krócej niż predefiniowane 12 miesięcy – z wyjątkiem metaanalizy Wojciechowski 2021 – co najmniej 6 miesięcy).

Wśród głównych ograniczeń analizy wymienić należy brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo awatrombopagu z romiplostymem oraz wiarygodnego porównania awatrombopagu z eltrombopagiem w populacji docelowej oraz brak badań dotyczących stosowania awatrombopagu w warunkach lokalnych. Porównanie pośrednie przez placebo przeprowadzone w ramach metaanalizy obarczone jest ryzykiem błędu systematycznego.

W ramach analizy wielokrotnie wskazano na wykazanie braku różnic pomiędzy analizowanymi substancjami (awatrombopagiem a eltrombopagiem/romiplostymem). Przy uwzględnieniu niskiej wiarygodności dowodów włączonych do analizy należy wspomnieć na artykuł Altmana i Blanda (1995), w którym wskazano, iż bardzo często badania kliniczne są zbyt małe by mieć wystarczającą moc do wykazania różnic lub ich braku, co może wiązać się z błędną interpretacją wyników. W kontekście małej liczby zrekrutowanych pacjentów [redacted] oraz przedterminowego zakończenia badania AVA-305, a także nie uwzględnieniu ww. badania w metaanalizie Wojciechowski 2021 w zakresie oceny skuteczności awatrombopagu dla większości punktów końcowych, wnioskowanie dotyczące „wykazania” braku różnic należy traktować jako niezgodne z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. *evidence based medicine*).

## 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 wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Doptelet, preparatu zawierającego awatrombopag w postaci tabletek powlekanych, w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia*), opornych na inne metody leczenia.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Doptelet (awatrombopag) uznano leki aktualnie stosowane w programie lekowym B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, tj.:

- eltrombopag – podawany doustnie, we wskazaniu analogicznym do wnioskowanej substancji;
- romiplostym – podawany podskórnym – u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na niewielkie w stosunku do płatnika koszty ponoszone przez pacjentów w trakcie terapii, w szczególności brak współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, uznano że perspektywa wspólna płatnika i pacjentów jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 1-miesięczny horyzont czasowy - „Horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji różnic w kosztach i efektach stosowania porównywanych interwencji. (AE wnioskodawcy, str. 16)”

##### Model

Wnioskodawca nie przeprowadził modelowania sensu stricte – przedstawiono oszacowanie kosztów bezpośrednich ponoszonych w związku ze stosowaniem awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu wraz z analizą scenariuszową przyjętych założeń dotyczących wielkości zużycia analizowanych terapii z użyciem oprogramowania Microsoft Excel.

##### Dyskontowanie

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5% dla celów analizy wrażliwości w horyzoncie analizy przekraczającym 1 rok.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową stanowią osoby dorosłe z przewlekłą (trwającą powyżej 12 miesięcy) pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), oporną na inne metody leczenia (m.in. immunoglobuliny, kortykosteroidy i z przeciwwskazaniami do splenektomii lub po nieskutecznej splenektomii), spełniający kryteria włączenia do leczenia awatrombopagiem w ramach proponowanego brzmienia programu lekowego B.97.

### Skuteczność kliniczna

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu w analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty dawek porównywanych interwencji (awatrombopag, eltrombopag, romiplostym),

W analizie nie uwzględniono:

- kosztów wydania oraz podania leków (patrz rozdział 5.3.1 oraz 5.3.4 niniejszej AWA);
- kosztów diagnostyki i monitorowania;
- kosztów bezpośrednich niemiedycznych i pośrednich;
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

koszt stosowania leku Doptelet określono na podstawie zaproponowanej ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku, natomiast koszt komparatorów określono na podstawie cen i limitów finansowania leków Revolade i Nplate z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Charakterystykę cenową produktów leczniczych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Charakterystyka cenowa produktów leczniczych uwzględnionych w analizie.**

Prezentacja leku	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit finansowania [PLN]	WDŚ [PLN]
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 10 tabl.					bezpłatny
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 15 tabl.					bezpłatny
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.					bezpłatny
Revolade, tabl. powl., 25 mg, 28 szt.	2 979,84*	3 218,23	3 379,14	3 379,14	bezpłatny
Revolade, tabl. powl., 50 mg, 28 szt.	5 959,68*	6 436,45	6 758,27	6 758,27	bezpłatny
Nplate, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg, 1 fiol. proszku	1 172,68*	1 266,49	1 329,81	1 329,81	bezpłatny
Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg, 1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku	2 345,36*	2 532,99	2 659,64	2 659,62	bezpłatny

\* obliczenia własne Agencji na podstawie Obwieszczenia MZ  
CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

- za opakowanie 10 tabletek po 20 mg,
- za opakowanie 15 tabletek po 20 mg,
- za opakowanie 30 tabletek po 20 mg

W przypadku komparatorów koszt oszacowano na podstawie średniego kosztu refundacji w I połowie 2021 roku w analizie podstawowej, natomiast w przypadku analizy wrażliwości przedstawiono dane pochodzące z przetargów zakończonych po 1 marca 2021 r., a także, jako walidację uwzględniono średnie koszty obserwowane w I kwartale 2019 roku oraz w 2020 roku).

Kosztocłonność w przeliczeniu na 1 mg/ 1 µg przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Zestawienie jednostkowych kosztów substancji uwzględnionych w ramach analizy podstawowej. (AE wnioskodawcy)**

Lek			Stopień redukcji kosztów [%]
Doptelet, (awatrombopag), koszt za 1 mg			
Revolade (eltrombopag), koszt za 1 mg	4,8273	3,2732*	-32,19%
Nplate (romiplostym), koszt za 1 µg	10,6385	6,6038	-37,93%

\* w ramach AE wnioskodawca wskazał wartość 3,2732 PLN/mg jako pochodzącą z przetargów (str. 22 AE), jednakże zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie elektronicznym stanowiącymi źródło danych dla analizy podstawowej informacja ta pochodzi z danych NFZ, natomiast wartość oszacowana na podstawie danych z przetargów wynosi 3,285714762 PLN.

**Tabela 35. Zestawienie danych wejściowych w analizie podstawowej kalkulacji wnioskodawcy (na podstawie AE wnioskodawcy)**

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry kalkulacji</b>		
Horyzont czasowy (liczba dni)	30,44	Założenie
<b>Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)</b>		
Efekty kliniczne	Przyjęto taką samą skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych leków	Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy
<b>Parametry kosztowe</b>		
Cena zbytu netto za 1 mg leku Doptelet (niezależnie od prezentacji)		Dane wnioskodawcy
Koszt jednostkowy za mg leku Doptelet ( )		
Koszt jednostkowy za leku Doptelet ( )		
Koszt jednostkowy za mg leku Revolade	3,2732 PLN	Dane ze sprawozdań NFZ*
Koszt jednostkowy za µg leku Nplate	6,6038 PLN	Dane ze sprawozdań NFZ*
Dawkowanie awatrombopag		AVA-305
Dawkowanie eltrombopag	60,02 mg/dzień	AVA-305
Dawkowanie romiplostim	4,62 µg na kg masy ciała/tydzień	Khellaf 2011 (pacjenci po splenektomii)
* W analizach wnioskodawca wskazał jako dane z przetargów (str. 22 AE), analiza modelu oraz dokumentacji wskazuje na dane pochodzące ze sprawozdań NFZ.		

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy [ ] stosowanie terapii lekiem Doptelet w horyzoncie miesięcznym jest tańsze względem leczenia eltrombopagiem o [ ] natomiast w przypadku porównania z romiplostymem – o [ ]

[ ], przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów określonych zgodnie z założeniami kalkulacji, stosowanie terapii lekiem Doptelet w horyzoncie miesięcznym jest tańsze względem leczenia eltrombopagiem o [ ] natomiast w przypadku porównania z romiplostymem – o [ ]  
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ**

Wyszczególnienie	Koszt terapii awatrombopagiem [PLN]	Koszt terapii eltrombopagiem [PLN]	Koszt terapii romiplostymem [PLN]
[ ]			
Koszt leków	[ ]	8 818,87	16 983,83
Wynik ekonomiczny	Wartość referencyjna	[ ]	[ ]
[ ]			
Koszt leków	[ ]	5 979,68	10 542,68
Wynik ekonomiczny	Wartość referencyjna	[ ]	[ ]

[ ] Nie przedstawiono rankingu CUR ocenianych terapii. Dodatkowe obliczenia przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Doptelet (zakończonych, przedstawiających zrecenzowane wyniki) w których wykazano wyższość leku nad refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

#### Analiza minimalizacji kosztów

Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „*musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”.

Z uwagi na to, iż podstawowa analiza ekonomiczna przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie progowych urzędowych cen zbytu (UCZ) co jest zgodne z §5 ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

**Tabela 37. Progowe urzędowe ceny zbytu dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ.**

Wyszczególnienie	Progowe UCZ* [PLN]	
<b>Względem eltrombopagu – wartość referencyjna jako technologia najtańsza z aktualnie refundowanych</b>		
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 10 tabl.		
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 15 tabl.		
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.		
<b>Względem romiplostymu</b>		
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 10 tabl.		
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 15 tabl.		
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.		

\* W analizach wnioskodawcy przedstawiono ceny zbytu netto (CZN). Wartości te zostały powiększone o obowiązującą stawkę VAT (8%)

Przytoczone wyżej ceny progowe są niższe niż zaproponowana przez wnioskodawcę urzędowa cena zbytu za opakowanie, tj. (obliczenia własne Agencji).

- za opakowanie 10 tabletek po 20 mg,
- za opakowanie 15 tabletek po 20 mg,
- za opakowanie 30 tabletek po 20 mg

### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz dla wybranych parametrów wielokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości (analizę scenariuszową), testując 35 wariantów zastosowanych parametrów przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości oraz analizie scenariuszy wnioskodawcy**

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
1	Horyzont czasowy	30,44 dni	1 dzień	Założenie wnioskodawcy
2			365,25 dni	
3	Stopa dyskontowa	5%	0%	Wytyczne HTA
4	Opcjonalne dane dot. masy ciała	kg	82,97 kg	Badanie AVA-302 (Jurczak 2018)
5			71,88 kg	AWA Revolade 2019



Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
6	Uwzględnienie różnych prezentacji leku Doptelet	Uśredniona wartość 3 prezentacji	opak. 10 tabl.	Założenie wnioskodawcy
7			opak. 15 tabl.	
8			opak. 30 tabl.	
9	Opcjonalne wartości dotyczące RSS (kosztocłonności) dla leków Revolade i Nplate	odpowiednio 3,2732 PLN oraz 6,6038 PLN	odpowiednio 3,2857 PLN oraz 6,6039 PLN	Oszacowania na podstawie przetargów zakończonych po 1 marca 2021 r.
10	Opcjonalne dane dot. dawkowania leku Revolade	60,02 mg/dzień	mg/dzień	
11			mg/dzień	
12			mg/dzień	
13			50 mg/dzień	Zalecany zakres dawek na podstawie ChPL Revolade
14			50,2 mg/dzień	model TLV (badanie EXTEND)
15			50 mg/dzień	DDD wg WHO / model SMC
16	Opcjonalne dane dot. dawkowania leku Nplate	4,62 µg/kg mc/tydz.	3,81 µg/kg mc/tydz	AWA Revolade 2019: Nplate
17			5,9 µg/kg mc/tydz	AWA Revolade 2019, za Bussel 2009
18			4,8 µg/kg mc/tydz	AWA Revolade 2019, za Kuter 2008 (splenektomia)
19			5,5 µg/kg mc/tydz	Zalecany zakres dawek na podstawie ChPL Nplate
20			3 µg/kg mc/tydz	model SMC (opinia eksperta), za SMC 2021
21			30 µg/dzień	DDD wg WHO
22	Opcjonalne dane dot. dawkowania leku Doptelet	mg/dzień	mg/dzień	
23			mg/dzień	
24			mg/dzień	
25			mg/dzień	
26			mg/dzień	
27			mg/dzień	
28			mg/dzień	
29			21,43 mg/dzień	Zalecany zakres dawek na podstawie ChPL Doptelet
30			22,34 mg/dzień	model TLV (na podstawie badanie AVA-302)
31			20 mg/dzień	DDD wg WHO / model SMC
32			Dawkowanie wszystkich leków na podstawie DDD	jak wyżej
33	Dawkowanie wszystkich leków na podstawie informacji z ChPL (średnia z zakresu)	jak wyżej	jak wyżej	Dane na podstawie ChPL Doptelet, Revolade i Nplate, założenie wnioskodawcy
34	Dawkowanie jak w modelu SMC	jak wyżej	Doptelet – 20 mg/dzień Romiplostym – 3 µg/kg mc/tydz	Jak wyżej

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
			Eltrombopag – 50 mg/dzień	
35	Dawkowanie jak w modelu TLV	jak wyżej	Doptelet – 22,34 mg/dzień Eltrombopag – 50,20 mg/dzień	jak wyżej

Największe różnice pomiędzy wariantem podstawowym a analizowanymi scenariuszami wykazano dla następujących parametrów (w nawiasie przedstawiono zakres zmienności różnicy kosztów pomiędzy awatrombopagiem a wymienionymi substancjami [redacted], pogrubieniem oznaczono zmianę wnioskowania):

- eltombopagu:
  - zastosowanie alternatywnego dawkowania awatrombopagu ([redacted]);
  - zastosowanie alternatywnego dawkowania eltrombopagu ([redacted]);
  - zastosowanie dawkowania na podstawie modelu TLV ([redacted]);
  - zastosowanie średniego dawkowania określonego na podstawie ChPL ([redacted]);
  - zastosowanie dawkowania na podstawie modelu SMC ([redacted]).
- romiplostymu
  - przyjęcie odmiennego horyzontu analizy ([redacted]);
  - zastosowanie alternatywnego dawkowania awatrombopagu ([redacted]);
  - zastosowanie alternatywnego dawkowania romiplostymu ([redacted]);
  - zastosowanie dawkowania na podstawie DDD ([redacted]);
  - zastosowanie dawkowania na podstawie modelu SMC ([redacted]).

