

Rekomendacja nr 50/2019

z dnia 5 lipca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748204;
- Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748235,

w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)” **pod warunkiem** pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony, a także rozważenie wprowadzenia mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa eltrombopagu (ELT) przeprowadzono na podstawie 3 badań RCT porównujących ELT z placebo (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE), a także 2 jednoramiennych badań nierandomizowanych: REPEAT, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa powtarzalnej, krótkoterminowej terapii ELT oraz EXTEND, przeprowadzone w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELT wśród pacjentów biorących wcześniej udział w badaniach Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE lub REPEAT. Ponadto przedstawiono wyniki 1 badania oceniającego skuteczność praktyczną eltrombopagu – Mazza 2016.

Analiza wyników randomizowanych badań wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ELT względem PLC w zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, czy też konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Ponadto w badaniu jednoramiennym REPEAT, w populacji pacjentów bez splenektomii, odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako:

PLT ≥ 50 tys./mm³ i $\geq 2x$ baseline w 1. cyklu, po 6 tyg. terapii wystąpiła u 86% pacjentów. Natomiast w badaniu jednoramiennym EXTEND, w populacji pacjentów bez splenektomii, odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako: PLT > 50 tys./mm³ bez terapii ratunkowej, po 124 tyg. terapii wystąpiła u 89% pacjentów.

Natomiast badanie RAISE w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 wykazało znamienne statystycznie różnice na korzyść ELT w porównaniu z PLC w całej populacji chorych, niezależnie od statusu splenektomii, w zakresie ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalność, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, stan psychiczny ogółem. Przewagę istotną statystycznie dla porównania ELT względem PLC wykazano również dla komponentu ogółem kwestionariusza FACT-Th6.

Profil bezpieczeństwa był akceptowalny. W badaniu RAISE nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (ELT vs PLC). W badaniu jednoramiennym EXTEND, raportowano zdarzenia niepożądane zakrzepowo-zatorowe u 5% pacjentów, zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami u 26% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami u 4% pacjentów. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane występowały u $< 1\%$ pacjentów. W jednoramiennym badaniu EXTEND najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia z nosa (6% pacjentów) oraz krwimocz, siniaki i stłuczenia (każde z nich raportowano u 4% pacjentów). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revolade do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

Należy mieć na uwadze, że w badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na istotnie kliniczne punkty końcowe takie jak przeżycie. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi z: brakiem porównania względem finansowanych w Polsce aktywnych form leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, większość danych dla ELT w populacji pacjentów bez splenektomii została opublikowana w postaci doniesień konferencyjnych, w uwzględnionych badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych na temat leczenia farmakologicznego zastosowanego u pacjentów przed włączeniem do badań oraz przyczyn nie wykonania splenektomii.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia lekowa w miejsce standardowego leczenia jest [redacted], bez względu na zastosowanie RSS. Należy podkreślić, że oszacowane wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) [redacted]

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, [redacted] wydatków płatnika publicznego na poziomie [redacted] w poszczególnych latach analizy [redacted] przy czym należy mieć na uwadze niepewność związaną z liczebnością populacji uwzględnioną w obliczeniach.

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej, brak efektywności kosztowej względem ustawowego progu opłacalności oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka w taki sposób,

aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony, a także rozważenie wprowadzenia mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748204, z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED]
- Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748235, z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP – ang. *Immune/ Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii.

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.

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia.

Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowo zdiagnozowanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób. Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek $>150\ 000/\mu l$) w czasie średnio 43 miesięcy, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie $>50\ 000/\mu l$, bez objawów krwotocznych. Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z ITP po nieskuteczności I linii leczenia (czyli kortykosteroidach lub immunoglobulinach) wymieniają oprócz wnioskowanego eltrombopagu leczenie romiplostymem. Agoniści TPO-R (eltrombopag i romiplostym) są skuteczne zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii. Wytyczne wskazują,

że w sytuacji nieskuteczności I linii leczenia, można zastosować danazol, dapson (wskazane u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii), rytuksymab, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę. Dodatkowo odnalezione wytyczne wymieniają alkaloidy Vinca (w II linii leczenia) oraz hydrochlorochinę (po niepowodzeniu agonistów TRO-R i rytuksymabu). Natomiast w ostatnich liniach leczenia można rozważyć zastosowanie wielolekowej chemioterapii, capath-1 lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 38), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - azatiopryna we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. w monoterapii lub części w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami), m.in.: w przewlekłej, odpornej plamicy małopłytkowej/przewlekłej, odpornej, samoistnej plamicy małopłytkowej);
 - cyklosporyna we wskazaniu: małopłytkowość oporna na leczenie;
 - cyklofosfamid we wskazaniu: małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami;
 - danazol we wskazaniu: małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie;
- w ramach chemioterapii - winkrystyna w rozpoznaniu D69.3: samoistna plamica małopłytkowa;
- w ramach programu lekowego – eltrombopag w programie lekowym „Leczenie dorosłych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” w populacji dorosłych z ITP z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, z nieskutecznością splenektomii objawiającą się liczbą płytek > 30 000/ μ l i objawami skazy krwotocznej.

