

## Rekomendacja nr 47/2022

z dnia 26 maja 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Doptelet (awatrombopag)

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Doptelet (awatrombopag) w programie lekowym B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” na zaproponowanych warunkach.

### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się m.in. na porównaniu bezpośrednim awatrombopagu (AVA) i placebo (PLC), w którym otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść awatrombopagu vs PLC m.in. w zakresie skumulowanej liczby tygodni z utrzymującą się odpowiedzią płytkową oraz wskaźnikiem ogólnej, całkowitej czy trwałej odpowiedzi płytkowej. Jednocześnie należy uwzględnić 2,6 razy dłuższą średnią ekspozycję na leczenie awatrombopagiem względem placebo (22,8 tygodni vs 8,9 tygodni) z powodu przerwania terapii przez uczestników z ramienia stosującego placebo (RR = 4,03 [95%CI:2,05; 7,94]).

W badaniu AVA-305 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu z eltrombopagiem, jednak badanie zostało przedterminowo zakończone i nie oceniono zdefiniowanego punktu końcowego (trwała odpowiedź płytkowa), co uniemożliwia wnioskowanie o porównywalności efektów badanych substancji czynnych.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Wojciechowski 2021 przeprowadzono porównanie pośrednie awatrombopagu (AVA) z romiplostymem (ROM), eltrombopagiem (ELT) oraz placebo (PLC). W wynikach przedstawiono, że według rankingu SUCRA, awatrombopag uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem: trwałej odpowiedzi płytkowej (58%), szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP (69%), częstości krwawień niezależnie od nasilenia (99%). Należy mieć na uwadze, że jakość przeglądu określono jako krytycznie niską, a

W ocenie Agencji szereg czynników (tj. zastosowanie różnych kryteriów PICO, konflikt interesów współautorki dokumentu technicznego, włączenie badania będącego opisem przypadku z populacją inną niż zdefiniowana w przeglądzie) wpływa na niepewność wyniku, a w konsekwencji na niepewność wnioskowania z porównania pośredniego.

W badaniu AVA-302 odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE ang. *treatment emergent adverse events*) ogółem oraz TEAE związane z zastosowanym leczeniem w grupie AVA w porównaniu z PLC [NNH (95%CI)=3 (2; 6)].

Podsumowując, brak jest wysokiej jakości porównania awatrombopagu z eltrombopagiem oraz badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo awatrombopagu z romiplostymem, czyli z aktualnie refundowanymi lekami. Ponadto wyniki przedstawione w analizie klinicznej mają ograniczoną użyteczność, z uwagi na m.in.: niewielką liczebność grup pacjentów uczestniczących w badaniach dla awatrombopagu, wcześniejsze zakończenie badania AVA-305. Powyższe wątpliwości znacząco wpływają na wnioskowanie o różnicach między terapiami.

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, stosowanie awatrombopagu jest niż eltrombopagu i romiplostymu z perspektywy płatnika publicznego. miesięczny koszt terapii lekiem Doptelet jest

Na wyniki w dużym stopniu wpływa

Również założenia dotyczące wielkości dawek leków stosowanych u pacjentów mają znaczny wpływ na różnice pomiędzy kosztami ich stosowania. W 14 scenariuszach z eltrombopagiem koszt terapii awatrombopagiem, np. średni miesięczny koszt stosowania leku Doptelet jest od leku Revolade (eltrombopag), gdy zostaną przyjęte wartości zgodne z oszacowaniem szwedzkiej agencji HTA (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV).

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie leku refundacją wiązałoby się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej.

Zebrane w procesie oceny informacje dotyczące efektów stosowania ocenianego leku uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo finansowanie produktu leczniczego Doptelet we wnioskowanym wskazaniu na zaproponowanych warunkach.