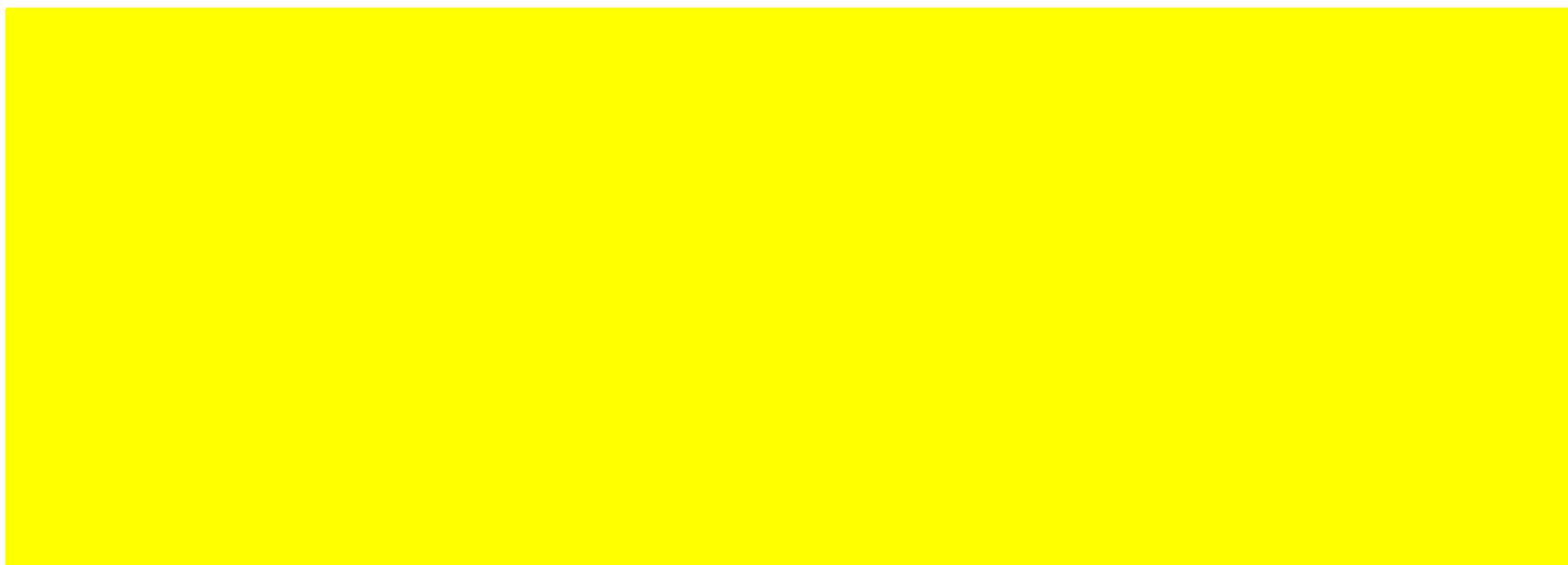
Zakres zmienności przedstawiono w postaci diagramów tornado na rysunkach poniżej.

Wyniki oraz wykresy dotyczące analizy wrażliwości przeprowadzonej [redacted] przedstawiono w rozdziale 4.2 oraz 12.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości [redacted] stwierdzono zmianę wnioskowania względem eltrombopagu w 14 wariantach analizy (głównie przyjęcie alternatywnych wartości dot. dawkowania obu substancji), natomiast w przypadku romiplostymu w 2 wariantach (dawkowanie awatrombopagu).



**Rysunek 11.**



**Rysunek 12.**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. 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	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów. Z uwagi na wyniki AKL wybór techniki analitycznej w ocenie analityków Agencji jest prawidłowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wykazano, metodą pośrednią (metaanaliza), brak statystycznie istotnych różnic między technologią wnioskowaną a wybranymi komparatorami w zakresie skuteczności terapii.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Patrz rozdział 5.3.1
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	Nie szacowano efektów zdrowotnych
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Uwzględniono możliwość dyskontowania kosztów w przypadku analizy wrażliwości przekraczającej horyzont roczny.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analiza w formie minimalizacji kosztów
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i (dla wybranych parametrów) wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AE wnioskodawcy):

- W analizie przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków. Dostępne dowody kliniczne mogą wskazywać na pewną przewagę wnioskowanej technologii (korzystny dla wnioskowanej technologii trend przy zdecydowanej większości punktów końcowych; istotne różnice na korzyść wnioskowanej technologii przy niektórych punktach końcowych). Jednakże brakuje potwierdzenia tej przewagi w ramach wiarygodnego badania klinicznego skłonił do założenia takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków.

##### Komentarz Agencji

- W ramach analizy ekonomicznej jako założenie uwzględniono brak różnic w zakresie kosztów związanych z wydaniem i podaniem leku. W przypadku porównania z eltrombopagiem koszty te nie powinny stanowić czynników różnicujących analizowane substancje. W przypadku romiplostymu sytuacja jest odmienna – lek ten podawany jest w postaci iniekcji podskórnych w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem leku (kody

rozliczeniowe 5.08.07.0000001 oraz 5.08.07.0000003 [jednodniowa]) lub w trakcie wizyt ambulatoryjnych (kod rozliczeniowy 5.08.07.0000004). Zgodnie z tekstem jednolitym zarządzenia Prezesa NFZ 16/2022/DGL z dnia 11.02.2022 r (nowelizacja 53/2022/DGL z dnia 22.04.2022 r.) wycena punktowa ww. świadczeń kształtuje się następująco:

- o 5.08.07.0000001 - 486,72
- o 5.08.07.0000003 - 486,72
- o 5.08.07.0000004 - 108,16.

Część pacjentów może, zgodnie z ChPL Nplate, przyjmować lek samodzielnie po odpowiednim przeszkoleniu i potwierdzeniu przez lekarza prowadzącego, iż sposób rekonstytucji i podawania leku jest wykonywany przez pacjenta poprawnie. Liczba chorych realizujących terapię w ten sposób, zgodnie z danymi pozyskanymi z NFZ w trakcie analizy weryfikacyjnej, jest prawdopodobnie niska, o czym można wnioskować ze względu na częstość wizyt ambulatoryjnych/hospitalizacji jednodniowych względem ilości zastosowanego leku w analizowanej grupie. Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszego raportu.

Brak uwzględnienia ww. kosztów wpływa na oszacowania związane z określeniem cen progowych dla porównania z romiplostymem, a w związku z brakiem przeprowadzenia rankingu CUR dla ocenianych technologii zgodnie z §5 ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych brak rzetelnej możliwości oceny odwołania się do technologii o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania i kalkulacji urzędowej ceny zbytu zgodnie z §5 ust. 6 pkt. 3 ww. Rozporządzenia.

- W nawiązaniu do ww. ograniczenia należy wskazać, iż przyjęty dla celów analizy podstawowej horyzont obserwacji może nie być wystarczający do oszacowania kosztów stosowania ocenianych leków w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W ramach analizy uwzględniono stałe średnie zużycie leków z uwzględnieniem okresu dostosowania dawki oraz taperingu, tj. ograniczenia zużycia do wartości minimalnej pozwalającej na utrzymanie liczby płytek krwi w ramach przyjętych wartości granicznych, o ile, zgodnie z zaproponowanym brzmieniem programu lekowego, nie wykazano odpowiedzi na leczenie rozumianej jako utrzymanie liczby płytek w ilości  $50 \times 10^9/l$  w ciągu 4 kolejnych tygodni. W ramach praktyki klinicznej założenie stałego dawkowania w całym okresie analizy, również z uwzględnieniem porównywalnej skuteczności terapii, jest bardzo niepewne. W ramach publikacji Wong 2017 do badania EXTEND wskazano, iż pacjenci stosujący leczenie przez co najmniej 25 tygodni stosowali relatywnie niższe dawki eltrombopagu, niż leczeni w krótszym horyzoncie obserwacji. Z drugiej strony w ramach publikacji Kuter 2013 obserwowano stale rosnące zużycie romiplostymu w kolejnych latach leczenia.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AE wnioskodawcy):

- *Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną w Polsce. Tym samym w analizie kosztów wykorzystano założenia innych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT (w przypadku romiplostymu) oraz wyniki badania klinicznego porównującego awatrombopag z eltrombopagiem. Niemniej jednak dostępne źródła informacji również cechują się ograniczeniami; przy braku informacji na temat realnego zużycia leków w polskiej praktyce klinicznej, ich wykorzystanie również stanowi ograniczenie analizy.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- 



. Ze względu na brak innych, wiarygodnych, prospektywnych badań typu *head to head* dla ocenianych substancji możliwości wnioskowania w oparciu o wyniki analizy podstawowej należy określić jako ograniczone.

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z romiplostymem, jedyne dane porównawcze pochodzą z metaanalizy Wojciechowski 2021, której jakość, zgodnie ze skalą AMSTAR-2, oceniono jako krytycznie niską.
- Wnioskodawca przyjął dla celów analizy scenariuszy koszt jednostkowy dla eltrombopagu na podstawie danych z przetargu – wybór wskazanej oferty został unieważniony ze względu na pomyłki pisarskie<sup>2</sup>, natomiast oferta została przyjęta z zastrzeżeniem zmiany kwoty o 0,02 PLN<sup>3</sup>, co wpływa na oszacowania przedstawione w analizie w marginalnym stopniu, stąd nie wprowadzono korekt do oszacowań wnioskodawcy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, iż „Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych”. Analitycy Agencji nie odnaleźli błędów w zakresie funkcjonowania przedstawionego dokumentu elektronicznego.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał iż „Nie przeprowadzono ze względu na niezidentyfikowanie informacji dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy w warunkach polskich.”

Analitycy Agencji odnaleźli publikację Al-Samkari 2022 (opisaną częściowo w rozdziale 4.2.2.1 niniejszej AWA), opublikowaną po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, w której przedstawiono dane dotyczące zużycia analizowanych substancji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w długim horyzoncie obserwacji. Dane te uwzględniają również pacjentów z wtórną przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, jednakże ze względu na charakter oraz wysoki odsetek pacjentów z pierwotną ITP (57%) dane przedstawiono jak poniżej.

Autorzy badania, w ramach przeprowadzonej analizy podgrup, wskazali iż pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną zużywali średnio 151 (SD=82) mg, natomiast pacjenci z wtórną – 174 (SD=80) mg awatrombopagu tygodniowo, natomiast mediana wynosiła dla obu podgrup 140 mg/tydzień

**Tabela 40. Struktura zużycia substancji czynnych u pacjentów, którzy przechodzili na leczenie awatrombopagiem ze względu na wyszczególnione powody (opracowanie własne na podstawie Al-Samkari 2022)**

Wyszczególnienie	Populacja łącznie (N=44)	Skuteczność terapii (N=14)	Wygoda stosowania (N=23)	Zdarzenia niepożądane (N=7)
Mediana dawki eltrombopagu przed zmianą	75 mg/dzień	75 mg/dzień	37,5 mg/dzień	75 mg/dzień
Mediana dawki romiplostymu przed zmianą	4 µg/kg mc/tydz.	8 µg/kg mc/tydz	3 µg/kg mc/tydz	6 µg/kg mc/tydz

<sup>2</sup> [http://31.172.190.2:8080/cms1/dzp\\_zalaczniki/23675\\_95.ZP.2021%20Uniewaznienie%20czynnosci%20wyboru%20-%20pakiet%201.%2010.%2022.%2038.%2041.%2067.pdf](http://31.172.190.2:8080/cms1/dzp_zalaczniki/23675_95.ZP.2021%20Uniewaznienie%20czynnosci%20wyboru%20-%20pakiet%201.%2010.%2022.%2038.%2041.%2067.pdf)

<sup>3</sup> [http://31.172.190.2:8080/cms1/dzp\\_zalaczniki/23676\\_95\\_ZP\\_2021%20WYNIKponowny%20pakiet%201.%2010.%2022.%2038.%2041.%2067.pdf](http://31.172.190.2:8080/cms1/dzp_zalaczniki/23676_95_ZP_2021%20WYNIKponowny%20pakiet%201.%2010.%2022.%2038.%2041.%2067.pdf)



Średnie (SD) zużycie awatrombopagu po zmianie.	154,1 (81,8) mg/tydz.	213 (85) mg/tydz.	117 (52) mg/tydz.	157,1 (84,5) mg/tydz.
Mediana (zakres) zużycia awatrombopagu po zmianie	140 (20-280) mg/tydz.	280 (20-280) mg/tydz.	140 (40-280) mg/tydz.	140 (60-280) mg/tydz.
SD – odchylenie standardowe, mc – masa ciała				

Dane pochodzące z praktyki klinicznej wskazują na zbliżone wartości zużycia leku do przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Odnaleziono dwie publikacje – opracowanie szwedzkiej (TLV) oraz szkockiej (SMC) agencji HTA.

Odnalezione źródła informacji wykorzystują tożsamą technikę analityczną przeprowadzoną w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy TLV dawkowanie awatrombopagu określono na podstawie badania **AVA-302** w wysokości 22,34 mg/dzień, natomiast dawkowanie eltrombopagu określono na podstawie danych z długoterminowego badania EXTEND (50,2 mg/dzień). Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami stosowanie awatrombopagu było tańsze niż eltrombopagu o 6 414 koron szwedzkich<sup>4</sup> w ujęciu rocznym (odpowiednio 237 449 SEK i 243 863 SEK). Należy również uwzględnić różnice w koszcie przyjętym dla celów analizy. W przypadku awatrombopagu koszt 1 mg substancji wynosił 29,10 koron, natomiast eltrombopagu – 13,30 koron, tj. ok. 2,2 razy wyższy (2,19), natomiast w analizie wnioskodawcy koszt ten jest [redacted]

W ramach analizy SMC dawkowanie awatrombopagu i eltrombopagu określono na podstawie dawek początkowych określonych w ChPL Doptelet (20 mg/dzień) i Revolade (50 mg/dzień), natomiast dawkowanie romiplostymu określono na podstawie opinii eksperta na 3 µg/kg/tydz. Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami na podstawie cen oficjalnych (oszacowania z zastosowaniem instrumentów podziału ryzyka [PAS, ang. *Patient Access Scheme*] nie zostały podane do publicznej wiadomości) roczny koszt stosowania poszczególnych leków wynosił:

- Doptelet: 25 487 GBP<sup>5</sup>;
- Revolade: 22 147 GBP, tańszy o 3 340 GBP;
- Nplate: 29 593 GBP, droższy o 4 106 GBP.

Powyższe kwoty oraz wnioskowanie są zbieżne z obserwacjami wykazanymi w ramach analizy scenariuszy w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Alternatywne miary wyniku ekonomicznego

Przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne w celu [redacted] względem dostępnych informacji.

**Tabela 41. Alternatywne oszacowania wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy (oszacowanie Agencji)**

Wyszczególnienie	Koszt terapii awatrombopagiem [PLN]	Koszt terapii eltrombopagiem [PLN]	Koszt terapii romiplostymem [PLN]
[redacted] względem danych z raportów NFZ			
Koszt leków	[redacted]	5 979,68	10 542,68
Wynik ekonomiczny	Wartość referencyjna	[redacted]	[redacted]
[redacted] względem kosztów komparatorów z Obwieszczenia MZ			
Koszt leków	[redacted]	8 818,87	16 983,83
Wynik ekonomiczny	Wartość referencyjna	[redacted]	[redacted]

<sup>4</sup> Kurs średni korony szwedzkiej (SEK) zgodnie z Tabelą nr 089/C/NBP/2022 z dnia 2022-05-10: 1 SEK = 0,4418 PLN <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a089z220510> [dostęp: 10.05.2022 r.]

<sup>5</sup> Kurs średni funta szterling (GBP) zgodnie z ww. źródłem: 1 GBP = 5,4564 PLN

**Uwzględnienie kosztu podania leku (u pacjentów stosujących romiplostym)**

W związku z pominięciem kosztu wydania i podania leków w oszacowaniu kosztu oraz wartości progowych dla porównania awatrombopagu z romiplostymem przedstawiono dodatkowe obliczenia w charakterze uwzględnienia tego parametru.