Dodatkowo na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2018 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne finansowane jest ze środków publicznych świadczenie: „5.53.01.0001401 – Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Revolade (eltrombopag) wskazał różne terapie, w tym między innymi stosowanie leków immunosupresyjnych (RTX, AZA, MFM), immunoglobulin, danazolu, azatiopryny jak i winkrystyny, uznając je jako najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Wnioskodawca wskazał również romiplostym, który nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, w związku z powyższym nie może on zostać uznany jako komparator.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Revolade zawiera substancję czynną eltrombopag (ELT), która oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nieidentyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Revolade jest wskazany do stosowania:

- u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP - *immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);

- u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych;

Wnioskowane wskazanie zakłada populację węższą od wskazania rejestracyjnego leku, obejmującego stosowanie u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, lek stosowany ma być u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ITP, u których zanotowano niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów oraz z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii.

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.

Do analizy klinicznej włączono:

- 3 badania pierwotne z randomizacją:
 - Bussel 2007 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy, porównujące ELT z placebo:
 - typ hipotezy: *superiority*;
 - liczba pacjentów: ELT (30 mg/dobę) – 30 pacjentów; ELT (50 mg/dobę) – 30 pacjentów; ELT (75 mg/dobę) – 28 pacjentów; PLC – 29 pacjentów;
 - odsetek pacjentów bez splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania: ELT (30 mg/dobę): 50%; ELT (50 mg/dobę): 50%; ELT (75 mg/dobę): 61%; PLC: 52%;
 - leczenie dodatkowe było stosowane w trakcie badania przez 32% ogólnej populacji chorych, w tym: ELT (30 mg/dobę): 33%; ELT (50 mg/dobę): 40%; ELT (75 mg/dobę): 36%; PLC: 21%;
 - okres leczenia wynosił 6 tygodni, okres obserwacji 6 tygodni;
 - ryzyko błędu systematycznego według Cochrane zostało ocenione jako niejasne w domenach: ukrycie kodu alokacji, zaślepienie osób oceniających wyniki oraz niskie w domenach: proces randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, niekompletność wyników, selektywne raportowanie wyników, inny rodzaj błędu;

- Bussel 2009 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy, porównujące ELT z placebo:
 - typ hipotezy: *superiority*;
 - liczba pacjentów: grupa ELT (50 mg/dobę, w 3. tyg., jeśli liczba płytek krwi <50 000/mm³ dawka ELT 75 mg) – 76 pacjentów; grupa PLC – 38 pacjentów;
 - odsetek pacjentów bez splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania: ELT - 59%; PLC - 63%;
 - leczenie dodatkowe było stosowane w trakcie badania przez 43% ogólnej populacji chorych, w tym: ELT - 42%; PLC - 45%;
 - okres leczenia wynosił 6 tygodni, okres obserwacji 6 tygodni;
 - ryzyko błędu systematycznego według Cochrane zostało ocenione jako niejasne w domenach: ukrycie kodu alokacji, zaślepienie osób oceniających wyniki oraz niskie w domenach: proces randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, niekompletność wyników, selektywne raportowanie wyników, inny rodzaj błędu;
- RAISE – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące ELT z placebo:
 - typ hipotezy: *superiority*;
 - liczba pacjentów: grupa ELT (doustnie 50 mg/dobę jeśli liczba płytek krwi <50 tys./mm³, dawkę zwiększano do 75 mg w lub po 22. dniu terapii; jeśli liczba płytek krwi wynosiła 200-400 tys./mm³, następowała redukcja dawki) – 135 pacjentów; grupa PLC – 62 pacjentów;
 - odsetek pacjentów bez splenektomii wśród całkowitej populacji włączonej do badania: ELT – 63%; PLC – 66%;
 - leczenie dodatkowe było stosowane w trakcie badania przez 47% populacji w grupie ELT oraz przez 50% populacji w grupie PLC;
 - okres leczenia wynosił 26 tygodni, zaś okres obserwacji 4 tygodnie;
 - ryzyko błędu systematycznego według Cochrane zostało ocenione jako niskie we wszystkich domenach;
- 2 jednoramienne badania nierandomizowane:
 - REPEAT (Bussel 2013) - wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo powtarzalnej, krótkoterminowej terapii ELT 50 lub 75 mg/dobę:
 - liczba pacjentów: cykl 1 – 66; cykl 2 – 55; cykl 3 – 51;
 - odsetek pacjentów bez splenektomii – 70%;
 - odsetek pacjentów stosujących leczenie dodatkowe w trakcie badania: kortykosteroidy - 23%, danazol – 11% , azatiopiryna - 3%, cyklosporyna - 2%;
 - okres leczenia wynosił 3 cykle trwające 6 tygodni, zaś okres obserwacji 30 tygodni (3 cykle leczenia po 6 tygodni oraz 3 cykle okresu follow-up po 4 tygodnie);
 - jakość badania została oceniona na 7/9 pkt wg skali NICE;
 - EXTEND (Wong 2017) – wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramienne badanie typu extension, zaprojektowane do oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii ELT 25-75 mg/dobę;

- o liczba pacjentów: 302;
- o odsetek pacjentów bez splenektomii wśród populacji całkowitej włączonej do badania: 62%;
- o okres obserwacji dla analizy *interim data* wynosił 100-121 tygodni, zaś okres obserwacji dla analizy *final data* 124 tygodnie;
- o jakość badania została oceniona na 7/9 pkt wg skali NICE.