Mając jednak na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Doptelet, [REDACTED]

### Przedmiot wniosku

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

- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134; proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [REDACTED]

### Problem zdrowotny

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

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

Podział ITP ze względu na przyczynę:

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

Podział pierwotnej ITP ze względu na czas trwania:

- nowo rozpoznana (ndITP): do 3 miesięcy;
- przetrwała (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 (roczna zachorowalność w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000), a chorobowość na 9,5-12/100 000. Średni wiek zachorowania przypada na 5. dekadę życia. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet, a w wieku >60 lat częstość zachorowań jest podobna u obu płci.

Analizowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą ITP, oporni na inne metody leczenia i z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii (choroby współistniejące, które zwiększają ryzyko powikłań, m.in.: cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń mózgowych, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz starszy wiek >70-80 lat) albo w przypadku jej nieskuteczności. Przewlekła postać choroby (utrzymująca się powyżej 12 miesięcy) dotyczy około 70% dorosłych z ITP. Odsetek pacjentów opornych (tj. nieuzyskujących odpowiedzi lub pełnej/ trwałej odpowiedzi na leczenie) na glikokortykosteroidy wynosi ~20%, natomiast około 30% chorych wymaga po splenektomii dalszego leczenia z powodu utrzymującej się lub nawracającej małopłytkowości.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Pacjenci we wnioskowanym wskazaniu są objęci programem lekowym B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” i mają dostęp do refundowanych terapii innymi lekami z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA).

U pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii dostępna jest terapia eltrombopagiem (Revolade) w postaci tabletek, natomiast w przypadku pacjentów z nieskuteczną splenektomią dostępna jest terapia 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 refundacji aptecznej oraz winkrystyny w katalogu chemioterapii.

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, awatrombopag, eltrombopag) w leczeniu pacjentów w II lub kolejnej linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Wymieniają one również: 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 komparatory Wnioskodawca wskazał eltrombopag u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, a u pacjentów z nieskuteczną splenektomią - leczenie eltrombopagiem lub romiplostymem.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Awatrombopag jest drobnocząsteczkowym agonistą receptora trombopoetyny (TPO), który stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego, powodując w konsekwencji zwiększoną produkcję płytek krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Doptelet jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- ciężką małopłytkowością z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi;

- przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. *primary chronic immune thrombocytopenia*, ITP), opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Populacja została zawężona do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do jej przeprowadzenia.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni (tj. u których odpowiedź na inne metody leczenia jest niedostateczna) na inne metody leczenia, takie jak kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku nieskuteczności splenektomii (liczba płytek krwi poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawy skazy krwotocznej).

W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania RCT oceniające skuteczność awatrombopagu (AVA) w porównaniu z placebo lub w porównaniu z eltrombopagiem (ELT):

- AVA-305 (AVA vs ELT) - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy prowadzone w układzie równoległym wraz z otwartą fazą przedłużoną u dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią. Okres obserwacji: 26.03.2012 - [REDACTED]. Liczba pacjentów: 12 w grupie badanej awatrombopag; 11 w grupie kontrolnej eltrombopag oraz 5 w fazie przedłużonej.
- AVA-302 (AVA vs PLC) - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy prowadzone w układzie równoległym wraz z otwartą fazą przedłużoną u dorosłych pacjentów z ITP, wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią. Okres obserwacji: faza RCT do 34 tygodni a faza przedłużona do 104 tygodni. Liczba pacjentów: 32 w grupie badanej awatrombopag; 17 w grupie kontrolnej placebo oraz 39 w grupie AVA w fazie przedłużonej.

Do analizy włączono także m.in. przegląd systematyczny z metaanalizą Wojciechowski 2021 wraz z dokumentem technicznym Wilson 2020 (porównanie skuteczności i bezpieczeństwa awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu, fostamatynibu u pacjentów z przewlekłą (określoną w badaniu jako trwającą co najmniej 6 miesięcy) pierwotną małopłytkowością immunologiczną po niepowodzeniu wcześniejszej terapii).