Dla celów analizy oszacowano średni koszt podania leku jako iloczyn wartości punktowej<sup>6</sup> świadczenia wykonywanego w szpitalu i ambulatorium podzielonego przez 2, tj. 297,44 PLN ponoszony raz na 7 dni. Przyjęto dodatkowo 2 warianty dla oszacowania rozkładu kosztu – stosowanie romiplostymu wyłącznie w warunkach szpitalnych (wariant maksymalny) oraz wyłącznie w warunkach ambulatoryjnych (wariant minimalny). Pozwala to na oszacowanie zakresu kosztu, jaki płatnik publiczny ponosiłby w przypadku różnej liczby wizyt dla poszczególnych pacjentów w odpowiednich punktach podania leku. W przypadku oszacowań dla awatrombopagu przyjęto, iż pacjent otrzymuje w trakcie wizyty ambulatoryjnej liczbę opakowań leku wystarczającą do pokrycia zapotrzebowania na kolejne 30,44 dni.

Oszacowania przeprowadzono z zastosowaniem dokumentu elektronicznego dostarczonego przez wnioskodawcę poprzez edytowanie części formuł w arkuszu „Wyniki CMA”.

Wyniki oszacowań przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 42. Oszacowanie kosztu terapii awatrombopagiem i romiplostymem z uwzględnieniem kosztu wydania i podania leków (opracowanie własne)**

Wyszczególnienie	Koszt terapii awatrombopagiem [PLN]	Koszt* terapii romiplostymem [PLN] (zakres)
[redacted]		
Koszt leków	[redacted]	16 983,83
Oszacowany koszt wydania i podania w analizowanym okresie	108,16	1 293,33 (470,30; 2 116,36)
Koszt łącznie	[redacted]	18 277,17 (17 454,13; 19 100,19)
Wynik ekonomiczny	Wartość referencyjna	[redacted]
[redacted]		
Koszt leków	[redacted]	<b>10 542,68</b>
Oszacowany koszt wydania i podania w analizowanym okresie	108,16	1 293,33 (470,30; 2 116,36)
Koszt łącznie	[redacted]	<b>11 836,02 (11 012,98; 12 659,04)</b>
Wynik ekonomiczny	Wartość referencyjna	[redacted]
* Oszacowania mogą różnić się wartościami ze względu na stosowanie zaokrągleń		

Poniżej przedstawiono progowe urzędowe ceny zbytu wraz z uwzględnieniem powyższych oszacowań dla porównania

**Tabela 43. Progowe urzędowe ceny zbytu dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ, zaktualizowane o oszacowania Agencji)**

Wyszczególnienie	Progowe UCZ [PLN]	
	[redacted]	[redacted]
<b>Względem romiplostymu</b>		
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 10 tabl.	[redacted]	[redacted]
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 15 tabl.	[redacted]	[redacted]
Doptelet, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.	[redacted]	[redacted]

Powyższe oszacowania wskazują, iż włączenie do analizy dodatkowego typu kosztów nie miało wpływu na wnioskowanie przedstawione w analizie, jednak miało istotny wpływ na wartości oszacowane w ramach analizy podstawowej, w szczególności na oszacowane progowe urzędowe ceny zbytu.

<sup>6</sup> Przyjęto wartość punktu na 1,00 PLN

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Doptelet, preparatu zawierającego awatrombopag w postaci tabletek powlekanych, w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia*), opornych na inne metody leczenia.

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Doptelet (zakończonych, przedstawiających zrecenzowane wyniki) w których wykazano wyższość leku nad refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy [redacted] miesięczny koszt terapii lekiem Doptelet (awatrombopag) jest [redacted] względem stosowania eltrombopagu o kwotę [redacted] natomiast w przypadku porównania z romiplostymem – [redacted]

Na przedstawione wyniki w dużym stopniu wpływa [redacted]

[redacted] kosztów względem eltrombopagu o wartość [redacted], natomiast w przypadku porównania z romiplostymem [redacted] ( [redacted] ) zgodnie z kosztem rzeczywiście ponoszonym przez płatnika.

W znacznym stopniu na wynik oszacowania wpływają założenia dotyczące wielkości dawek leków stosowanych u pacjentów. W przypadku porównania z romiplostymem wnioskowanie to zmienia się wyłącznie w przypadku zastosowania maksymalnych dawek awatrombopagu obserwowanych w badaniu AVA-305 w fazie zasadniczej i przedłużonej (tj. odpowiednio [redacted] oraz [redacted] mg/dzień) przy pozostałych czynnikach niezmiennych. W przypadku porównania z eltrombopagiem zmianę wnioskowania obserwowano w przypadku 14 analizowanych scenariuszy, **w tym w przypadku przyjęcia wartości zgodnych z oszacowaniem szwedzkiej agencji HTA (TLV), tj. dawkowania określonego na podstawie badania Jurczak 2018 dla awatrombopagu oraz wyników badania EXTEND dla eltrombopagu (średni miesięczny koszt stosowania leku Doptelet [redacted] od leku Revolade).**

W związku z powyższymi wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę w ramach porównania kosztochłonności stosowania awatrombopagu z eltrombopagiem należy uznać za wysoce niepewne.

Na uwagę zasługuje brak uwzględnienia kosztów wydania oraz podania leków oraz monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych. W pierwszym przypadku pominięcie kosztu podania leków skutkowało niedoszacowaniem kosztów stosowania romiplostymu względem awatrombopagu – w przypadku porównania z eltrombopagiem można uznać ten koszt jako nieróżniący, ponieważ obie terapie są stosowane doustnie. W przypadku braku uwzględnienia kosztów monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie jest możliwe oszacowanie wiarygodnych kosztów różniących, ponieważ założono podobny profil bezpieczeństwa dla wszystkich analizowanych leków, mimo iż część zdarzeń niepożądanych może być związana ze mechanizmem działania i/lub podania leku (np. odczynny skórny w miejscu podania).

## 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

Celem przeprowadzonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Doptelet (awatrombopag) w postaci tabletek powlekanych do stosowania doustnego w ramach proponowanego programu lekowego: B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” W ramach AWB wnioskodawcy oceniono również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ), która odpowiada jednocześnie perspektywie wspólnej (NFZ + pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (założenie realizacji proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii od 2022 roku).

##### Populacja

Do leczenia awatrombopagiem zgodnie z zapisami kryteriów włączenia wnioskowanego programu lekowego, będą kwalifikować się pacjenci dorośli ( $\geq 18$  r.ż.) z rozpoznaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia awatrombopagiem:

- 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/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Doptelet (awatrombopag) pod postacią tabletek powlekanych nie jest refundowany ze środków publicznych w populacji docelowej, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia Doptelet będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

##### Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym w rozważanym wskazaniu dostępne są 2 leki należące, tak jak wnioskowana technologia medyczna, do agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA): romiplostym wśród pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i eltrombopag wśród pacjentów po niepowodzeniu splenektomii oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do jej przeprowadzenia, podawane jako monoterapia lub z terapią uzupełniającą skierowaną przeciw ITP i refundowane ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Mając na uwadze, że romiplostym dostępny jest w programie B.97. stosunkowo od niedawna (wrzesień 2020 r.), jest on lekiem droższym i cechuje się innym sposobem podawania w porównaniu do eltrombopagu, jego docelowe wykorzystanie jest trudne do przewidzenia i tym samym w analizie podstawowej testowano szeroki zakres wykorzystania romiplostymu.

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzenie awatrombopagu w ramach istniejącego programu lekowego B.97. spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia

dotychczas dostępnych technologii refundowanych w ramach programu B.97 – eltrombopagu i romiplostymu. przez wnioskowaną technologię medyczną.

### **Warianty analizy**

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty analizy podstawowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny, które oparto o kluczowe założenia związane z szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki.

Jako wysoce niepewny parametr analizy wnioskodawca wskazał również docelowe wykorzystanie leków w programie B.97., w tym romiplostymu i awatrombopagu (w przypadku jego refundacji).

Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

## **6.1.2. Dane wejściowe do modelu**

### **Populacja**

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego produktu leczniczego definiowane są przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Treść wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia uwzględnia włączenie nowego leku z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) – awatrombopag (Doptelet) w formie doustnej w postaci tabletek powlekanych.

Należy podkreślić, że we wnioskowanym programie leczenie awatrombopagiem można rozpocząć u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, którzy w aktualnym programie lekowym mają dostęp do terapii romiplostymem (Nplate) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do podania podskórnego lub eltrombopagiem (Revolade) w postaci tabletek powlekanych do podania doustnego oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii, którzy aktualnie mogą być kwalifikowani jedynie do leczenia eltrombopagiem. Biorąc pod uwagę powyższe, romiplostym refundowany jest wyłącznie w leczeniu pierwszej grupy chorych, a eltrombopag w pierwszej i drugiej grupie chorych. Wnioskowane wskazanie obejmuje również pierwszą i drugą grupę chorych.

Kryteria kwalifikacji do istniejącego programu leczenia romiplostymem lub eltrombopagiem są takie same jak kryteria do kwalifikacji leczenia produktem Doptelet (awatrombopag), w związku z czym populacja docelowa analizy jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia ITP romiplostymem lub eltrombopagiem w ramach istniejącego programu lekowego.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

#### Pacjenci po niepowodzeniu splenektomii:

- Liczebność populacji chorych określono na podstawie okresowych sprawozdań NFZ za lata 2019-2020 dotyczących liczby pacjentów z analizowanej populacji leczonych eltrombopagiem i romiplostymem w ramach istniejącego programu wielolekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. W oszacowaniach uwzględniono dostępne dane z najdłuższego okresu, tj. do końca 2020 roku, w którym dostępne było leczenie jedynie grupy pacjentów po niepowodzeniu splenektomii (leczenie pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii zostało objęte refundacją od 1 listopada 2021 roku).
- W wariantcie najbardziej prawdopodobnym dokonano ekstrapolacji liniowej liczby pacjentów na lata 2021-2023 z wykorzystaniem danych z lat 2019-2020 po osiągniętej stabilizacji liczby pacjentów w programie zgodnie z danymi z portalu Statystyki NFZ; w wariantcie minimalnym uwzględniono stałą liczbę pacjentów na poziomie jak w 2019 roku (pierwszy rok stabilizacji); w wariantcie maksymalnym – liniową ekstrapolację na podstawie danych z lat 2018 – 2020.

#### Pacjenci z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii:

- Liczebność populacji chorych określono w pierwszej kolejności na podstawie danych NFZ dotyczących liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Polsce



klasyfikowanej pod kodem ICD-10 D69.3 w latach 2015-2018 oraz ekstrapolacji ww. danych na kolejne lata horyzontu analizy za pomocą prognozy prostoliniowej, w której [redacted] stanowiły odpowiednio minimalny i maksymalny wariant analizy. Następnie populację zawężono zgodnie z treścią programu lekowego do pacjentów:

- o z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego [redacted]
- o z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii [redacted]
- o leczonych w aktualnym programie dostępnymi terapiami [redacted]

Szczegółowy opis założeń wnioskodawcy dotyczący oszacowań populacyjnych w horyzoncie czasowym analizy zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana – analiza podstawowa**

Parametr	Odsetek pacjentów (min-max)	Liczba pacjentów (min-max)	Źródło
<b>Pacjenci po niepowodzeniu splenektomii</b>			
Roczna liczba pacjentów leczonych ELT i ROM (co najmniej 1 dawką) w ramach PL leczenia ITP w latach 2018*-2020	-	2018: 62 2019: 116 2020: 125	Dane ze sprawozdań NFZ
Przyrost rocznej liczby pacjentów leczonych ELT i ROM w kolejnych latach horyzontu analizy	-	[redacted] [redacted] [redacted]	Założenie wnioskodawcy na podstawie danych ze sprawozdań NFZ: wariant prawdopodobny: ekstrapolacja liniowa z uwzględnieniem danych z lat 2019-2020 wariant minimalny: stała liczba pacjentów na poziomie jak w 2019 roku; wariant maksymalny: ekstrapolacja liniowa na podstawie danych z lat 2018-2020.
<b>Pacjenci z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii</b>			
Liczba dorosłych pacjentów z ITP klasyfikowanej pod kodem ICD-10 D69.3 w latach 2015-2018	-	2015: 3 670 2016: 3 878 2017: 4 151 2018: 3 931	Dane NFZ uzyskane z AWA Revolade 2019
Przyrost liczby dorosłych pacjentów z ITP klasyfikowanej pod kodem ICD-10 D69.3 w kolejnych latach horyzontu analizy	-	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	Założenie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ: wariant prawdopodobny: prognoza prostoliniowa wariant minimalny: [redacted] wariant maksymalny: [redacted]
Pacjenci z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]
Pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] wariant prawdopodobny: średnia z odpowiedzi [redacted] wariant minimalny i maksymalny: wartości skrajne [redacted]
Pacjenci leczeni w aktualnym PL dostępnymi terapiami**	[redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]



Parametr	Odsetek pacjentów (min-max)	Liczba pacjentów (min-max)	Źródło
Horyzont analizy	1 rok (min-max)		2 rok (min-max)
Populacja docelowa, wskazana we wniosku			

\*wprowadzenie eltrombopagu w leczeniu ITP w ramach programu lekowego B.97 od maja 2018 r., natomiast romiplostymu od września 2020

\*\*w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do splenektomii w aktualnym programie lekowym leczenia ITP dostępna jest terapia eltrombopagiem

Skróty: AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji; ELT – eltrombopag; PL – program lekowy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; ROM – romiplostym

### Udziały w rynku poszczególnych komparatorów

W ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca założył, że populacja docelowa w przypadku pacjentów po niepowodzeniu splenektomii będzie otrzymywać leczenie romiplostymem lub eltrombopagiem, natomiast pacjenci z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia zabiegu będą mogli być leczeni tylko eltrombopagiem w ramach obowiązującego programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”. Aktualne udziały romiplostymu i eltrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oszacowano na podstawie dostępnych danych NFZ w zakresie liczby pacjentów objętych leczeniem poszczególnymi lekami w programie B.97 z lat 2018-2020. Mając na uwadze, że romiplostym dostępny jest w programie B.97. od września 2020 roku, w wariacie prawdopodobnym analizie podstawowej uwzględniono stopniowy wzrost wykorzystania tego leku w programie B.97. do końca horyzontu czasowego, ale wyłącznie wśród pacjentów po niepowodzeniu splenektomii (romiplostym nie jest refundowany wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii) na poziomie dwukrotnego zwiększenia udziału leku każdego kolejnego roku. W przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii (brak takich pacjentów w danych NFZ do końca 2020 roku) uwzględniono wykorzystanie wyłącznie eltrombopagu w scenariuszu istniejącym.