Dodatkowo uwzględniono 1 badanie oceniające skuteczność praktyczną ELT - Mazza 2016 (obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe badanie z konsekwentnym włączaniem pacjentów). Do badania włączono 69 pacjentów leczonych ELT, wśród których odsetek pacjentów bez splenektomii wynosił 90%. Okres obserwacji od diagnozy ITP do niepowodzenia II linii leczenia wynosił 78 tygodni (52-156 tyg.). Wiarygodność badania została oceniona na 8/9 pkt wg skali Sutcliffe.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. parametrami statystycznymi:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *relative risk, risk ratio*, ryzyko względne;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

W ocenie jakości życia wykorzystano następujące skale:

- MEI-SFb (ang. *The motivation and energy inventory-short form questionnaire*), skrócony kwestionariusz składający się z 18 pytań w 2 aspektach jakości życia: energia fizyczna/energia fizyczna oraz społeczna motywacja. Ocena wg skali 0–6, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Całkowity brak zainteresowania”, odpowiedź 4 oznacza „Nadzwyczajne zainteresowanie”; Poprawę oznacza wynik rosnący.
- FACIT-Fatigue (ang. *The functional assessment of chronic illness therapy fatigue questionnaire*), kwestionariusz składający się z 13 pytań w zakresie skali zmęczenia; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”; Poprawę oznacza wynik malejący.
- FACT-Th (ang. *The functional assessment of cancer therapy thrombocytopenia questionnaire*), oryginalny kwestionariusz składa się z 18 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością. Wersja skrócona kwestionariusza obejmuje 6 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”; Poprawę oznacza wynik malejący.
- SF-36 (*36-Item Short-Form Health Survey*), Skala oceny ogólnej jakości życia – kategorie skali zgrupowane są w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Oceniane są: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. Zawiera w sumie 36 pytań, a średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wynik końcowy. Zakres skali 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik). Poprawę oznacza wynik rosnący.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie

W wyniku porównania ELT z PLC u pacjentów bez splenektomii odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ELT w punktach końcowych:

- odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii (PLT \geq 50 tys./mm³):

- prawie 14-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie ELT, RR=13,59 (95%CI: 2,04; 90,59), a NNT=2 (95%CI: 1; 2) – badanie Bussel 2007 (wyniki sumowane dla dawek 50 i 75 mg);
- ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie ELT, RR=3,47 (95%CI: 1,37; 8,78), a NNT=3 (95%CI: 2; 5) – badanie Bussel 2009;
- prawie 6-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie ELT, RR=5,56 (95%CI: 2,39; 12,96), a NNT=2 (95%CI: 2; 3) – metaanaliza badań Bussel 2007 i Bassel 2009;
- odpowiedź na leczenie w trakcie badania (PLT = 50–400 tys./mm³ (podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 6 mies. okresu leczenia)) – ponad 9-krotnie wyższa szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie w trakcie badania w grupie ELT w porównaniu z PLC – OR=9,41 (95%CI: 3,58; 24,72) – badanie RAISE (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010);
- trwała lub przejściowa odpowiedź (PLT ≥ 50–400 tys./mm³ przez min. 4 kolejne tygodnie w jakimkolwiek momencie 6. mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej) – prawie 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej lub przejściowej odpowiedzi w grupie ELT w porównaniu z PLC – RR=4,90 (95%CI: 2,31; 10,39), a NNT=2 (95%CI: 2; 3) – badanie RAISE (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010);
- trwała lub przejściowa odpowiedź (PLT ≥ 50–400 tys./mm³ przez min. 4 kolejne tygodnie w jakimkolwiek momencie 6. mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej) – prawie 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej lub przejściowej odpowiedzi w grupie ELT w porównaniu z PLC – RR=4,75 (95%CI: 2,14; 10,54), a NNT=2 (95%CI: 2; 2) – badanie RAISE (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Stasi 2009 – przedstawiono w nim wyniki nie dla wszystkich uczestników badania);
- odpowiedź trwała (PLT ≥ 50–400 tys./mm³ przez min. 6 tyg. z ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej) - prawie 7-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi w grupie ELT w porównaniu z PLC – RR=6,91 (95%CI: 2,28; 20,97), a NNT=3 (95%CI: 2; 4) - badanie RAISE (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Olney 2010);
- odpowiedź trwała (PLT ≥ 50–400 tys./mm³ przez min. 6 tyg. z ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej) - prawie 6-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi w grupie ELT w porównaniu z PLC – RR=5,90 (95%CI: 2,00; 17,42), a NNT=3 (95%CI: 2; 3) - badanie RAISE (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Stasi 2009 – przedstawiono w nim wyniki nie dla wszystkich uczestników badania);

Badanie RAISE wykazało, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów bez splenektomii, dla grupy leczonej ELT wynosiła 9 tygodni (zakres 0-26 tyg.), natomiast w grupie leczonej PLC wynosiła 0 tyg. (zakres 0-25 tyg.).