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration. W badaniu AVA-305 ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na wysokie w domenach „niekompletne dane końcowe”, „selektywne raportowanie”, „inne źródła błędów”; a w badaniu AVA-302 na wysokie w domenie „selektywne raportowanie” oraz niejasne w „niekompletne dane końcowe” i „inne źródła błędów”.

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość wszystkich publikacji określono jako krytycznie niską. Ponadto w pozostałych przeglądach dane

dotyczące analizowanych populacji różniły się w znaczącym stopniu od populacji docelowej niniejszej analizy.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie AVA vs PLC (badanie AVA-302)

W fazie RCT badania różnice istotne statystycznie na korzyść AVA w porównaniu z PLC wykazano w ocenie:

- skumulowanej liczby tygodni z utrzymującą się odpowiedzią płytkową  
AVA średnia: 12,0 (8,75)      mediana: 12,4 [0;25]      MD = 11,9 (7,72; 16,08)  
PLC średnia: 0,1 (0,49)      mediana: 0 [0;2]
- wskaźnik odpowiedzi płytkowej ogółem w 8. dniu terapii  
AVA 21 (65,6%) pacjentów      OR = 13,8 (4,26; 44,77)  
PLC 0 pacjentów
- wskaźnik ogólnej odpowiedzi płytkowej zgodnie z IWG  
AVA 18 (56,3%) pacjentów      OR = 10,71 (3,20; 35,82)  
PLC 0 pacjentów
- wskaźnik całkowitej odpowiedzi płytkowej zgodnie z IWG  
AVA 9 (28,1%) pacjentów      OR = 6,28 (1,40; 28,25)  
PLC 0 pacjentów
- wskaźnik trwałej odpowiedzi płytkowej  
AVA 11 (34,4%) pacjentów      OR = 6,92 (1,71; 27,93)  
PLC 0 pacjentów

Iloraz szans (OR) obliczono metodą Peto.

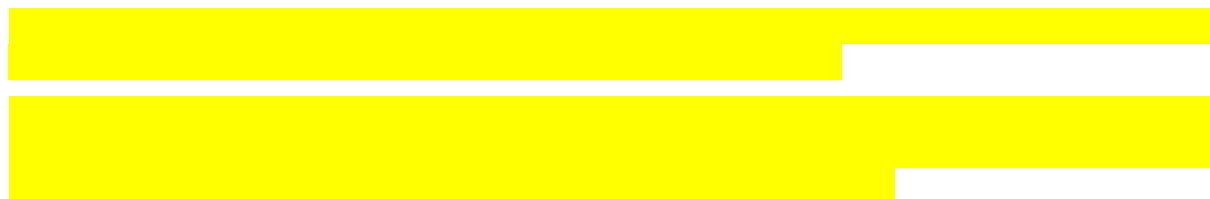
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: odsetka pacjentów, u których można było zredukować ilość równolegle stosowanych leków; odsetka pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek krwawienie oraz odsetka pacjentów wymagających terapii ratunkowej.

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 -  $8 \times 10^9/l$ , a w części przedłużonej badania (N=39) odpowiedź płytkowa (tj. liczba płytek  $>30 \times 10^9/l$ ) utrzymywała się do ok. 36 tygodnia obserwacji.

W analizie post-hoc, w której przedstawiono dodatkowe oceny w zakresie alternatywnych definicji punktów końcowych, stwierdzono różnice istotne statystycznie na korzyść AVA vs PLC po 4 tygodniach terapii oraz po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii w zakresie:

- odpowiedzi płytkowej w trakcie fazy głównej badania;
- całkowitej odpowiedzi płytkowej.