W scenariuszu nowym założono, że wnioskowana interwencja (Doptelet, awatrombopag) będzie zastępować technologie opcjonalne (eltrombopag, romiplostym) zgodnie z ich udziałami w scenariuszu istniejącym. Wykorzystanie wnioskowanej technologii w programie B.97. wśród pacjentów po niepowodzeniu splenektomii określono na poziomie [ ] – wykorzystanie wnioskowanej technologii będzie o połowę niższe w roku 1. refundacji (przyjęto liniowy wzrost wykorzystania tego leku). W przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii uwzględniono docelowe przejęcie około [ ] tych pacjentów przez wnioskowaną technologię – w 1. roku refundacji założono wykorzystanie wnioskowanej technologii o połowę niższe (przyjęto liniowy wzrost wykorzystania tego leku).

Udziały w rynku eltrombopagu, romiplostymu i leku Doptelet (awatrombopag) w wariacie prawdopodobnym analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. Poszczególne odsetki zaokrąglono do pełnych jednośc.

**Tabela 45. Udziały procentowe w rynku poszczególnych komparatorów i leku Doptelet (awatrombopag) w wariacie prawdopodobnym analizie podstawowej**

Wskazanie	Terapia	Horyzont analizy	
		1 rok	2 rok
<b>Scenariusz istniejący</b>			
pacjenci po niepowodzeniu splenektomii	AVA	[ ]	[ ]
	ELT	[ ]	[ ]
	ROM	[ ]	[ ]
pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	AVA	[ ]	[ ]
	ELT	[ ]	[ ]
	ROM	[ ]	[ ]
<b>Scenariusz nowy</b>			
pacjenci po niepowodzeniu splenektomii	AVA	[ ]	[ ]
	ELT	[ ]	[ ]
	ROM	[ ]	[ ]
pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	AVA	[ ]	[ ]

	ELT		
	ROM		

Skróty: AVA – awatrombopag; ELT – eltrombopag; ROM – romiplostym

Przyjęte odsetki wykorzystania poszczególnych leków w wariacie minimalnym i maksymalnym oparte na opcjonalnych udziałach w rynku romiplostymu (scenariusz istniejący) i awatrombopagu (scenariusz nowy) opisano w rozdziale 2.9. AWB wnioskodawcy.

## Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej, dlatego też założenia i dane wejściowe dla kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2 dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące porównywane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W AWB uwzględniono koszt leków, tj. koszt wnioskowanej technologii medycznej oraz koszty technologii opcjonalnych, jako jedyną kategorię różniących kosztów bezpośrednich medycznych w przyjętych scenariuszach z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Podsumowanie uwzględnionych kosztów w analizie podstawowej**

Kategoria kosztów			Całkowite koszty [PLN] za 1 mg/mcg <sup>#</sup>	
Koszt jednostkowy leków	AVA			
	ELT	Revolade 25/50 mg, tabletki powlekane do podania doustnego, blister 28 tabletek	4,8273	3,2732
	ROM	Nplate 125/250 mcg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	10,6385	6,6039

Skróty: AVA – awatrombopag; CZN – cena zbytu netto; ELT – eltrombopag; ROM – romiplostym; RSS – instrument dzielenia ryzyka

## Inne założenia

- W AWB wnioskodawcy wykorzystano założenia i obliczenia modelu analizy ekonomicznej. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu. Charakterystykę populacji pacjentów wzięto pod uwagę jedynie przy ocenie zużycia analizowanych leków (m.in.: dawkowanie romiplostymu zależne od masy ciała).
- Określając wielkość zużycia analizowanych leków uwzględniono aspekty związane z dawkowaniem leków, różnego *compliance* (przestrzeganie zaleceń terapeutycznych) i *persistance* (wytrwałość w stosowaniu terapii) poszczególnych pacjentów oraz różnego momentu rozpoczęcia leczenia w programie B.97 przez pacjentów w danym roku. Aspekty te zostały zasymulowane w ramach jednego parametru określającego średnią liczbę dobowych dawek poszczególnych leków w roku (tj. odsetek dni objętych leczeniem w danym roku) przyjętych przez pacjenta objętego leczeniem w programie w danym roku określonego na podstawie dostępnych danych NFZ. Z uwagi na podobną skuteczność kliniczną przyjęto, że wartość tego parametru będzie taka sama dla wszystkich leków – równa [redacted].

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wydatki budżetowe ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z ITP w ramach istniejącego programu lekowego B.97 eltrombopagiem i romiplostymem wyniosły w latach 2018-2021 odpowiednio

Zestawienie wydatków raportowanych przez NFZ (Komunikaty DGL, Uchwały Rady NFZ) dotyczących kwoty refundacji za leki stosowane w programie B.97. w latach 2018-2020 przedstawiono poniżej.

Tabela 48. Parametry wykorzystane do oszacowania wydatków budżetowych na refundację komparatorów w latach 2018-2020

Rok	Kwota refundacji w PL B.98 i B.97 [PLN]		Liczba jednostek rozliczeniowych w ramach PL B.97 [mg/mcg]		Liczba jednostek rozliczeniowych w ramach PL B.98 [mg]		Kwota refundacji ELT i ROM w PL B.97 [PLN]
	ELT	ROM	ELT	ROM	ELT	ROM	
2018	2 146 910	-	204 700	-	103 525	-	
2019	6 452 538	-	1 101 150	-	574 628	-	
2020	7 224 668,70	131 586,64	1 256 205	10 686	891 325	8 577	

Skróty: ELT – eltrombopag; PL – program lekowy; ROM – romiplostym

Kwotę refundacji za leki stosowane w programie B.97. w roku 2021 szacowano na podstawie prognoz

Tabela 49. Parametry wykorzystane do prognozy wydatków budżetowych w 2021 roku na refundację komparatorów

Tygodniowe zużycie [mg/mcg]*		Liczba tygodni w roku^	Liczba rocznych dawek#		Roczne zużycie [mg/mcg]		Koszt jednostkowy z I połowy 2021 [PLN]		Kwota refundacji PL B.97 [PLN]	

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Doptelet w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, zmniejszą się o w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji. Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Doptelet (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w łącznej populacji docelowej, wyniosą odpowiednio

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej (oba wskazania) – wariant prawdopodobny, ██████████

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Wydatki inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa*
██████████				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Doptelet w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, ██████████ zmniejszą się o ██████████ w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji. Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Doptelet (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji, ██████████ w łącznej populacji docelowej, wyniosą odpowiednio ██████████

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej (oba wskazania) – wariant prawdopodobny, ██████████

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Wydatki inkrementalne [PLN]	Zmiana procentowa*
██████████				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantach minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym ██████████ dla populacji łącznej. Wyniki wariantów skrajnych ██████████ można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale 3.2, Tabela 21.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizy zbiorczej (oba wskazania) w wariantach minimalnym i maksymalnym ██████████ – wydatki inkrementalne i koszt refundacji leku Doptelet

Wariant	1 rok	2 rok
<b>Koszty inkrementalne [PLN]</b>		
Prawdopodobny	██████████	██████████
Minimalny	██████████	██████████
Maksymalny	██████████	██████████
<b>Koszty refundacji leku Doptelet [PLN]</b>		
Prawdopodobny	██████████	██████████
Minimalny	██████████	██████████

Wariant	1 rok	2 rok
Maksymalny		

Wyniki analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy podstawowej. Stosowanie leku Doptelet wiązało się z oszczędnościami z perspektywy płatnika. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Doptelet w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej zmniejszą się o w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. 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?	?	Komentarz dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag
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	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w swoich analizach założył, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Doptelet w ramach istniejącego programu lekowego leczenia ITP, spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych aktualnie stosowanych w rozważanych wskazaniach (eltrombopag i romiplostym) proporcjonalnie do ich udziału w rynku w scenariuszu istniejącym. Jest to pewne uproszczenie, które może nie być dokładnie odwzorowane w rzeczywistości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż.  Zgodnie z najnowszymi danymi ze sprawozdań NFZ z 2021 r. wykorzystanie romiplostymu w programie B.97. rośnie z roku na rok, co także uwzględniono w AWB wnioskodawcy zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym. Należy przy tym podkreślić, że rzeczywisty przyrost liczby pacjentów leczonych w programie B.97. romiplostymem w 2021 r. względem poprzedniego roku wyniósł 73%, co może być spowodowane zaobserwowanym na podstawie danych NFZ przechodzeniem pacjentów na terapię romiplostymem po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem. Tym samym ciągły wzrost wykorzystywania tego leku. mieć znaczenie w oszacowaniu udziałów rynkowych i sprzedaży wnioskowanego leku w kolejnych latach horyzontu analizy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że wie koszt dostaw leku Doptelet, 20 mg, 10, 1 blister wyniesie: • w I roku:



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> <li>w II roku: [REDACTED]</li> </ul> Doptelet, 20 mg, 15, 1 blister wyniesie: <ul style="list-style-type: none"> <li>w I roku: [REDACTED]</li> <li>w II roku: [REDACTED]</li> </ul> Doptelet, 20 mg, 30, 2 blistry wyniesie: <ul style="list-style-type: none"> <li>w I roku: [REDACTED]</li> <li>w II roku: [REDACTED]</li> </ul> Razem: [REDACTED] <p>Biorąc pod uwagę liczbę zużytych tab. Doptelet 20 mg w I i II roku analizy wynoszącą w przybliżeniu [REDACTED], zadeklarowaną przez wnioskodawcę wielkość dostaw powyższych prezentacji leku Doptelet w przypadku objęcia refundacją nie pokryje zapotrzebowania zadeklarowanego zgodnie z oszacowaniem AWB dla wariantu podstawowego. w I jak i II roku refundacji.</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB: (minimalny i maksymalny), które oparto o kluczowe założenia związane z szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej.</p> <p>AWB zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki (przyjęcie wartości skrajnych i alternatywnych scenariuszy).</p>

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

- W ramach niniejszej analizy parametry kosztowe określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej (...). Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania (...) dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

#### Komentarz Agencji:

W ramach ograniczeń założeń i struktury modelu wnioskodawcy zidentyfikowanych w analizie ekonomicznej, analitycy Agencji zwracają uwagę na brak uwzględnienia kosztów podania romiplostymu w ramach wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji pacjentom z analizowanej populacji, jako kosztu różniącego analizowane substancje. Koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy określone są zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej, dlatego pominięcie kategorii kosztowej związanej z podaniem leku jako kosztu różniącego jest również ograniczeniem analizy wpływu na budżet. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.21 analizy ekonomicznej.

- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentek (por. rozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

#### Komentarz Agencji:

Analizując wykorzystane przez wnioskodawcę źródła informacji do oszacowań populacyjnych, w szczególności subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, posłużono się m.in. [REDACTED]

[REDACTED] posłużył wnioskodawcy do określenia liczebności pacjentów nieskutecznie leczonych z zachowaną śledzioną, co pozwoliło tym samym częściowo

zawęzić populację zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego. Należy przy tym podkreślić, że [redacted] nie uwzględnia pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego niż kortykosteroidy, przez co nie stanowi dokładnego odzwierciedlenia charakterystyki pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, którzy zgodnie z kryteriami włączenia oprócz braku odpowiedzi na kortykosteroidy mogą wykazywać niedostateczną odpowiedź na np. dożylną immunoglobulinę.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

Na podstawie dostępnych danych NFZ dotyczących liczby dorosłych pacjentów klasyfikowanych pod kodem ICD-10 D69.3 w latach 2019-2021:

W oszacowaniach liczebności populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii wnioskodawca w pierwszej kolejności posłużył się danymi NFZ uzyskanymi z AWA Revolade 2019 w zakresie liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg. ICD-10: D69.3. za lata 2015-2018. W celu oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D69.3 w Polsce, wnioskodawca dokonał ekstrapolacji podanych wyżej danych na kolejne lata uwzględniając w prognozach regresję prostoliniową. Należy podkreślić, że założenie wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym wiązało się z [redacted] liczby dorosłych pacjentów z ITP klasyfikowanej pod kodem ICD-10 D69.3., w kolejnych latach horyzontu analizy, co nie odzwierciedla zjawiska zaobserwowanego na podstawie najnowszych danych uzyskanych przez analityków Agencji z bazy NFZ za lata 2019-2021 wskazujących na spadek liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3, przykładowo:

- 2019 r.: [redacted] osób z prognoz wnioskodawcy vs 3 892 osób według danych NFZ;
- 2020 r.: [redacted] osób z prognoz wnioskodawcy vs 3 575 osób według danych NFZ;
- 2021 r.: [redacted] osób z prognoz wnioskodawcy vs 2 770 osób według danych NFZ;

Uwzględnienie najnowszych danych NFZ w analizie wnioskodawcy wpłynęłoby na zmianę wielkości populacji pacjentów z ITP stanowiącą wartość wyjściową do oszacowania subpopulacji z przeciwwskazaniami do splenektomii. Należy jednak podkreślić, że wynik wariantu minimalnego ([redacted]), dzięki któremu uzyskano w latach 2019-2021 liczebność populacji z ITP [redacted] niż z danych NFZ, nie wpłynął na wnioskowanie.

Należy mieć jednak na uwadze, iż na powyższe dane dotyczące lat 2020-2021 wpływ może mieć globalna epidemia wirusa SARS-CoV-2, wywołującego chorobę COVID-19.

Na podstawie dostępnych danych ze sprawozdań okresowych NFZ za rok 2021:

W oszacowaniach liczebności populacji pacjentów po niepowodzeniu splenektomii wnioskodawca w pierwszej kolejności posłużył się danymi ze sprawozdań NFZ w zakresie rocznej liczby pacjentów leczonych eltrombopagiem i romiplostymem w ramach programu lekowego B.97. w latach 2018-2020. W celu oszacowania aktualnej liczebności populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.97., wnioskodawca dokonał ekstrapolacji liniowej podanych wyżej danych na kolejne lata. Należy podkreślić, że założenie wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym wiązało się z [redacted] liczby pacjentów w kolejnych latach horyzontu analizy, co nie odzwierciedla zjawiska zaobserwowanego na podstawie najnowszych danych uzyskanych przez analityków Agencji ze sprawozdań NFZ za rok 2021 wskazujących na zwiększony przyrost liczby pacjentów leczonych w programie B.97.:

- 2021 r.: [redacted] z prognoz wnioskodawcy [redacted] vs 154 osób według danych NFZ (przyrost względem poprzedniego roku na poziomie 23%);

Uwzględnienie najnowszych danych ze sprawozdań NFZ w analizie wnioskodawcy wpłynęłoby na zmianę wielkości populacji pacjentów z ITP stanowiącą wartość wyjściową do oszacowania subpopulacji po niepowodzeniu splenektomii. Należy jednak podkreślić, że wynik wariantu maksymalnego (ekstrapolacja liniowa na podstawie danych z lat 2018-2020), dzięki któremu uzyskano w roku 2021 liczebność populacji leczonej w programie B.97. [redacted] niż z danych NFZ, nie wpłynął na wnioskowanie.