Ponadto odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako:

- w badaniu REPEAT:
 - odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii (PLT ≥ 50 tys./mm³ i ≥ 2x baseline w 1. cyklu) wystąpiła u 86% pacjentów;
- w badaniu EXTEND:
 - odpowiedź na leczenie (PLT > 50 tys./mm³ bez terapii ratunkowej) wystąpiła u 89% pacjentów;

- odpowiedź trwała lub przejściowa (PLT ≥ 50 tys./mm³ oraz $\geq 2x$ baseline przez min. 4 kolejne tygodnie pierwszych 6. miesięcy okresu leczenia, bez terapii ratunkowej) wystąpiła u 82% pacjentów (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Bussel 2008);
- odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm³ oraz $\geq 2x$ baseline przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. pierwszych 6. miesięcy okresu leczenia, bez terapii ratunkowej) wystąpiła u 55% pacjentów (dane opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego Bussel 2008);
- odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej) wystąpiła u 67% pacjentów;
- odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 75\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT bez terapii ratunkowej) wystąpiła u 48% pacjentów;
- odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm³, po trwałym zaprzestaniu wszystkich terapii ITP, bez terapii ratunkowej) wystąpiła u 38% pacjentów;
- odpowiedź trwała (PLT ≥ 50 tys./mm³ przez 5 miesięcy do 2,5 roku, po trwałym zaprzestaniu terapii ELT i innych terapii ITP, bez terapii ratunkowej) wystąpiła u 4% pacjentów.

Krwawienia/leczenie ratunkowe

Wyniki badania RAISE wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść pacjentów leczonych ELT dla konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Ryzyko zastosowania terapii ratunkowej było niższe o 55% - RR=0,45 (95%CI: 0,24; 0,84), a NNT=5 (95%CI: 3; 30).

W badaniu RAISE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami w punktach końcowych:

- krwawienie stopnia 2-4. wg WHO (klinicznie istotne krwawienie);
- krwawienie stopnia 2-5 wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (skala CTCAE, zalecane postępowanie – stopień 2: leczenie objawowe, stopień 3: transfuzje, leczenie operacyjne i endoskopowe, radiologia, stopień 4: zdarzenia zagrażające życiu, zalecane wszystkie dostępne metody leczenia, stopień 5: śmierć);
- krwawienie stopnia 3-5 wg CTCAE.

W badaniu EXTEND wykazano:

- krwawienia stopnia 1. wg WHO występowały najczęściej po 78 tyg. leczenia – u 25% pacjentów, natomiast w pozostałych punktach czasowych krwawienia stopnia 1. wg WHO występowały u od 0% (po 65 tyg.) do 18% pacjentów (po 13 tyg.);
- krwawienia stopnia 2. wg WHO występowały najczęściej po 78 tyg. leczenia – u 11% pacjentów, natomiast w pozostałych punktach czasowych krwawienia stopnia 2. wg WHO występowały u od 0% (po 117 tyg.) do 4% pacjentów (po 26, 39, 52 tyg. leczenia);
- nie raportowano wystąpienia krwawienia stopnia 3. i wyżej wg WHO;
- brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

Konieczność stosowania splenektomii w trakcie badania

W trakcie badania RAISE u żadnego z pacjentów z obu ocenianych grup (ELT vs PLC), w ciągu 26 tyg. leczenia, nie przeprowadzono zabiegu splenektomii.

Natomiast w trakcie badania EXTEND splenektomia, w trakcie 124 tyg. badania, została przeprowadzona u 2% biorących w nim udział pacjentów.

Jakość życia

Zgodnie z wynikami badania RAISE wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania ELT vs PLC na korzyść ELT w populacji ogólnej włączonej do badania w odniesieniu do jakości życia ocenianej za pomocą:

- kwestionariusza SF-36 v2 w zakresie parametrów:
 - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego – różnica średnich wynosiła MD=5,4 (95%CI: 0,5; 10,3);
 - witalność – różnica średnich wynosiła MD=3,9 (95%CI: 0,1; 7,7);
 - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych – różnica średnich wynosiła MD=5,4 (95%CI: 0,8; 10,1);
 - komponent psychiczny (ogółem) – różnica średnich wynosiła MD=2,1 (95%CI: 0,2; 4,0);
- kwestionariusza FACT-Th6 – różnica średnich wynosiła MD=1,5 (95%CI: 0,5; 2,5).

W badaniu RAISE nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów skali SF-36 v2: funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe, ogólna percepcja zdrowia, funkcjonowanie społeczne, poczucie zdrowia psychicznego, komponent fizyczny – ogółem, ani w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.