#### Zestawienie wyników AVA vs ELT (badanie AVA-305) – brak wyników końcowych badania



Z leczenia zrezygnował jeden pacjent (8,3%) z grupy stosującej awatrombopag oraz 5 (45,5%) pacjentów z grupy eltrombopagu. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W ciągu trwania fazy randomizowanej zgłoszono łącznie 9 przypadków krwawień w grupie leczonej eltrombopagiem oraz 6 przypadków w grupie awatrombopagu

Porównanie pośrednie AVA vs ELT, AVA vs ROM oraz AVA vs PLC (metaanaliza sieciowa Wojciechowski 2021/Wilson 2020)

Przedstawiono porównanie awatrombopagu z komparatorami przyjętymi w analizie (eltrombopag [ELT], romiplostym [ROM]) i z placebo.

Zgodnie z rankingiem SUCRA, prawdopodobieństwo, że terapia jest najskuteczniejsza w określonym zakresie; odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo wyniosło:

- trwała odpowiedź płytkowa - 82%, 77%, 48% i 0%;
- możliwość redukcji dawek równolegle stosowanych terapii - 86%, 75%, 38% i 1%;

- konieczność stosowania terapii ratunkowej - 34%, 79%, 59% i 8 %;
- wystąpienie krwawień jakiegokolwiek stopnia - 99%, 31%, 33%, 15%;
- wystąpienie krwawień stopnia 2-4 w skali WHO - 40%, 69%, 40% i 6%.

### *Bezpieczeństwo*

Porównanie bezpośrednie AVA vs PLC (badanie AVA-302)

W fazie RCT badania różnice istotne statystycznie na niekorzyść AVA w porównaniu z PLC wykazano w ocenie:

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) ogółem

AVA	31 (96,9%) pacjentów	<u>RR= 1,65 (1,1; 2,46)</u>
PLC	10 (58,8%) pacjentów	<u>NNH (95%CI)= 3 (2; 6)</u>
- TEAE związane z zastosowanym leczeniem

AVA	20 (62,5%) pacjentów	<u>RR= 3,54 (1,23; 10,24)</u>
PLC	3 (17,6%) pacjentów	<u>NNH (95%CI)= 3 (2; 6)</u>

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, jednak nie stwierdzono związku z leczeniem.

Nawrót małopłytkowości stwierdzono u 1 pacjenta w trakcie fazy RCT. U 4 pacjentów stwierdzono zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, spośród których u trzech pacjentów występowała duża liczba czynników ryzyka.

### Zestawienie wyników AVA vs ELT (badanie AVA-305)

U 94% pacjentów stosujących awatrombopag wystąpiły zdarzenia niepożądane, a ok. 29% z nich charakteryzowało się 3.-4. stopniem nasilenia.



### Porównanie pośrednie AVA vs ELT, AVA vs ROM oraz AVA vs PLC (metaanaliza sieciowa Wojciechowski 2021/Wilson 2020)



Zgodnie z rankingiem SUCRA, prawdopodobieństwo, że terapia wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem, wyniosło 88%, 40%, 41% i 39% odpowiednio dla awatrombopagu, romiplostymu, eltrombopagu i placebo.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

### Badanie obserwacyjne wśród pacjentów z ITP, którzy zmienili leczenie z eltrombopagu lub romiplostymu na awatrombopag (Al-Samkari 2022)

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 44 pacjentów, z czego 25 (57%) miało pierwotną ITP.

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

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 ( $p < 0,0001$ ).

W subpopulacji pacjentów z pierwotną ITP (25 pacjentów):

- odpowiedź płytkową osiągnięto u 22 pacjentów (88%),
- całkowitą odpowiedź płytkową osiągnięto u 20 pacjentów (80%),
- 14 pacjentów (56%) otrzymywało jednocześnie leki towarzyszące na ITP przed przejściem na awatrombopag. 7 z nich (50%) było w stanie odstawić jeden lub więcej jednocześnie stosowanych leków po rozpoczęciu awatrombopagu.

Łącznie 9 z 25 pacjentów (36%) otrzymywało jednocześnie leki towarzyszące na ITP po zmianie leczenia TPO-RA (agonista receptora trombopoetyny, ang. thrombopoietin receptor agonist). Jeden pacjent (4%) wymagał dodania jednocześnie leków towarzyszących po rozpoczęciu leczenia awatrombopagiem.