Dodatkowa pula pacjentów:

W ramach szacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu objęcia jej refundacją, jako punkt wyjścia przyjęto wielkość populacji, która rozpocznie leczenie awatrombopagiem w wyniku zastępowania stosowania innych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.97. w horyzoncie czasowym analizy. Założono, że na powyższą populację składają się nowi chorzy rozpoczynający leczenie w programie.

- Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego, które nie precyzują postępowania w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dostępnymi lekami z grupy TPO-RA, wnioskowany produkt leczniczy można zastosować również u pacjentów, którzy w momencie

objęcia refundacją wnioskowanej technologii nie są leczeni w programie w wyniku niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejszy TPO-RA. Zgodnie z pozyskanymi danymi NFZ, część z tych pacjentów zachowuje ciągłość terapii poprzez zmianę leczenia z ELT na ROM.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (Provan 2019), danymi z badania Al.-Samkari 2022 oraz w opinii eksperta pozyskanej w trakcie prac nad AWA nie sprecyzowano kolejności stosowania TPO-RA po niepowodzeniu innego leku z grupy TPO-RA – wnioskowany lek można zatem zastosować po niepowodzeniu leczenia jednego z dostępnych leków TPO-RA (ELT czy ROM) lub dopiero po zastosowaniu tych dwóch terapii.

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. Podobna sytuacja dotyczy pacjentów, którzy nie wykazywali odpowiedzi na dwa aktualnie refundowane leki z grupy TPO-RA. 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 Doptelet do refundacji rozpoczną ponownie leczenie w programie B.97. wnioskowaną technologią medyczną.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto analizę wrażliwości dla następujących parametrów, których wartości testowano również w analizie ekonomicznej:

- Opcjonalne dane dotyczące masy ciała (SA 09-10);
- Uwzględnienie poszczególnych prezentacji produktu Doptelet (SA 11-13);
- Opcjonalne dane dla dawki Revolade, Nplate, Doptelet (SA 15-36)
- Dawkowanie wszystkich leków na podstawie DDD (SA 37);
- Dawkowanie wszystkich leków na podstawie informacji z ChPL (średnia z zakresu) (SA 38);
- Dawkowanie jak w modelu SMC (SA 39);
- Dawkowanie jak w modelu TLV (SA 40);

Dokładny opis zmienności powyższych parametrów opisano w rozdziale 5.2.3 AWA, natomiast pozostałe założenia dla parametrów obciążonych niepewnością testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości AWB opisano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

Oznaczenie scenariusza	Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej (wariant prawdopodobny)	Nowa wartość parametru (min, max, alter)	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
SA 03	Wnioskowana technologia przejmuje cały rynek (PL B.97.) od 2. roku	grupa chorych po splenektomii: 33,3%; grupa chorych z zachowaną śledzioną: 50%	max	grupa chorych po splenektomii oraz grupa chorych z zachowaną śledzioną: 100%	Założenie wnioskodawcy
SA 04	Wnioskowana technologia przejmuje rynek na poziomie przejścia Nplate w 2020 od 2. roku		min	grupa chorych po splenektomii oraz grupa chorych z zachowaną śledzioną: 5,6%	Uchwała Nr 5/2021/III Rady NFZ z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania







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

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Doptelet (awatrombopag) do podania doustnego w postaci tabletek powlekanych w ramach programu lekowego leczenia ITP. Obecnie dla pacjentów dostępna jest terapia romiplostymem (Nplate) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do podania podskórnego lub eltrombopagiem (Revolade) w postaci tabletek powlekanych do podania doustnego oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii, którzy aktualnie mogą być kwalifikowani jedynie do leczenia eltrombopagiem.

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla leku Doptelet definiowane są przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego. Kryteria kwalifikacji do istniejącego programu leczenia romiplostymem lub eltrombopagiem są takie same jak kryteria do kwalifikacji leczenia produktem Doptelet (awatrombopag), w związku z czym populacja docelowa analizy jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia ITP romiplostymem lub eltrombopagiem w ramach istniejącego programu lekowego.

Wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wskazują, że przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Doptelet (awatrombopag) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia ITP, wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, [REDACTED], zmniejszą się o [REDACTED] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji. W przypadku [REDACTED] decyzja o objęciu refundacją produktu Doptelet w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje również spadek prognozowanych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, o [REDACTED] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

[REDACTED] wynikają z uwzględnienia w oszacowaniach kosztów technologii opcjonalnych [REDACTED]. W celu określenia [REDACTED] dla wnioskowanej technologii medycznej, analitycy przeprowadzili obliczenia własne, na podstawie których oszacowano, że przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Doptelet (awatrombopag) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia ITP, wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, [REDACTED], zwiększą się o [REDACTED] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

Różnice składowe kosztów między porównywanymi interwencjami stanowiły koszty leków (koszt ocenianej technologii medycznej i technologii opcjonalnej).

Analiza wrażliwości potwierdza w większości wariantów wnioski z analizy podstawowej, wskazując na oszczędności dla płatnika w przypadku [REDACTED].

Głównym ograniczeniem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest założenie dotyczące rzeczywistego dawkowania ocenianych substancji czynnych, co zostało poruszone przez analityków także w analizie ekonomicznej, w rozdziale 5.4. Wskazują na to wyniki analizy wrażliwości AWB, w ramach której największy wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego zarówno w 1 jak i 2 roku horyzontu analizy odnotowano uwzględniając maksymalne dawki leku Doptelet z badania AVA-305 fazy zasadniczej lub fazy zasadniczej i rozszerzonej co mogłoby wpłynąć na wnioskowanie z analizy podstawowej.

Wnioskodawca w ramach ograniczeń AWB ponadto zwrócił uwagę na parametry kosztowe określone na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej, które również mogą być obciążone niepewnością. Wśród ograniczeń przeprowadzonego modelowania, które dotyczą również analizy wpływu na budżet, analitycy Agencji zwracają uwagę na brak uwzględnienia kosztu podania romiplostymu w ramach wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji pacjentom z analizowanej populacji, jako kosztu różniącego analizowane substancje. Pominięcie powyższej kategorii kosztów skutkowało niedoszacowaniem kosztów stosowania romiplostymu względem awatrombopagu.

W ramach prognozowania oszacowań populacyjnych analitycy Agencji zwracają uwagę na uwzględnione w AWB wnioskodawcy dane z badania PLATE, które nie stanowiły dokładnego odzwierciedlenia charakterystyki

pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, a co za tym idzie stanowiły ograniczenie w szacowaniu populacji docelowej.

Ocenę liczebności populacji pacjentów w AWB wnioskodawcy przeprowadzono głównie przy uwzględnieniu danych NFZ. Zgodnie z najnowszymi danymi pochodzącymi z tego źródła, dotyczącymi liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 oraz danymi z okresowych sprawozdań NFZ w AWB wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym nie uwzględniono odpowiednio: ciągłego spadku liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 obserwowanego od 2018 r. oraz zwiększonego przyrostu rocznej liczby pacjentów leczonych w programie B.97. w kolejnych latach horyzontu analizy w porównaniu do prognoz przeprowadzonych przez wnioskodawcę.

Dodatkowo, w ramach szacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu objęcia jej refundacją, pominięto pulę pacjentów, którzy w momencie wprowadzania produktu Doptelet do refundacji rozpoczną ponownie leczenie w programie B.97. wnioskowaną technologią medyczną po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiami/lub romiplostyem.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Doptelet spowoduje zmniejszenie wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, [REDACTED] dla wnioskowanej technologii i komparatorów.

Ze względów na wykazanie możliwego wzrostu nakładów finansowych w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił propozycję uwolnienia środków w postaci:

- renegocjacji ceny leków zawierających substancję czynną [REDACTED]
- uwolnienie środków finansowych poprzez wprowadzenie leków generycznych lub biopodobnych, zawierających substancje czynne [REDACTED]

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

**Tabela 57 Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań**

Wyszczególnienie		Rok 1	Rok 2	Okres 2 lat
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wdrożenie proponowanych przez wnioskodawcę rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [REDACTED], będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości około [REDACTED]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. Krzysztof Chojnowski wskazał, że w wyniku włączenia nowego leku z grupy agonistów receptora trombopoetyny w ramach obowiązującego programu lekowego B.97 leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem, lub romiplostymem lub awatrombopagiem powinny być jednakowe z uwzględnieniem różnic we wskazaniach rejestracyjnych w ChPL. W programie powinien również znaleźć się zapis umożliwiający przejście pacjentów na inny lek z grupy TPO-RA w razie braku skuteczności lub występowania działań niepożądanych jednego z TPO-RA. Ekspert podkreślił również, że niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia, będąca jednym z kryteriów kwalifikacji do programu, powinna być szczegółowiej zdefiniowana.

W zapisach dotyczących dawkowania leków w programie prof. Krzysztof Chojnowski zwrócił uwagę, że w przypadku pacjentów przechodzących z programu pediatrycznego leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej do wnioskowanego programu lekowego, powinni oni kontynuować leczenie lekiem w ostatnio stosowanej skutecznej dawce.

Ponadto, utrzymywanie się odpowiedzi płytkowej po odstawieniu TPO-RA w opinii eksperta powinno być jednym z kryteriów wyłączenia z wnioskowanego programu.

Komentarze eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58. Uwagi do proponowanej treści programu lekowego**

Część programu	Komentarze prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedra Hematologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kryteria kwalifikacji	<i>Uważam, że kryteria kwalifikacji do wszystkich trzech agonistów powinien być jednakowe, z uwzględnieniem różnic we wskazaniach rejestracyjnych w ChPL. W razie braku skuteczności jednego z agonistów lub występowania działań niepożądanych zastosowanie innego TPO-RA może być skuteczne w ponad 50% przypadków. Powinna być bliżej określona niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia: np. liczba płytek &lt;30 G/l i/lub występowanie krwawień.</i>
Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie	<i>Należy dodać, że pacjenci, którzy przechodzą do programu lekowego dla osób &gt;18 r.ż. z programu pediatrycznego wchodzi z ostatnio stosowaną skuteczną dawką.</i>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<i>Nie mam uwag</i>
Monitorowanie leczenia	<i>Nie mam uwag</i>
Monitorowanie programu	<i>Nie mam uwag</i>
Czas leczenia w programie	<i>Nie mam uwag</i>
Kryteria wyłączenia	<i>Uważam, że można dodać: utrzymywanie się odpowiedzi płytkowej po odstawieniu TPO-RA.</i>

### Uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego

Jednym z kryteriów wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego jest zaburzenie czynności wątroby określone w skali Child-Pugh  $\geq 5$  dla leczenia eltrombopagiem lub  $\geq 7$  dla leczenia romiplostymem – nie uwzględniając przy tym możliwości wyłączenia pacjentów z programu lekowego w przypadku zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia wnioskowaną technologią medyczną – awatrombopagiem. Zgodnie z ChPL Doptelet ze względu na ograniczoną ilość dostępnych informacji, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awatrombopagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh  $\geq 10$ ). Dodatkowo wskazano, że pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpocząć leczenie awatrombopagiem wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko. Powyższe zapisy z ChPL Doptelet, ograniczają możliwość stosowania awatrombopagu u niektórych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z tym zdaniem analityków zasadnym byłoby uwzględnienie tego stanu chorobowego (wynik w skali Child-Pugh  $\geq 10$ ) jako kryterium warunkowego wyłączenia z programu lekowego podczas leczenia awatrombopagiem.

Podczas monitorowania leczenia eltrombopagiem, romiplostymem lub awatrombopagiem, częstotliwość badań przeprowadzanych w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ustalono jako tożsamą dla wszystkich dostępnych w programie leków – 1 raz na tydzień. Zgodnie z ChPL Doptelet częstotliwość wykonywanych badań po rozpoczęciu leczenia awatrombopagiem zależy od poziomów dawkowania leku w celu jej dostosowania – u pacjentów otrzymujących awatrombopag tylko 1 raz lub 2 razy w tygodniu podczas pierwszych tygodni leczenia

należy monitorować liczbę płytek krwi 2 razy na tydzień, w innych przypadkach co najmniej 1 raz na tydzień. Po dostosowaniu dawki w trakcie leczenia również należy monitorować liczbę płytek krwi 2 razy na tydzień. Zgodnie z powyższym, zdaniem analityków w przypadku leczenia awatrombopagiem częstotliwość wykonywania badań w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi należy ustalić w zależności od poziomów dawkowania leku, co zostało określone w aktualnej ChPL Doptelet.

W ramach przedstawionych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego nie zdefiniowano czasu trwania choroby wymaganego do włączenia do programu lekowego B.97. [REDACTED]

[REDACTED] określono finalną wersję zapisu bez uwzględnienia ograniczenia związanego z postacią choroby. Przyjęcie takiego brzmienia treści programu lekowego będzie skutkować potencjalnym rozszerzeniem liczby pacjentów mogących stosować leczenie awatrombopagiem, poprzez stosowanie leku poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) na pacjentów, u których nie określono w ramach badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia, tj. do pacjentów z chorobą trwającą krócej niż 12 miesięcy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Doptelet (awatrombopag) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.04.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Doptelet, awatrombopag.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, wśród których dwie były pozytywne (G-BA 2021, ZN 2021), jednak należy przy tym podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2021 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania awatrombopagu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Jedna pozytywna warunkowo rekomendacja szkocka (SMC 2021) ogranicza finansowanie produktu leczniczego do stosowania u pacjentów z ciężkim objawowym ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia. Pozostałe dwie rekomendacje refundacyjne były negatywne z uwagi na wykazane ograniczenia badań klinicznych oceniających awatrombopag (HAS 2021) lub zaproponowaną cenę leku (NCPE 2021). Ponadto CADTH jest w trakcie oceny produktu leczniczego Doptelet.<sup>7</sup>

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla leku Dotelet (awatrombopag)**

Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	Terapia leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia.	<b>Decyzja negatywna</b> Komitet zwrócił uwagę na ograniczenia badań klinicznych oceniających awatrombopag, to m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak bezpośredniego porównania dot. skuteczności z innymi dostępnymi terapiami;</li> <li>• duża heterogeniczność populacji pod względem wcześniejszych metod leczenia ITP w badaniu porównującym awatrombopag z placebo, co nie pozwala zidentyfikować subpopulacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia;</li> <li>• brak wykazanego wpływu na występowanie krwawienia lub jakość życia.</li> </ul>
G-BA 2021	Terapia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny).	<b>Decyzja pozytywna</b> Decyzja wydana przez Komitet na podstawie przedstawionych badań i dalszych analiz oraz raportu IQWiG <sup>8</sup> , w którym nie stwierdzono, że awatrombopag przynosi dodatkowe korzyści w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.
SMC 2021	Terapia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny).	<b>Decyzja pozytywna z ograniczeniem</b> Awatrombopag (Doptelet) jest dopuszczony do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland. W dokumencie SMC ograniczono finansowanie produktu leczniczego do stosowania u pacjentów z ciężkim objawowym ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia.