W badaniu jednoramiennym EXTEND wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia dla populacji ogólnej badania, względem wartości (*baseline*) początkowych za pomocą kwestionariusza:

- SF-36 v2 w zakresie parametrów:
 - funkcjonowanie fizyczne:
 - faza 1 (inicjacja leczenia) – różnica średnich MD=3,2 (95%CI: 0,9; 5,5);
 - faza 3 (optymalizacja dawki) – różnica średnich MD= 4,2 (95%CI: 1,9; 6,5);
 - faza 4 (leczenie zoptymalizowaną dawką leku) – różnica średnich MD=5,1 (95%CI: 2,6; 7,7);
 - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego:
 - faza 1 – różnica średnich MD=4,2 (95%CI: 1,2; 7,3);
 - faza 3 – różnica średnich MD=3,2 (95%CI: 0,2; 6,0);
 - faza 4 – różnica średnich MD=4,6 (95%CI: 1,4; 7,8);
 - dolegliwości bólowe:
 - faza 4 – różnica średnich MD=3,6 (95%CI: 0,4; 6,8);
 - ogólna percepcja zdrowia:
 - faza 2 (redukcja/wycofanie leczenia dodatkowego ITP) – różnica średnich MD=3,7 (95%CI: 0,4; 7,0);
 - faza 3 – różnica średnich MD=4,0 (95%CI: 2,0; 6,0);
 - faza 4 – różnica średnich MD=5,2 (95%CI: 2,8; 7,6);
 - witalność:
 - faza 2 – różnica średnich MD=5,7 (95%CI: 2,0; 9,4);
 - faza 3 – różnica średnich MD=3,5 (95%CI: 1,0; 6,1);

- faza 4 – różnica średnich MD=4,3 (95%CI: 1,1; 7,5);
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych:
 - faza 1 – różnica średnich MD=4,1 (95%CI: 1,5; 6,7);
 - faza 3 – różnica średnich MD=3,5 (95%CI: 0,7; 6,3);
 - faza 4 – różnica średnich MD=3,5 (95%CI: 0,3; 6,7);
- zdrowie psychiczne:
 - faza 4 – różnica średnich MD=2,5 (95%CI: 0,0; 5,0);
- komponent fizyczny – ogółem:
 - faza 1 – różnica średnich MD=1,1 (95%CI: 0,4; 1,9);
 - faza 3 – różnica średnich MD=1,4 (95%CI: 0,6; 2,2);
 - faza 4 – różnica średnich MD=2,1 (95%CI: 1,2; 3,1);
- MEI-SF:
 - faza 2 – różnica średnich MD=4,3 (95%CI: 0,6; 7,9);
 - faza 3 – różnica średnich MD=3,0 (95%CI: 0,7; 5,2);
 - faza 4 – różnica średnich MD=3,3 (95%CI: 0,8; 5,8);
- FACIT-Fatigue:
 - faza 1 – różnica średnich MD=1,5 (95%CI: 0,2; 2,8);
 - faza 3 – różnica średnich MD=2,5 (95%CI: 0,6; 4,3);
 - faza 3 – różnica średnich MD=2,3 (95%CI: 1,1; 3,5);
 - faza 4 – różnica średnich MD=2,6 (95%CI: 1,3; 3,9);
- FACT-Th:
 - faza 1 – różnica średnich MD=1,5 (95%CI: 0,9; 2,2);
 - faza 3 – różnica średnich MD=2,2 (95%CI: 1,3; 3,1);
 - faza 3 – różnica średnich MD=2,1 (95%CI: 1,5; 2,7);
 - faza 4 – różnica średnich MD=2,1 (95%CI: 1,5; 2,8).

Skuteczność praktyczna

W badaniu skuteczności praktycznej Mazza 2016, wśród pacjentów leczonych ELT i bez splenektomii odnotowano:

- u 95% pacjentów odpowiedź ogólną na leczenie;
- u 47% pacjentów całkowitą odpowiedź na leczenie;
- u 48% pacjentów częściową odpowiedź na leczenie;
- u 5% pacjentów brak odpowiedzi na leczenie;
- u 6% pacjentów został wykonany zabieg splenektomii po niepowodzeniu terapii ELT.

Bezpieczeństwo

W badaniu Bussel 2007 odnotowano jeden zgon z grupy ELT.

W badaniu REPEAT zmarł 1 pacjent spośród 46, natomiast w badaniu EXTEND zmarł 1 pacjent spośród 185. W przypadku obu zgonów uznano je za nie związane z przyjmowanym leczeniem.

W badaniu RAISE nie wykazano istotnie statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami dla punktu końcowego zdarzenia niepożądane (AE) ogółem.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej w badaniu EXTEND jako zdarzenia niepożądane raportowano:

- AE (ang. *adverse events*) ogółem - zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – u 5% pacjentów;
- AE ogółem – krwawienia – u 26% pacjentów;
- SAE (ang. *serious adverse event*) ogółem – krwawienia – u 4% pacjentów;
- AEs prowadzące do trwałego zaprzestania terapii (krwawienia) – u <1% pacjentów;
- AEs prowadzące do utraty z badania (złóknienie szpiku) – u <1% pacjentów.

Analiza wyników bezpieczeństwa w badaniu RAISE nie wykazała istotnie statystycznie różnic dla porównania ELT vs PLC w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W jednoramiennym badaniu EXTEND najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia z nosa (6% pacjentów) oraz krwimocz, siniaki i stłuczenia (każde z nich dotyczyło 4% pacjentów).

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revolade do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą ból głowy, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa eltrombopagu.

Na stronie FDA (Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania ELT, które wskazuje na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych i/lub zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących ELT. W wydanym ostrzeżeniu FDA zaleca rozpoczęcie terapii ELT od mniejszej dawki (25 mg/dobę) oraz ściśle monitorowanie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono również, że ELT nie jest wskazany w leczeniu trombocytopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby oraz nie powinien być stosowany w celu normalizacji liczby płytek krwi.