- 10 pacjentów otrzymywało jednocześnie przewlekłe kortykosteroidy przed zmianą leczenia. Po przejściu na awatrombopag 6 pacjentów było w stanie odstawić kortykosteroidy, 3 zmniejszyć dawkę, a 1 utrzymał tę samą dawkę kortykosteroidów.

U jednego pacjenta dodano nowy kortykosteroid do leczenia ITP w skojarzeniu z awatrombopagiem.

- Terapia ratunkowa była wymagana u 5 pacjentów (20%) po zmianie leczenia na awatrombopag. Spośród nich, 3 pacjentów (12%) wymagało nowej terapii ratunkowej podczas otrzymywania awatrombopagu, a 2 pacjentów (8%) wymagało leczenia ratunkowego przed i po zmianie na awatrombopag.

8 pacjentów (32%), wymagało terapii ratunkowej stosując eltrombopag lub romiplostym w roku poprzedzającym zmianę. 6 z nich (75%), , nie wymagało tego po zmianie leczenia na awatrombopag.

- W okresie obserwacji 5 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 20 pacjentów pozostawało na awatrombopagu do końca okresu obserwacji.

Podsumowując, zgodnie z wnioskami autorów, 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. Autorzy badania podkreślają potencjalną wartość zmiany terapii pacjenta na inny lek z grupy TPO-RA, gdy wcześniejszy TPO-RA nie zapewnia odpowiedniej skuteczności, wygody lub tolerancji.

#### Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

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

- bóle głowy
- zmęczenie,

a często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):

- małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony
- hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu
- zawroty głowy, dyskomfort w głowie, migrena, parestezje
- nadciśnienie tętnicze
- krwawienie z nosa, duszność
- nudności, biegunka, wymioty, ból w nadbrzuszu, wzdęcia
- wysypka, trądzik, wybroczyny, świąd
- ból stawów, ból pleców, ból kończyn, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy
- astenia
- 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.

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 nieciężka.

W 4 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 2 pacjentów (1,6%);
- po zaprzestaniu leczenia obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomów niższych niż początkowe u 8,6% (11/128) pacjentów leczonych awatrombopagiem.

#### *Ograniczenia analizy klinicznej*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań eksperymentalnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo awatrombopagu z romiplostymem oraz wysokiej jakości porównania awatrombopagu z eltrombopagiem w populacji docelowej oraz badań typu real-world dotyczących stosowania awatrombopagu.
- Badanie AVA-305 zostało przedwcześnie zakończone i 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.
- W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Wojciechowski 2021/Wilson 2020 przeprowadzono porównanie pośrednie przez placebo, przez co wyniki są obarczone ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.
- Wysoki odsetek pacjentów w grupach leczonych placebo przerwał terapię, m.in. w badaniach AVA-302, co zaburza równowagę między grupami oraz wpływa na wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, np. potrzeba zastosowania terapii ratunkowej, częstość krwawień, bezpieczeństwo w ramach metaanalizy sieciowej. W badaniu AVA-302 średnia ekspozycja na leczenie awatrombopagiem była 2,6 krotnie dłuższa niż względem placebo (odpowiednio 22,8 tygodni vs 8,9 tygodni).



- W badaniu AVA-302 nie wskazano typu i dawkowania równolegle stosowanych terapii wspomagających.
- Do badań włączono niewielkie grupy pacjentów.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania terapii awatrombopagiem (AVA) w postaci tabletek powlekanych, w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia*), opornych na inne metody leczenia (m.in. immunoglobuliny, kortykosteroidy i z przeciwwskazaniami do splenektomii lub po nieskutecznej splenektomii) w programie lekowym B.97.

W ocenie opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w krótkookresowym horyzoncie czasowym: 1 miesiąca.

W analizie uwzględniono koszty: dawek porównywanych interwencji (awatrombopag, eltrombopag, romiplostym).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W analizie 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).