<sup>7</sup> <https://www.cadth.ca/awatrombopag>

<sup>8</sup> <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-32.html>



Organizacja, rok	Rozpatrywane wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono wyniki dotyczące opłacalności, zgodnie z którymi podjęto decyzję lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.
ZN 2021	Terapia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny).	<b>Decyzja pozytywna</b> Zorginstituut Nederland uważa, że awatrombopag może być stosowany w praktyce w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny). W dokumencie wskazano, że awatrombopag ma wartość równoważną w porównaniu z eltrombopagiem.
NCPE 2021	Terapia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny).	<b>Decyzja negatywna</b> <u>Dostępna informacja na stronie:</u> Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje refundacji awatrombopagu przy zaproponowanej cenie. Zalecenie to należy wziąć pod uwagę uwzględniając jednocześnie kryteria określone w ustawie o ochronie zdrowia (Pricing and Supply of Medical Goods Act 2013). Jednocześnie zaznaczono, że HSE (Health Service Executive) zatwierdził zwrot kosztów po poufnych negocjacjach cenowych w październiku 2021 r.

Skróty: HAS - Haute Autorité de Santé, HTA – health technology assessment, NCPE - National Centre for PharmacoEconomics; NHS – The National Health Service, SMC – Scottish Medicine Consortium, ZN– Zorginstituut Nederland







## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.03.2022 r., znak PLR.4500.3480.2021.15.JWI, PLR.4500.3482.2021.15.JWI, PLR.4500.3483.2021.15.JWI (data wpływu do AOTMiT 10.03.2022 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. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110;
- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127;
- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134;

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

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) prezentacji leku Doptelet tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, wynosi ██████████ PLN, prezentacji leku Doptelet tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister – ██████████ PLN, natomiast prezentacji leku Doptelet tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry – ██████████ PLN.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Doptelet (awatrombopag) 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 uwzględnia włączenie nowego leku z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) – awatrombopag (Doptelet) w formie doustnej pod postacią tabletek powlekanych, w ramach obowiązującego programu lekowego B.97 leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (tytuł wnioskowanego programu lekowego tożsamy z tytułem istniejącego programu lekowego).

Populację spełniającą kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na inne metody leczenia. W przypadku leczenia awatrombopagiem uwzględniono pacjentów po nieskutecznej splenektomii objawiającą się liczbą płytek poniżej 30 000/μl lub objawami skazy krwotocznej oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do jej przeprowadzenia w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie.

Terapia produktem leczniczym Doptelet (awatrombopag) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 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/μl) 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  $<100 \times 10^9/l$  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 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, 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. 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  $\sim 20\%$ , 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

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, pacjenci objęci wskazaniem wnioskowanym mają już dostęp do refundowanych terapii innymi lekami z grupy TPO-RA w ramach programu lekowego 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.

Pacjenci z ITP mają również dostęp do glikokortykosteroidów (deksametazon, metyloprednizolon, prednizon, triamcynolon), leków immunomodulujących (azatiopryna, cyklosporyna, cyklosporyna) oraz antygonadotropin (danazol) w ramach refundacji aptecznej oraz winkrystyny w ramach katalogu chemioterapii.



W odnalezionych wytycznych leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny rekomendowane są w leczeniu pacjentów w II lub kolejnej linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Jednakże jedynie wytyczne międzynarodowe Provan 2019 oraz zaktualizowane belgijskie BHS 2021 rekomendują stosowanie awatrombopagu. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie wytyczne zalecają stosowanie agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, awatrombopag, eltrombopag), rytuksymab, fostamatynib, leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna), danazol i dapson, cyklosporyna w monoterapii lub skojarzeniu z glikokortykosteroidami, metyloprednizolon lub immunoglobuliny w dużych dawkach, alkaloidy Vinca. Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Doptelet u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, wnioskodawca wskazał monoterapię eltrombopagiem, natomiast u pacjentów z nieskuteczną splenektomią wnioskodawca wybrał monoterapię eltrombopagiem lub romiplostymem. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Doptelet, preparatu zawierającego awatrombopag maleinianu (dalej awatrombopag) w postaci tabletek powlekanych, w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia*) opornych na inne metody leczenia.

W procesie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych odnaleziono badanie kliniczne zaprojektowane tak, aby bezpośrednio porównać awatrombopag i eltrombopag w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (AVA-305), nie odnaleziono jednak badania porównującego awatrombopag i romiplostym. Odnaleziono również badania, porównujące stosowanie awatrombopagu i placebo (AVA-302 [Jurczak 2018], badania 003 i 004 [Bussel 2014]). Do przeglądu wnioskodawcy włączono również badanie wtórne - metaanalizę sieciową Wojciechowski 2021 wraz z dokumentem technicznym (Wilson 2020).

Badanie AVA-305 było wieloośrodkowym, kontrolowanym aktywnym komparatorem, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu z eltrombopagiem w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Badanie to zostało przedwcześnie zakończone, zgodnie z oceną EMA dane pochodzące z tego badania nie mogą stanowić indywidualnego źródła informacji dla celów oceny skuteczności stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem (EPAR Doptelet, str. 123). Informacja ta związana jest również z odpowiedzią wnioskodawcy w sprawie wymagań minimalnych z dnia 25.04.2022 r., gdzie wskazano, iż do metaanalizy włączono 2 badania – AVA-305 oraz EXTEND (str. 7), jednakże zgodnie z treścią dokumentacji badanie AVA-305 było wzięte pod uwagę w ocenie skuteczności awatrombopagu w ramach metaanalizy wyłącznie w zakresie krwawień i bezpieczeństwa. Powyższe niesie ze sobą wysoką niepewność wnioskowania przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy.

Badanie AVA-302 było wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniem fazy 3 wraz z otwartą fazą przedłużoną, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Wojciechowski 2021/Wilson 2020 jest jedynym źródłem dla celów porównania stosowania awatrombopagu z romiplostymem, stanowi także źródło danych dot. pośredniego porównania skuteczności awatrombopagu z eltrombopagiem.

Analitycy Agencji odnaleźli badanie retrospektywne Al.-Samkari 2022, w którym wskazano, iż pacjenci wcześniej stosujący inne leki z grupy TPO-RA uzyskują korzyści ze stosowania awatrombopagu, również w przypadku wcześniejszego leczenia eltrombopagiem i/lub romiplostymem.

Wnioskodawca odnalazł, poza metaanalizą Wojciechowski 2021/Wilson 2020, 7 przeglądów systematycznych, jednakże dane dotyczące analizowanych populacji różniły się w znaczącym stopniu od populacji docelowej niniejszej analizy (m.in. pacjentów z wtórną małopłytkowością immunologiczną, pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi, pacjenci z pierwotną małopłytkowością, która trwała krócej niż predefiniowane 12 miesięcy – z wyjątkiem metaanalizy Wojciechowski 2021 – co najmniej 6 miesięcy).

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy wskazano na brak statystycznie istotnych różnic w zakresie ważnych klinicznie punktów końcowych dla porównania wnioskowanej technologii z eltrombopagiem lub romiplostymem w zakresie oceny skuteczności terapii awatrombopagiem.

Wśród głównych ograniczeń analizy wymienić należy brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo awatrombopagu z romiplostymem oraz wiarygodnego porównania awatrombopagu z eltrombopagiem w populacji docelowej oraz brak badań dotyczących stosowania awatrombopagu w warunkach lokalnych. Porównanie pośrednie przez placebo przeprowadzone w ramach metaanalizy obarczone jest ryzykiem

błędu systematycznego, w zakresie oceny skuteczności awatrombopagu dla większości punktów końcowych nie uwzględniono wyników badania AVA-305.

### Analiza bezpieczeństwa

W trakcie trwania badań oceniających stosowanie awatrombopagu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W ramach badania AVA-305 nie obserwowano istotnych różnic w zakresie częstości i profilu zdarzeń niepożądanych pomiędzy awatrombopagiem a eltrombopagiem ( [redacted] ). Na częstotliwość raportowania przypadków zdarzeń niepożądanych wpływ mogła mieć różnica czasu ekspozycji na porównywane leki.

Wyniki metaanalizy Wojciechowski 2021 wskazują na brak IS różnic między awatrombopagiem i eltrombopagiem oraz awatrombopagiem i romiplostymem. w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym związanych z leczeniem) (odpowiednio IRR=0,64 [95%CrI: 0,36; 1,13] oraz IRR=0,63 [95%CrI: 0,32; 1,25])

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów (CMA) Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ, uznając perspektywę wspólną (NFZ + pacjent) jako tożsamą. Przyjęto 1-miesięczny horyzont czasowy. Wartości kosztów dyskontowano ze stopą 5% rocznie w przypadku, gdy horyzont analizy przekraczał rok.. Zgodnie z przyjętą techniką, do analizy przyjęto wyłącznie koszty różnicujące terapię wnioskowaną (awatrombopag) i komparatory (eltrombopag i romiplostym) – koszty poszczególnych leków. W ocenie analityków brak uwzględnienia kosztów podania leku w przypadku porównania z romiplostymem wpływa negatywnie na wiarygodność oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy [redacted] miesięczny koszt terapii lekiem Doptelet (awatrombopag) jest niższy względem stosowania eltrombopagu o kwotę [redacted] natomiast w przypadku porównania z romiplostymem – niższy o kwotę [redacted]

Na przedstawione wyniki w dużym stopniu wpływa [redacted] Brak takiego instrumentu spowodowałby ponoszenie [redacted] kosztów względem eltrombopagu o wartość [redacted], natomiast w przypadku porównania z romiplostymem [redacted] ( [redacted] ) zgodnie z kosztem rzeczywiście ponoszonym przez płatnika.

W przeprowadzonej deterministycznej analizie wrażliwości [redacted] wyniki były spójne z oczekiwaną zmianą oraz z wielkością tej zmiany. Największy wpływ na wynik miało [redacted]

Dodatkowo, w znacznym stopniu na wynik oszacowania wpływają założenia dotyczące wielkości dawek leków stosowanych u pacjentów. W przypadku porównania z romiplostymem wnioskowanie to zmienia się wyłącznie w przypadku zastosowania maksymalnych dawek obserwowanych w badaniu AVA-305 w fazie zasadniczej i przedłużonej (tj. odpowiednio [redacted] oraz [redacted] mg/dzień) *ceteris paribus*. W przypadku porównania z eltrombopagiem zmianę wnioskowania obserwowano w przypadku 14 analizowanych scenariuszy, **w tym w przypadku przyjęcia wartości zgodnych z oszacowaniem szwedzkiej agencji HTA (TLV), tj. dawkowania określonego na podstawie badania Jurczak 2018 dla awatrombopagu oraz wyników badania EXTEND dla eltrombopagu (średni miesięczny koszt stosowania leku Doptelet [redacted] od leku Revolade).**

W związku z powyższym wyniki przedstawione przez wnioskodawcę w ramach porównania kosztocłonności stosowania awatrombopagu z eltrombopagiem należy uznać za wysoce niepewne.

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Doptelet (zakończonych, przedstawiających zrecenzowane wyniki) w których wykazano wyższość leku nad refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Z uwagi na to, iż podstawowa analiza ekonomiczna przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

Oszacowane progowe urzędowe ceny zbytu zgodnie z wynikami analizy podstawowej [redacted] dla porównania z:

- eltrombopagiem:
  - [redacted] PLN za opakowanie 10 tabletek po 20 mg,

- [REDACTED] PLN za opakowanie 15 tabletek po 20 mg,
- [REDACTED] PLN za opakowanie 30 tabletek po 20 mg
- romiplostymem:
  - [REDACTED] PLN za opakowanie 10 tabletek po 20 mg,
  - [REDACTED] PLN za opakowanie 15 tabletek po 20 mg,
  - [REDACTED] PLN za opakowanie 30 tabletek po 20 mg

Przytoczone wyżej ceny progowe są [REDACTED] niż zaproponowana przez wnioskodawcę urzędowa cena zbytu za opakowanie [REDACTED], tj. (**obliczenia własne Agencji [REDACTED]**):

- [REDACTED] za opakowanie 10 tabletek po 20 mg,
- [REDACTED] za opakowanie 15 tabletek po 20 mg,
- [REDACTED] za opakowanie 30 tabletek po 20 mg

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wskazują, że przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Doptelet (awatrombopag) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia ITP, wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, [REDACTED], zmniejszą się o [REDACTED] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji. W przypadku [REDACTED] decyzja o objęciu refundacją produktu Doptelet w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje również spadek prognozowanych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, o [REDACTED] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

[REDACTED] wynikają z uwzględnienia w oszacowaniach kosztów technologii opcjonalnych [REDACTED]. W celu określenia [REDACTED] dla wnioskowanej technologii medycznej, analitycy przeprowadzili obliczenia własne, na podstawie których oszacowano, że przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Doptelet (awatrombopag) w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia ITP, wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z łącznej populacji docelowej, [REDACTED], zwiększą się o [REDACTED] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji.

Powyższe wyniki opierają się na oszacowaniach wielkości populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Punkt wyjścia w oszacowaniach populacyjnych stanowi wielkość populacji leczonej dotychczas eltrombopagiem (pacjenci po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii) lub romiplostymem (pacjenci po niepowodzeniu splenektomii) w ramach istniejącego programu lekowego B.97., w której zgodnie z przyjętą skutecznością i bezpieczeństwem ocenianych substancji czynnych, różniącą składową są jedynie koszty leków (koszt ocenianej technologii medycznej i technologii opcjonalnej).

Istotnym niepewnym parametrem analizy jest założenie dotyczące docelowego wykorzystania leków w programie B.97., w tym romiplostymu i awatrombopagu (w przypadku jego refundacji) na kolejne lata horyzontu analizy. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z liczebnością populacji pacjentów, którzy otrzymają produkt Doptelet po wprowadzeniu jego refundacji, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczebności populacji leczonej we wnioskowanym programie.

Analiza wrażliwości przeprowadzona dla szeregu parametrów oraz analiza wariantów skrajnych potwierdza w większości wariantów wnioski z analizy podstawowej, wskazując na oszczędności dla płatnika w przypadku [REDACTED]

Głównym ograniczeniem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę jest założenie dotyczące rzeczywistego dawkowania ocenianych substancji czynnych, co zostało poruszone przez analityków także w analizie ekonomicznej, w rozdziale 5.4. Wskazują na to wyniki analizy wrażliwości AWB, w ramach której największy wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego zarówno w 1 jak i 2 roku horyzontu analizy odnotowano uwzględniając maksymalne dawki leku Doptelet z badania AVA-305 fazy zasadniczej lub fazy zasadniczej i rozszerzonej co mogłoby wpłynąć na wnioskowanie z analizy podstawowej

Wnioskodawca w ramach ograniczeń AWB ponadto zwrócił uwagę na parametry kosztowe określone na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej, które również mogą być obciążone niepewnością. Wśród ograniczeń przeprowadzonego modelowania, które dotyczą również analizy wpływu na budżet, analitycy Agencji zwracają uwagę na brak uwzględnienia kosztu podania romiplostymu w ramach wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji pacjentom z analizowanej populacji, jako kosztu różniącego analizowane substancje. Pominięcie powyższej kategorii kosztów skutkowało niedoszacowaniem kosztów stosowania romiplostymu względem awatrombopagu.