Odnaleziony komunikat MHRA (ang. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) wskazuje na możliwość wyników testów laboratoryjnych kreatyniny i bilirubiny u pacjentów stosujących ELT, ze względu na fakt, że ELT jest silnie zabarwiony (czerwonawo-brązowe zabarwienie). W wydanym ostrzeżeniu, w sytuacji gdy wyniki badań bilirubiny i/lub kreatyniny są niezgodne z obserwacjami klinicznymi, MHRA zaleca ponowne testowanie za pomocą innej metody w celu ustalenia ważności wyniku badań. MHRA apeluje do pracowników służby zdrowia, aby uwzględniali możliwość zakłóceń poziomu bilirubiny (wyniki fałszywie niskie/prawidłowe) oraz kreatyniny (wyniki fałszywie wysokie/prawidłowe) u pacjentów stosujących ELT.

Ponadto zgodnie z danymi z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) na rynek (rok 2010) zgłoszono 8 468 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest nieprzeprowadzenie porównania względem finansowanych w Polsce aktywnych form leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Przedstawiono jedynie wyniki z badań RCT porównujących ELT vs PLC. W tych badaniach jedynie od 21% do 50% pacjentów z grup PLC otrzymywało aktywne leczenie (pozostali otrzymywali placebo) w związku z czym, nie można tych wyników uznać za reprezentatywne dla aktualnie dostępnej i finansowanej ze środków publicznych praktyki klinicznej w Polsce.

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- brak oddzielnych wyników dla wszystkich ocenianych w badaniach RCT (Bussel 2007 oraz Bussel 2009) punktów końcowych dla podgrupy pacjentów bez splenektomii. Przedstawiono wyniki jedynie dla odpowiedzi na leczenie;
- analiza kliniczna obejmowała ocenę zastępczych punktów końcowych (surogaty), takie jak odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi, natomiast nie przeprowadzono oceny dla istotnych klinicznie punktów końcowych, jakimi jest przeżycie pacjentów. Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych;
- większość danych dla ELT w populacji pacjentów bez splenektomii została opublikowana w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, poster). W publikacjach pełnotekstowych dla badań Bussel 2007 oraz Bussel 2009 wyniki dla pacjentów z populacji docelowej przedstawiono jedynie w postaci wykresów, w związku z czym istnieje ryzyko związane z brakiem precyzji w odczytywanych wynikach;
- w uwzględnionych badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych na temat leczenia farmakologicznego zastosowanego u pacjentów przed włączeniem do badań (ilość linii leczenia, leki zastosowane u poszczególnych pacjentów) oraz przyczyn nie wykonania splenektomii. W związku z tym nie jest możliwa ocena w jakim stopniu populacja pacjentów z uwzględnionych badań jest zgodna z populacją docelową przedmiotowego wniosku refundacyjnego;
- we włączonych badaniach RCT w ramieniu PLC część pacjentów stosowało leczenie towarzyszące. W publikacjach nie przedstawiono oddzielnych wyników z podziałem na stosowanie/niestosowanie oraz typ stosowanego leczenia towarzyszącego. W związku z powyższym na podstawie dostępnych wyników z grup PLC badań RCT nie można wnioskować o relatywnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie ocenianej technologii względem finansowanych w Polsce komparatorów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano następujące rozwiązanie:



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 zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Revolade (eltrombopag, ELT) z leczeniem standardowym przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) w ramach analizy wrażliwości. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków, koszty świadczeń związanych z terapią (wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje), koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia), koszty leczenia ratunkowego.

Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ELT w miejsce leczenia standardowego, w perspektywie NFZ, bez względu na zastosowanie lub niezastosowanie RSS, [REDACTED]

Wartość oszacowanego inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) wynosi, zarówno w perspektywie NFZ i wspólnej, [REDACTED]

Oszacowana wartość ICUR znajduje się [REDACTED], o którym mowa w ustawie o refundacji, [REDACTED].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu opłacalności wynosi:

- w perspektywie NFZ:
 - za opakowanie Revolade, 25 mg: [REDACTED]
 - za opakowanie Revolade, 50 mg: [REDACTED]
- w perspektywie wspólnej:
 - za opakowanie Revolade, 25 mg: [REDACTED]

- o za opakowanie Revolade, 50 mg: [REDACTED]

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy najwyższe wartości ICUR, bez względu na zastosowanie RSS, uzyskano podczas testowania [REDACTED]

Natomiast najniższe wartości ICUR, bez względu na zastosowanie RSS, [REDACTED]

W żadnym ze scenariuszy nie zachodzi zmiana wnioskowania, [REDACTED]
w każdym ze scenariuszy.

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości, [REDACTED]

Ograniczenia analizy

W związku z faktem, że analiza ekonomiczna opiera się na przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej, należy uznać, że ograniczenia odnoszące się do tej analizy mają również zastosowanie przy ocenie ekonomicznej.