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).

#### Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej:

- Przyjęty miesięczny horyzont czasowy jest niewystarczający do oszacowania kosztów stosowania ocenianych leków w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Założenie stałego dawkowania w praktyce klinicznej w całym okresie analizy, również z uwzględnieniem porównywalnej skuteczności terapii, obarczone jest bardzo dużą niepewnością.

- W analizie nie uwzględniono: kosztów wydania oraz podania leków, kosztów diagnostyki i monitorowania; kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i pośrednich oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Awatrombopag i eltrombopag mają postać tabletek. Jednakże romiplostym ma postać roztworu do wstrzykiwań podskórnych i jest podawany w trakcie hospitalizacji lub w trakcie wizyt ambulatoryjnych. Występuje więc różnica pomiędzy romiplostymem a awatrombopagiem w zakresie kosztów związanych z wydaniem i podaniem leku. 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 podania leku (np. odczyny skórne w miejscu podania).
- Nie oszacowano efektów zdrowotnych (nie przedstawiono współczynników CUR) ocenianych terapii.

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

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

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości awatrombopagu nad refundowanymi komparatorami, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) produktu leczniczego Doptelet, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w analizie przyjęto eltrombopag) wynosi w wariantach [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.

Powyższe progowe urzędowe ceny zbytu są [redacted] niż urzędowe ceny zbytu zaproponowane przez wnioskodawcę [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.

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

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

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

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

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO], objęcie refundacją produktu Doptelet w programie lekowym, spowoduje zmniejszenie wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANO] w pierwszym roku analizy oraz [REDAKTOWANO] w roku kolejnym. Kwota refundacji produktu leczniczego Doptelet wynosi odpowiednio [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej zmniejszą się w stosunku do scenariusza istniejącego [REDAKTOWANO]. Kwota refundacji produktu leczniczego Doptelet wynosi odpowiednio [REDAKTOWANO]

Refundacja produktu Doptelet [REDAKTOWANO] prognozowane wydatki płatnika publicznego:

- [REDAKTOWANO]

W analizie wrażliwości stosowanie leku Doptelet wiązało się w większości wariantów z oszczędnościami z perspektywy płatnika, a największe zmiany wyników inkrementalnych zarówno w 1., jak i 2. roku analizy odnotowano uwzględniając [REDAKTOWANO]

Uwzględnienie [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] powodowało największy wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego zarówno w 1., jak i 2 roku horyzontu analizy, co wiązało się ze zmianą wnioskowania względem analizy podstawowej.

*Ograniczenia*

Ograniczenia analizy dotyczą następujących kwestii:

- Oszacowania dotyczące liczebności populacji pacjentów zostały określone na podstawie [REDAKTOWANO] które nie uwzględniają pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego niż kortykosteroidy. Nie stanowią więc 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.
- W szacowaniu rocznej liczebności populacji, pominięto pacjentów, którzy w momencie wprowadzania produktu Doptelet do refundacji rozpoczną ponownie leczenie w programie

B.97. wnioskowaną technologią medyczną po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem i/lub romiplostymem.

- Romiplostym został objęty refundacją od 01.09.2020 r. Obserwuje się rzeczywisty przyrost liczby pacjentów leczonych romiplostymem w programie B.97., co może być spowodowane przechodzeniem pacjentów na terapię romiplostymem po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem. Tym samym ciągły wzrost wykorzystywania tego leku może mieć znaczenie w oszacowaniu udziałów rynkowych i sprzedaży wnioskowanego leku w kolejnych latach horyzontu analizy.
- Założenie wnioskodawcy, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Doptelet w istniejącym programie lekowym 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 uproszczeniem, które może nie zostać odwzorowane w rzeczywistości.
- Zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw opakowań leku Doptelet w przypadku objęcia refundacją nie pokryje zapotrzebowania zgodnego z oszacowaniem analizy dla wariantu podstawowego w I. i II. roku refundacji.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



#### Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny wskazuje na następujące zmiany dot. zapisów proponowanego programu:

- wśród kryteriów kwalifikacji:
  - kryteria przy uwzględnieniu różnic we wskazaniach rejestracyjnych w ChPL eltrombopagu, romiplostymu i awatrombopagu.
  - należy doprecyzować „niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia”.
- zwrócenie uwagi na kontynuowanie leczenia lekiem w ostatnio stosowanej skutecznej dawce wśród pacjentów z programu pediatrycznego, przechodzących do wnioskowanego programu lekowego;
- dodanie do kryteriów wyłączenia „utrzymywania się odpowiedzi płytkowej po odstawieniu TPO-RA”.

Ponadto Agencja sugeruje:

- uwzględnienie ciężkich zaburzeń czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh  $\geq 10$ ) jako kryterium warunkowego wyłączenia z programu lekowego podczas leczenia awatrombopagiem, ze względu na zapisy z ChPL Doptelet, i w związku z tym ograniczenie możliwości stosowania awatrombopagu u niektórych pacjentów;
- uwzględnienie podczas monitorowania częstotliwości wykonywania badań w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ustalonej w zależności od poziomów dawkowania leku, co jest zgodne z treścią ChPL Doptelet.

dodanie do kryteriów wyłączenia do programu czasu trwania choroby.

Brak uwzględnienia ograniczenia związanego z czasem trwania

choroby może skutkować potencjalnym wzrostem liczby pacjentów o osoby, u których nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leczenia podczas badań klinicznych (pacjenci z chorobą trwającą krócej niż 12 miesięcy).

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane wydatki płatnika związane z refundacją leku Doptelet w programie lekowym.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na:

renegocjacji ceny leków zawierających substancję

uwolnienie środków finansowych poprzez wprowadzenie leków generycznych lub biopodobnych, zawierających substancje czynne:

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- The American Society of Hematology (ASH 2019a)
- Provan 2019 – Międzynarodowy Panel Ekspertów
- Belgian Hematological Society (BHS 2013/2021)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie/ Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie/ Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie/ Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie/ Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018)
- Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT 2010)

Wytyczne wymieniają leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny w leczeniu pacjentów w II lub kolejnej linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Awatrombopag jest rekomendowany w międzynarodowych wytycznych Provan 2019 oraz belgijskich BHS 2021.

W wytycznych ASH 2019 zwrócono uwagę na awatrombopag, nad którym w momencie opublikowania dokumentu trwały badania. Pozostałe wytyczne nie wymieniają awatrombopagu prawdopodobnie ze względu na wcześniejszą publikację niż data zatwierdzenia leku przez FDA.

Odnalezione wytyczne we wnioskowanym wskazaniu rekomendują stosowanie: 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.



### Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (Gemeinsamer Bundesausschuss - G-BA 2021, Zorginstituut Nederland – ZN 2021), jedną rekomendację pozytywną warunkową (Scottish Medicine Consortium - SMC 2021) oraz 2 negatywne (Haute Autorité de Santé – HAS 2021, National Centre for PharmacoEconomics - NCPE 2021).

G-BA 2021 nie stwierdziło dodatkowej korzyści ze stosowania awatrombopagu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.

SMC 2021 ogranicza finansowanie produktu leczniczego do stosowania u pacjentów z ciężkim objawowym ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia.

Rekomendacja refundacyjna HAS 2021 była negatywna z uwagi na ograniczenia badań klinicznych nad awatrombopagiem a NCPE 2021 ze względu na zaproponowaną cenę leku.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) jest w trakcie oceny produktu leczniczego Doptelet.



### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.03.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4500.3480.2021.15.JWI, PLR.4500.3482.2021.15.JWI, PLR.4500.3483.2021.15.JWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- 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 refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Doptelet (awatrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” .

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Doptelet (awatrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

2. Raport nr : OT.4231.15.2022 „Doptelet (awatrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 12.05.2022 r.