W ramach prognozowania oszacowań populacyjnych analitycy Agencji zwracają uwagę na uwzględnione w AWB wnioskodawcy dane z badania PLATE, które nie stanowiły dokładnego odzwierciedlenia charakterystyki pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, a co za tym idzie stanowiły ograniczenie w szacowaniu populacji docelowej.

Ocenę liczebności populacji pacjentów w AWB wnioskodawcy przeprowadzono głównie przy uwzględnieniu danych NFZ. Zgodnie z najnowszymi danymi pochodzącymi z tego źródła, dotyczącymi liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 oraz danymi z okresowych sprawozdań NFZ w AWB wnioskodawcy w wariancie prawdopodobnym nie uwzględniono odpowiednio: ciągłego spadku liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3 obserwowanego od 2018 r. oraz zwiększonego przyrostu rocznej liczby pacjentów leczonych w programie B.97. w kolejnych latach horyzontu analizy w porównaniu do prognoz przeprowadzonych przez wnioskodawcę.

Dodatkowo, w ramach szacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu objęcia jej refundacją, pominięto pulę pacjentów, którzy w momencie wprowadzania produktu Doptelet do refundacji rozpoczną ponownie leczenie w programie B.97. wnioskowaną technologią medyczną po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem/lub romiplostymem.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Prof. Krzysztof Chojnowski zwrócił uwagę na ujednoczenie kryteriów kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem lub awatrombopagiem, w tym konieczność szczegółowszego zdefiniowania niedostatecznej odpowiedzi na inne sposoby leczenia. Ekspert odniósł się również do dodania zapisu umożliwiającego przejście pacjentów na inny lek z grupy TPO-RA, a także zasugerował w przypadku pacjentów przechodzących z programu pediatrycznego kontynuowanie leczenia lekiem w ostatnio stosowanej skutecznej dawce. Ponadto w opinii eksperta utrzymywanie się odpowiedzi płytkowej po odstawieniu TPO-RA powinno być jednym z kryteriów wyłączenia z wnioskowanego programu.

#### Uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego

Jednym z kryteriów wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego jest zaburzenie czynności wątroby określone w skali Child-Pugh  $\geq 5$  dla leczenia eltrombopagiem lub  $\geq 7$  dla leczenia romiplostymem – nie uwzględniając przy tym możliwości wyłączenia pacjentów z programu lekowego w przypadku zaburzeń czynności wątroby podczas leczenia wnioskowaną technologią medyczną – awatrombopagiem. Zgodnie z ChPL Doptelet ze względu na ograniczoną ilość dostępnych informacji, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awatrombopagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh  $\geq 10$ ). Dodatkowo wskazano, że pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpocząć leczenie awatrombopagiem wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko. Powyższe zapisy z ChPL Doptelet, ograniczają możliwość stosowania awatrombopagu u niektórych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z tym zdaniem analityków zasadnym byłoby uwzględnienie tego stanu chorobowego (wynik w skali Child-Pugh  $\geq 10$ ) jako kryterium warunkowego wyłączenia z programu lekowego podczas leczenia awatrombopagiem.

Podczas monitorowania leczenia eltrombopagiem, romiplostymem lub awatrombopagiem, częstotliwość badań przeprowadzanych w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ustalono jako tożsamą dla wszystkich dostępnych w programie leków – 1 raz na tydzień. Zgodnie z ChPL Doptelet częstotliwość wykonywanych badań po rozpoczęciu leczenia awatrombopagiem zależy od poziomów dawkowania leku w celu jej dostosowania – u pacjentów otrzymujących awatrombopag tylko 1 raz lub 2 razy w tygodniu podczas pierwszych tygodni leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi 2 razy na tydzień, w innych przypadkach co najmniej 1 raz na tydzień. Po dostosowaniu dawki w trakcie leczenia również należy monitorować liczbę płytek krwi 2 razy na tydzień. Zgodnie z powyższym, zdaniem analityków w przypadku leczenia awatrombopagiem częstotliwość wykonywania badań w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi należy ustalić w zależności od poziomów dawkowania leku, co zostało określone w aktualnej ChPL Doptelet.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, wśród których dwie były pozytywne (G-BA 2021, ZN 2021), jednak należy przy tym podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2021

nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania awatrombopagu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Jedna pozytywna warunkowo rekomendacja szkocka (SMC 2021) ogranicza finansowanie produktu leczniczego do stosowania u pacjentów z ciężkim objawowym ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia. Pozostałe dwie rekomendacje refundacyjne były negatywne z uwagi na wykazane ograniczenia badań klinicznych oceniających awatrombopag (HAS 2021) lub zaproponowaną cenę leku (NCPE 2021). Ponadto CADTH jest w trakcie oceny produktu leczniczego Doptelet.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> <https://www.cadth.ca/awatrombopag>



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Aktualność analiz</b>		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są 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><u>Wyjaśnienie</u></p> <p>W wyniku wyszukiwania przez analityków Agencji, odnaleziono publikacje opublikowane przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:</p> <p>Rekomendacje refundacyjne niderlandzkiej (Zorginstituut Nederland) i irlandzkiej (National Centre for Pharmacoeconomics) agencji HTA.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił w przedłożonym uzupełnieniu do wymagań minimalnych zidentyfikowane przez Agencję rekomendacje refundacyjne dla awatrombopagu (Doptelet).</p>
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>1. W analizie ekonomicznej nie przedstawiono wyników analizy podstawowej dla wyników zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych (§5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej jako badanie podstawowe wskazano AVA-305. (Dane z CSR E5501-G000-305, ClinicalTrials.gov NCT01433978, <a href="https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/23/472347/Efficacy-Analyses-from-the-Immune-Thrombocytopenia">https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/23/472347/Efficacy-Analyses-from-the-Immune-Thrombocytopenia</a>) Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez EMA w trakcie prac nad rozszerzeniem zarejestrowanych wskazań o ITP (EMA Public Assessment Report [EPAR] <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a>) dane pochodzące z badania AVA-305, z powodu przedwczesnego zakończenia przez sponsora, nie mogą stanowić samodzielnego źródła danych dla celów oceny statystycznej i należy je traktować jako opisowe i uzupełniające względem badania AVA-302 (publikacja główna Jurczak 2018) (EPAR, str. 123). Zgodnie z przedstawionym protokołem czas trwania leczenia w fazie głównej miał trwać 26 tygodni, w rozszerzonej – 104 tyg., natomiast badanie zakończono po 10 miesiącach od rozpoczęcia rekrutacji (dane pacjentów z okresu 26.03.2012 r.-13.08.2013 r.) Równocześnie dla celów wykazania braku różnic w głównym punkcie końcowym założono konieczność randomizacji po 143 pacjentów do obu grup pacjentów (tj. stosujących awatrombopag i eltrombopag) – zrandomizowano 11 pacjentów do grupy eltrombopagu i 12 do grupy awatrombopagu.</p> <p>W przeprowadzonych analizach - klinicznej i ekonomicznej - wskazano, iż dawkowanie (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Doptelet) dostosowywane jest do odpowiedzi płytkowej, natomiast dawka początkowa powinna wynosić 20 mg/dzień. W fazie głównej badania AVA-305 (Core Study) średnie dawkowanie 20,13 mg/dzień określono na podstawie danych dla 8 pacjentów (spośród 12), natomiast w trakcie fazy głównej i rozszerzonej (Core Study + Extension Phase) średnie dawkowanie 25,05 mg/dzień określono na podstawie danych dla 13 pacjentów (spośród 17), w tym 5 pacjentów stosowało średnie dawki powyżej 30 mg/dzień, co wskazuje na silną zmienność w obrębie przeprowadzonego badania. Zgodnie z informacją dot. badania AVA-302 średnie dawkowanie w zbliżonej populacji w większej próbie pacjentów (w badaniu awatrombopag stosowało 32 pacjentów) wyniosło 22,34 mg/dzień (vide informacje z raportu agencji TLV). Dodatkowo, w badaniu AVA-305 stwierdzono postępowanie niezgodne z ChPL Revolade/Promacta, tj. stosowanie dawki wyższej niż 75mg/dzień (wartość maksymalna 103,6 mg zgodnie z informacją w CSR str. 144) co w znaczący sposób podwyższa wartość przyjętą jako średnie zużycie dla komparatora.</p> <p>W związku z powyższym przyjęte w analizie podstawowej założenie dotyczące m.in. dawkowania substancji czynnej nie jest uzasadnione. Za zasadne dla celów analizy podstawowej należy przyjąć dane dotyczące dawkowania obserwowanego w całym dostępnym horyzoncie badania.</p>	?	<p>Wnioskodawca wskazał na brak zasadności przyjmowania alternatywnych wartości na rzecz analizy podstawowej.</p> <p>Wyniki przedstawione w ramach analizy wrażliwości uwzględniają zaproponowane alternatywne miary zużycia, przez co dane dotyczące kosztu stosowania leku Doptelet można określić poprzez przyjęcie wartości pochodzących również z analizy wrażliwości</p>



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>2. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Nie testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwości wcześniejszego przerwania terapii eltrombopagiem względem awatrombopagu,</li> <li>• alternatywnych wartości dawkowania określonego na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Wojciechowski 2021 oraz danymi z CSR AVA-305 w przypadku awatrombopagu istnieje podejrzenie dłuższej odpowiedzi płytkowej względem eltrombopagu (OR=7,01, brak statystycznej istotności wyniku). Podobne obserwacje poczyniono w przypadku metaanalizy Deng 2021 (OR=3,10, brak statystycznej istotności wyniku), która ze względu na niejasność efektu włączenia do analizy pacjentów z pierwotną i wtórną ITP nie została uwzględniona w analizie klinicznej. W związku z powyższą niepewnością za zasadną należy przyjąć możliwość dłuższej ekspozycji na awatrombopag i przeprowadzenie scenariusza analizy wrażliwości, w którym leki nie są stosowane w tożsamym horyzoncie obserwacji, a w horyzoncie zgodnym z prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi płytkowej.</p> <p>Należy również nadmienić, iż czas trwania leczenia z zastosowaniem wnioskowanej terapii w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej był istotnie różny od horyzontu czasowego przedstawionej analizy ekonomicznej (1 miesiąc w wariancie podstawowym w porównaniu z ok. 16 tygodniami ekspozycji w ramach AVA-305 oraz 23 tygodniami ekspozycji w ramach AVA-302). W badaniu AVA-305 wskazano, iż średni czas stosowania eltrombopagu był krótszy niż awatrombopagu (brak możliwości statystycznej oceny istotności różnicy). W publikacji Cheng 2011 (główna publikacja dla eltrombopagu) średni łączny czas odpowiedzi na leczenie wynosił 14,3 tygodni. Średni czas trwania stosowania TPO-RA u pacjentów w publikacji Al-Samkari 2022 przed zmianą na awatrombopag wynosił 27,9 miesięcy (SD=43,6, mediana=10,6, zakres: 0,7-179,2) natomiast po zmianie średni czas stosowania awatrombopagu wyniósł 9,1 miesiąca (SD=3,7, mediana=9,2, zakres: 2,8-15,6). Należy nadmienić, iż czas analizy ww. pacjentów był krótki (tj. włączono pacjentów rozpoczynających leczenie od 2019 roku).</p> <p>Zgodnie z Wytocznymi HTA (2016) „W analizie ekonomicznej należy uwzględnić koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej” (str. 39). Zgodnie z publikacją:</p> <p>Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. British Journal of Haematology. 2022;. (w AK Wnioskodawcy cytuje się abstrakt Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T i wsp. A multicenter u.s. Study of avatrombopag switch therapy following prior eltrombopag or romiplostim. HemaSphere 2021 5:SUPPL 2 (548-).)</p> <p>w grupie 44 pacjentów (25 z pierwotną ITP) średnia tygodniowa dawka awatrombopagu wynosiła 154 mg (ok. 22,01 mg/dzień), natomiast u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczeniem eltrombopagiem lub romiplostymem – 213 mg (ok. 30,43 mg/dzień). Zgodnie z informacją zawartą w suplementcie do publikacji, pacjenci z pierwotną ITP stosowali średnio 151 mg awatrombopagu tygodniowo (ok. 21,57 mg/dzień). W raporcie National Institute For Health And Clinical Excellence, Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura- Technology appraisal guidance z roku 2013 wskazano, że średnie zużycie eltrombopagu w badaniu RAISE wynosiło 54,7 mg/dzień. W badaniu EXTEND, w którym średni czas ekspozycji na eltrombopag wynosił 2,37 roku średnie dawkowanie wyniosło 50,20 mg, natomiast u pacjentów wykazujących ciągłą odpowiedź przez co najmniej 25 tygodni zużycie wynosiło ok. 43 mg/dzień.</p> <p>Wyżej przytoczone źródła wskazują na zasadność przyjęcia alternatywnych średnich dawek stosowanych u pacjentów leczonych awatrombopagiem i eltrombopagiem na poczet analizy wrażliwości.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazał, iż możliwość wcześniejszego przerwania terapii skutkowałaby zmianą wnioskowania dotyczącego skuteczności awatrombopagu.</p> <p>W zakresie alternatywnych wartości dawkowania wskazano, iż testowano w ramach analizy scenariuszy szersze przedziały zużycia leków.</p>
<p>3. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§5. ust. 6 Rozporządzenia):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,</li> <li>oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych,</li> </ol>	NIE	<p>Wnioskodawca nie przedstawił rankingów CUR oraz oszacowań zgodnych z Rozporządzeniem dot. wymagań minimalnych.</p> <p>Nie przeprowadzono kalkulacji urzędowej ceny zbytu.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>iii. kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. ii.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>W analizie ekonomicznej nie przedstawiono oszacowań zgodnych z §5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia. Nie przedstawiono również kalkulacji urzędowej ceny zbytu zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia. Przedstawiono urzędową cenę zbytu w wariantach bez instrumentu podziału ryzyka, natomiast nie jest to cena, przy której koszt stosowania ocenianej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 2. Cena zbytu netto nie jest efektywnym kosztem ponoszonym przez szpitale w związku z zakupem leków.</p>		
<p>4. Analiza wrażliwości zawiera uzasadnienie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>Nie przedstawiono uzasadnienia wyboru poszczególnych danych dla celów analizy wrażliwości. Przeprowadzono analizę scenariuszową, pomijając np. wartości masy ciała pacjentów, które mogłyby przyjąć w warunkach polskich wraz z zakresem np. 1 odchylenia standardowego.</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia zakresów zmienności wykorzystanych do uzyskania oszacowań.
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>W ramach szacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu objęcia jej refundacją, jako punkt wyjścia przyjęto wielkość populacji z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na inne sposoby leczenia, która rozpocznie leczenie awatrombopagiem w przypadku niepowodzenia splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii w horyzoncie czasowym analizy.</p> <p>Założono, że na populację tę składają się chorzy, którzy w scenariuszu nowym w ramach wnioskowanego programu lekowego rozpoczną leczenie wnioskowaną technologią zamiast eltrombopagiem (w przypadku chorych z niepowodzeniem splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii) lub romiplostymem (w przypadku chorych z niepowodzeniem splenektomii), zgodnie z ustalonym wykorzystaniem poszczególnych leków we wnioskowanym programie lekowym. Tym samym założono, że rozszerzenie dostępu do kolejnego leku z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) nie spowoduje jednocześnie możliwości włączenia do wnioskowanego programu lekowego dodatkowej puli pacjentów.</p> <p>W ramach Międzynarodowego konsensusu eksperckiego z roku 2019 (Provan 2019) wskazano, że u dorosłych pacjentów, u których wielokrotne terapie nie powiodły się, przejście z jednego TPO-RA na inną i sekwencyjną terapię ma pozytywny wpływ na odpowiedź i profil bezpieczeństwa leczenia. Dostępne są również dane z retrospektywnego badania (Al-Samkari 2022) opisujące wyniki u pacjentów, którzy zmienili leczenie z romiplostymem lub eltrombopagiem na awatrombopag, co skutkowało wysokim odsetkiem odpowiedzi u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszy TPO-RA. Z uwagi na powyższe oraz kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego, które nie precyzują postępowania w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dostępnymi lekami z grupy TPO-RA, należy założyć, że jedną z możliwych ścieżek leczenia dla chorych po niepowodzeniu eltrombopagiem i romiplostymem jest przejście na leczenie wnioskowaną technologią medyczną. Tym samym w scenariuszu nowym pominięto pulę pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami TPO-RA dostępnymi w ramach istniejącego programu lekowego w momencie objęcia leku wnioskowanego refundacją.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił w oszacowaniach populacyjnych dodatkowej puli pacjentów wskazanej w uwadze przez Agencję. Wnioskodawca zwrócił uwagę, że sugerowany przez analityków Agencji stan kliniczny wymagający zastosowania kolejnego leku z grupy TPO-RA prawdopodobnie jest bardzo słabo rozpowszechniony. Ponadto założono, że napływ dodatkowych pacjentów do programu w sytuacji refundacji awatrombopagu (tj. nieleczonych w programie przy braku refundacji awatrombopagu) dotyczyłby pacjentów, którzy oprócz spełnienia określonych w programie lekowym kryteriów kwalifikacji, wykazywaliby niepowodzenie dwóch aktualnie refundowanych TPO-RA i wysoką „szansę” na niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem trzeciego TPO-RA, co wiązałoby się z małym prawdopodobieństwem włączenia takich pacjentów do programu.</p> <p>Zgodnie z pozyskanymi danymi NFZ część pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszy TPO-RA zachowuje ciągłość terapii poprzez zmianę leczenia z ELT na ROM.</p> <p>W przytoczonych w uwadze przez Agencję wytycznych klinicznych, publikacji Al-Samkari 2022 oraz w opinii eksperta pozyskanej w trakcie prac nad AWA nie sprecyzowano kolejności stosowania TPO-RA po niepowodzeniu innego leku z grupy TPO-RA – wnioskowany lek można zastosować po niepowodzeniu leczenia jednego z dostępnych leków TPO-</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>RA eltrombopagu czy romiplostymu. lub dopiero po zastosowaniu tych dwóch terapii.</p> <p>Należy przy tym podkreślić, że do niedawna pacjenci leczeni w programie B.97. mieli możliwość leczenia tylko jednym lekiem z grupy TPO-RA (eltrombopag), co nie dawało im możliwości dalszego leczenia w programie. Część z tych pacjentów może powrócić na leczenie po wprowadzeniu do refundacji wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, nieuwzględnienie puli pacjentów wskazanej w uwadze przez Agencję może stanowić ograniczenie w oszacowaniach populacyjnych przyjętych w scenariuszu nowym AWB wnioskodawcy.</p>
<b>W ramach analizy racjonalizacyjnej</b>		
<p>1. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7. ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie racjonalizacyjnej wskazano na obliczenia dla niwolumabu (str. 7 AR), natomiast same obliczenia przeprowadzono dla lenalidomidu (str. 9 AR).</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił informacje.
<b>Wskazanie źródeł danych</b>		
<p>1. Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet jako źródło bibliograficzne zalecanego zakresu dawkowania awatrombopagu (średnia z zalecanych dawek: minimalnej i maksymalnej) wskazano Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r., które nie stanowi źródła informacji na temat wariantów dawkowania ocenianej technologii medycznej.</p> <p>W analizie racjonalizacyjnej odwołania bibliograficzne wskazują na błędne odnośniki np. [95] – w bibliografii nie ma takiego odwołania, część bibliografii jest niezasadna.</p>	TAK	Wskazano właściwe źródła.