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- przyjęte założenia o zrównaniu efektywności terapii standardowej do efektywności placebo może istotnie wpływać na zaniżenie skuteczności komparatora (w rozumieniu leków aktualnie refundowanych, które można zastosować w ocenianym wskazaniu) w analizie wnioskodawcy i mieć wpływ na wnioskowanie;
- w analizie nie doszacowano wyników zdrowotnych dla każdej technologii, w tym dla aktualnie refundowanego w Polsce leczenia standardowego;
- w badaniach włączonych w ramach analizy klinicznej, pacjenci mogli otrzymywać leczenie towarzyszące, również w grupie ELT (stosowało je od 33 do 47%). Zakres tego leczenia był różny, dopuszczano stosowanie m.in.: glikokortykosteroidów, azatiopiryny, danazolu, cyklosporyny A, mykofenolanu mofetylu, immunoglobulin. Natomiast w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w ramieniu ELT nie uwzględniono kosztów stosowania leczenia towarzyszącego, co może wpływać na niedoszacowanie kosztów leczenia wnioskowaną technologią.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- nie uwzględniono kosztów diagnostyki wskazanej we wnioskowanym programie lekowym;
- zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego dawkę wnioskowanej technologii ustala się indywidualnie. W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie na podstawie danych z badania RAISE [REDACTED] a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawkę DDD określonej w indeksie WHO (50 mg). Natomiast w badaniach włączonych do analizy klinicznej pacjenci mogli przyjmować maksymalną dawkę ELT wynoszącą 75 mg, wartości tej nie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- przyjęto założenie, że krwawienie w stopniu 1-2 wg skali WHO nie generują kosztów dla NFZ. Natomiast, nie odniesiono się do kosztów dotyczących tego parametru ponoszonych w perspektywie wspólnej. W związku z tym, koszty leczenia krwawień mogą być niedoszacowane;

- ze względu na brak danych dotyczących odpowiedzi na terapię ELT na leczenie w pierwszym cyklu modelu, oszacowania odsetków pacjentów dla tego parametru zostały dokonane na podstawie danych odnoszących się do II cyklu oraz danych odnoszących się do pacjentów po splenektomii, czyli innej populacji niż wnioskowana. Natomiast dane dotyczące długoterminowej skuteczności ELT uwzględnione w analizie ekonomicznej obejmują szerszą populację niż wnioskowana - populację ogólną z ITP (z i bez splenektomii), pomimo, że w badaniu RAISE były przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów bez splenektomii. W związku z tym, przyjęte przez wnioskodawcę założenie, iż w długim okresie „niezwiązane z krwawieniami ryzyko utraty odpowiedzi przez pacjentów leczonych ELT jest zerowe”, jest obarczone niepewnością.

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 2019 r. poz. 754 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.

Początkowo Agencja uznała, że zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Należy jednak wskazać, że w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii ELT vs PLC. W badaniach tych zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie komparatora stosowano leczenie dodatkowe, składające się z leków refundowanych w polskim systemie. Odsetki pacjentów stosujących terapię dodatkową były wysokie i mieściły się w zakresie 33%-47% chorych dla ramion ELT oraz 21%-50% chorych dla ramion PLC. Co prawda nie przedstawiono wyników dla poszczególnych komparatorów, należy jednak uznać, że aktywne leczenie, wpisujące się w standard terapii i polską praktykę kliniczną było stosowane. Wnioskodawca potwierdza opisane powyżej podejście w uwagach złożonych do analizy weryfikacyjnej Agencji. W badaniach randomizowanych wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami (mix technologii). W związku z powyższym Agencja uznaje, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Revolade (eltrombopag, ELT) w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością

immunologiczną (ITP) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii jest przeciwwskazane, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków, podania leków i monitorowania choroby. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] osób w II roku refundacji.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) spowodują [redacted] kolejno w pierwszym i drugim roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika [redacted] w kolejnych latach finansowania wnioskowanego programu lekowego.

Wyniki (inkrementalne) z perspektywy wspólnej są niższe od wyników z perspektywy NFZ odpowiednio o 1% w wariancie bez RSS i o 2% w wariancie z RSS w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia:

[redacted]

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- niepewności oszacowania populacji – chorobowości ITP w Polsce określono na podstawie danych NFZ prezentowanych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3, w związku z czym mogą one nie doszacować rzeczywistej skali rozpowszechnienia ITP w Polsce (ze względu szeroki zakres objawów i trudności diagnostyczne). Dane NFZ obejmują populację szerszą niż omawiana, nie uwzględniono w nich leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej (m.in. kortykosteroidów), a poza tym obejmują one populację szerszą niż docelowa;
- nie uwzględniono wydatków związanych z konsekwencjami działań niepożądanych, wydatków związanych z występowaniem wśród pacjentów poważnych krwawień i z leczeniem ratunkowym;
- rozpowszechnienie ELT w populacji docelowej ustalono w oparciu o założenia własne. Arbitralnie przyjęto także, że ELT dotychczas dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu ITP będzie zastępował proporcjonalnie;
- w prognozie szacowania populacji wykorzystano regresję logarytmiczną, przy czym nie podano uzasadnienia dla wyboru tej linii oraz nie testowano wariantu alternatywnego tego parametru. Brak argumentacji dla wyboru linii trendu oraz łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony, a także rozważenie wprowadzenia mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Agencji należy także zwrócić uwagę na następujące kwestie:

- rozważenie dopisania do kryteriów monitorowania leczenia eltrombopagiem oceny stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizę moczu u pacjentów z zaburzeniami nerek;
- proponuje się dodanie do programu lekowego definicji odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem;
- jednym z kryteriów wyłączenia z ocenianego programu lekowego jest zaburzenie czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 . Aby móc dokonać oceny tą skalą, należy wziąć pod uwagę następujące parametry: bilirubinę, albuminę, czas protrombinowy/INR, wodobrzusze, encefalopatię wątrobową. Wśród badań wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do leczenia eltrombopagiem spośród ww. podano jedynie bilirubinę. W związku z powyższym proponowane jest rozszerzenie panelu badań o brakujące parametry.

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 przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w jednej grupie limitowej (1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna), w której oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia na rynek odpowiednika leku oryginalnego Aranesp (darbepoetyna alfa), któremu wygasa prawo ochrony patentowej.

Na podstawie danych sprzedażowych NFZ zaczerpniętych z serwisu IkarPro przeprowadzono prognozę sprzedaży Aranespu na okres styczeń 2019 – grudzień 2020. Do obliczeń wykorzystano ceny leków przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ (z 26.10.2018 r.) i przyjęto, że wprowadzenie odpowiedników spowoduje spadek limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o 25%.

Zastosowanie zaproponowanego rozwiązania miało by pozwolić na wygenerowanie od

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych oraz rekomendacji praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia pacjentów z ITP:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2010 (Polska);
- International Consensus Report (ICR) 2010;

- Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria);
- Belgian Hematological Society (BHS) 2013 (Belgia);
- The American Society of Hematology (ASH) 2011 (USA);
- Associação Brasileira de Hematologia (AMB) 2018 (Brazylia).

Według polskich wytycznych u pacjentów z ITP po nieskuteczności I linii leczenia (czyli kortykosteroidach lub immunoglobulinach) zaleca się do stosowania agonistów TPO-R (eltrombopag i romiplostym). Leki te są skuteczne zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii. Pozostałymi lekami, które można zastosować w sytuacji nieskuteczności innych sposobów leczenia są: danazol, dapson (wskazane u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii), rytuksymab, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna. Wytyczne międzynarodowe i belgijskie dodatkowo wymieniają alkaloidy Vinca (w II linii leczenia), a wytyczne niemiecko-austriacko-szwajcarskie – hydrochlorochinę (po niepowodzeniu agonistów TPO-R i rytuksymabu). Według wytycznych polskich i międzynarodowych w ostatnich liniach leczenia można rozważyć zastosowanie wielolekowej chemioterapii, capath-1 lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych, które jednak mają ograniczone dowody naukowe, z tego też powodu w wytycznych brazylijskich nie odniesiono się do wydania zaleceń odnośnie przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących stosowania ELT oraz 1 zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny farmakoekonomicznej, w tym:

- 5 pozytywnych:
 - National Health Service Scotland (NHS Scotland 2010, 2016), Szkocja;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2011, 2014), Australia;
 - National Institute for Health and Care (NICE 2013), Wielka Brytania;
 - Zorginstituut Holandia 2010;
 - Haute Autorité de Santé (HAS 2018), Francja;
- 2 negatywne:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH 2011), Kanada;
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2010), Irlandia;
- 1 zalecenie:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2018), Irlandia.

W 4 z odnalezionych pozytywnych wytycznych refundacyjnych bezpośrednio zalecono finansowanie ELT u pacjentów bez splenektomii:

- w 3 wytycznych (NHS 2010/2016, Zorginstituut 2010 i HAS 2010) wskazano, iż ELT może być rozważony do stosowania jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów bez splenektomii, u których występują przeciwwskazania do jej wykonania;
- w rekomendacji PBAC 2010/2014 wskazano, iż ELT powinien być stosowany u pacjentów bez splenektomii i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją na zastosowane leczenie kortykosteroidami w dawce odpowiadającej 0,5-2 mg/kg/dzień prednizonu przez co najmniej 4-6 tygodni i z niewłaściwą odpowiedzią lub nietolerancją leczenia immunoglobulinami I u których występują przeciwwskazania do splenektomii.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2013 nie odniesiono się do statutu splenektomii. Lek jest zalecany do finansowania u:

- pacjentów z nawrotem choroby po zastosowaniu standardowego leczenia aktywnego lub terapii ratunkowej;
- pacjentów z ciężką postacią choroby i wysokim ryzykiem krwawień, którzy w związku z tym muszą być często leczeni terapią ratunkową.

W rekomendacjach negatywnych nie odnoszono się do statutu splenektomii. Wskazywano w nich na niepewność porównań efektywności klinicznej i kosztowej ELT vs komparatory.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy:

- Revolade w dawce 25 mg jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 3 finansowanie Revolade w dawce 25 jest ograniczone do pacjentów, u których wydano indywidualną zgodę na refundację. W 12 z rozpatrywanych krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka.
- Revolade w dawce 50 mg jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 2 finansowanie Revolade w dawce 50 mg jest ograniczone do pacjentów, u których wydano indywidualną zgodę na refundację. W 11 z rozpatrywanych krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.04.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4600.4521.2018.17.MN; PLR.4600.4522.2018.17.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748204, Revolade (eltrombopag) tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990748235, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 52/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.17.2019. Data ukończenia: 19 czerwca 2019 r.