## **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	
<b>Al-Samkari 2022</b>	Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. <i>Br J Haematol.</i> 2022;00:1–8.
<b>Al-Samkari 2021</b>	Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. <i>Platelets.</i> 2021 Feb 14;1-8.
<b>CSR AVA-305</b>	Eisai. SYNOPSIS CLINICAL STUDY REPORT (E5501-G000-305) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 versus Eltrombopag, in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) Version Final v 1.0; 22 Dec 2014 [Raport dostarczony przez Zamawiającego]
<b>Jurczak 2018</b>	Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson B, Tian W et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. <i>British Journal of Haematology.</i> 2018;183(3):479-490.
<b>Kuter 2013</b>	Kuter D, Bussel J, Newland A, Baker R, Lyons R, Wasser J et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. <i>British Journal of Haematology.</i> 2013;161(3):411-423.
<b>Wilson 2020</b>	Koo Wilson. Network meta-analysis of efficacy and safety of avatrombopag versus comparators in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment. Version 3 (30-11-2020) + Technical Report for Systematic literature review of AVA for treating immune thrombocytopenic purpura (IT) version 1. 31.07.2021 [opracowanie dostarczone przez Zamawiającego].
<b>Wojciechowski 2021</b>	Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J, Pustułka I, Tytuła A, Smela B et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. <i>Advances in Therapy.</i> 2021;.
<b>Wong 2017</b>	Wong R, Saleh M, Khelif A, Salama A, Portella M, Burgess P et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. <i>Blood.</i> 2017;130(23):2527-2536.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>ASH 2019</b>	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. <i>Blood Adv</i> 2019; 3 (23): 3829–3866. doi: <a href="https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966">https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966</a> [dostęp: 04.04.2022 r]
<b>BHS 2013</b>	Janssens A, Lambert C, Bries G i wsp. Primary immune thrombocytopenia in adults. Guidelines for diagnosis and treatment anno 2013 proposed by the Belgian Hematological Society. <i>Belgian Journal of Hematology.</i> 2013;4:11. <a href="https://bhs.be/storage/app/media/uploaded-files/ITP%20-%20Janssens.pdf">https://bhs.be/storage/app/media/uploaded-files/ITP%20-%20Janssens.pdf</a> [dostęp: 04.04.2022 r.]
<b>BHS 2021</b>	Janssens A, Selleslag D, Depaus J i wsp. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. <i>Acta Clin Belg.</i> 2021 Feb 26:1-14. doi: 10.1080/17843286.2021.1876310. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635747/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635747/</a> [dostęp: 04.04.2022 r.]
<b>DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018</b>	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. <i>Oncology research and treatment.</i> 2018;41(Suppl. 5):1-30. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/</a> [dostęp: 04.04.2022 r.]
<b>G-BA 2021</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Avatrombopag (immune thrombocytopenia), Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive. 16 September 2021, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/673/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/673/#english</a> [dostęp: 01.04.2022 r]
<b>HAS 2021</b>	Haute Autorité de santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 8 SEPTEMBRE 2021. Avatrombopag, DOPTelet 20 mg. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19219_DOPTelet_PIC_EI_Avisdef_CT19219.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19219_DOPTelet_PIC_EI_Avisdef_CT19219.pdf</a> [dostęp: 01.04.2022 r]
<b>NCPE 2021</b>	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Avatrombopag (Doptelet®). HTA ID: 20058. Rapid review completed: 15/02/2021. <a href="https://www.ncpe.ie/drugs/avatrombopag-doptelet-hta-id-20058/">https://www.ncpe.ie/drugs/avatrombopag-doptelet-hta-id-20058/</a> [dostęp: 01.04.2022 r.]
<b>Provan 2019</b>	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, Pavorid 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. <i>Blood Adv.</i> 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/</a> [dostęp: 04.04.2022 r.]
<b>PTHIT 2010</b>	Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, in. Wytyczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.</i> 2010; 120 (Suppl): 2-28. <a href="https://hematoonkologia.pl/maloplytkowosc/news/id/225-polskie-zalecenia-postepowania-w-pierwotnej-maloplytkowosci-immunologicznej-grupa-ds-hemostazy-pthit">https://hematoonkologia.pl/maloplytkowosc/news/id/225-polskie-zalecenia-postepowania-w-pierwotnej-maloplytkowosci-immunologicznej-grupa-ds-hemostazy-pthit</a> [dostęp: 04.04.2022 r.]
<b>SMC 2021</b>	Scottish Medicines Consortium (SMC). Avatrombopag 20mg film-coated tablets (Doptelet®) SMC2345. Published 9 July 2021. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6181/avatrombopag-doptelet-final-july-2021-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6181/avatrombopag-doptelet-final-july-2021-for-website.pdf</a> [dostęp: 01.04.2022 r]



Zorginstituut Nederland (ZN). Farmacotherapeutisch rapport avatrombopag (Doptelet®) bij de behandeling van primaire chronische immuuntrombocytopenie (ITP). Datum: 31.05.2021 r. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2021/06/08/gvs-advies-avatrombopag-doptelet/Brief+aan+minister+voor+Minister+voor+Medische++Zorg+en+Sport+betreft+GVs+advies+Doptelet%C2%AE.pdf> [dostęp: 01.04.2022 r.]

#### Pozostałe publikacje

- Altman 1995** Altman D, Bland J. Statistics notes: Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 1995;311(7003):485-485.
- AWA OT.4331.21.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku leku Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 4 października 2019 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6051-96-2019-zlc> [dostęp: 08.04.2022 r.]
- AWA Revolade 2019** AOTMiT. Materiały do zlecenia 81/2019 (Revolade, dorosła, przeciwwskazania do splenektomii). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6021-81-2019-zlc> [dostęp: 05.05.2022 r.]
- Barrle 2020** Baarle F, Weerd E, Suurmond B, Müller M, Vlaar A, Biemond B. Bleeding assessment and bleeding severity in thrombocytopenic patients undergoing invasive procedures. *Transfusion*. 2020;60(3):637-649.
- ChPL Doptelet** Charakterystyka Produktu Leczniczego Doptelet [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 01.04.2022]
- Heddle 2003** Heddle N, Cook R, Webert K, Sigouin C, Rebull P. Methodologic issues in the use of bleeding as an outcome in transfusion medicine studies. *Transfusion*. 2003;43(6):742-752.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane, 2022. dostępny na [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Khellaf 2011** Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viillard J-F, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand J-M, Lefrere F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, i in. (2011) Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 118(16):4338–4345.
- Komunikat o refundacji z I połowy 2021 r.** Komunikat dotyczący refundacji leków w I połowie 2021. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2021 r.: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komun-kat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021> [dostęp: 05.05.2022 r.]
- OrhpaNET 2020** OrphaNET. Immune trombocytopenia. Expert reviewer(s): Pr Bertrand GODEAU - Last update: June 2020. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=3002](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=3002) [dostęp: 08.04.2022 r.]
- Sprawozdania NFZ** Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. – IV kwartał 2021 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html>, <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html>, <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii.6478.html>, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv.6592.html> [dostęp: 05.05.2022 r.]
- Statystyki NFZ** Portal NFZ. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [dostęp: 05.05.2022 r.]
- Szczeklik 2021** Interna Szczeklika 2021, pod red. Gajewski P., Choroby układu krążenia – Niewydolność serca. Przewlekła niewydolność serca., *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2021, s. 414-435.
- Shea 2017** Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;;j4008.
- 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
- Webert 2012** Webert K, Arnold D, Lui Y, Carruthers J, Arnold E, Heddle N. A new tool to assess bleeding severity in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia (CME). *Transfusion*. 2012;52(11):2466-2474.
- Zarządzenie 16/2022/DGL** ZARZĄDZENIE NR 16/2022/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [nowelizacja 53/2022/DGL, <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/292/>] [dostęp: 05.05.2022 r.]
- Zawilska 2009** Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica* 40(4):843–84 <http://docplayer.pl/25293874-Samoistna-plamica-maloplytkowa-skala-problemu.html> [dostęp: 25.04.2022 r.]



## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, listopad-grudzień 2021 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Awatrombopag (produkt leczniczy doptelet®) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, listopad-grudzień 2021 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza ekonomiczna. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2021 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2021 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2021 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Doptelet (awatrombopag) przesłane pismem z dnia 25.04.2022 r.
- Załącznik 7. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym pierwotną małopłytkowość immunologiczną zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2022 r.

Refundacja apteczna (katalog A1)								
Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Kortykosteroidy</b>								
<b>Deksametazon</b>								
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	8,60
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
Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	252,66	265,29	284,42	284,42	ryczałt	28,44
Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	50,53	53,06	62,87	59,97	ryczałt	8,59
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	101,07	106,12	119,93	119,93	ryczałt	11,38
<b>Metylprednizolon</b>								
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990683215	32,40	34,02	42,81	42,81	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990683123	6,48	6,80	9,23	8,03	ryczałt	4,40
Metylpred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	24,51	25,74	32,10	32,10	ryczałt	6,83

Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	6,46	6,78	9,21	8,03	ryczałt	4,38
Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236817	84,49	88,71	98,72	65,12	ryczałt	36,80
Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236718	35,05	36,80	43,43	32,56	ryczałt	14,07
<b>Prednizon</b>								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909991289416	7,45	7,82	8,20	1,18	ryczałt	8,20
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,600	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
<b>Prednizolon</b>								
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	35,10	35,10	ryczałt	4,27
<b>Triamcynolon</b>								
Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990915446	15,64	16,42	21,20	21,20	30%	6,36
<b>Leki immunomodulujące</b>								
<b>Azatriopryna</b>								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990232826	13,61	14,29	18,50	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
<b>Cyklofosfamid</b>								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,20
<b>Cyklosporyna</b>								
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	237,60	249,48	267,95	267,74	ryczałt	3,41
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	113,72	119,41	133,87	133,87	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	5909990946624	237,60	249,48	267,95	267,74	ryczałt	3,41
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909991460679	268,38	281,80	301,57	301,57	ryczałt	3,20
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt	3,20
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	3,20
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	307,30	322,67	342,44	310,64	ryczałt	35,00
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	162,00	170,10	186,85	186,85	ryczałt	3,56
Program lekowy B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” (katalog B)								
Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	
Nplate, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg	1 fiol. proszku	08715131018139	1266,49	1329,81	1329,81	bezpłatny	0	
Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg	1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku	05909990766994	2532,99	2659,64	2659,62	bezpłatny	0	
Revolade, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	05909990748204	3218,23	3379,14	3379,14	bezpłatny	0	
Revolade, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990748235	6436,45	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	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0	