



## Rekomendacja nr 195/2014

z dnia 18 sierpnia 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate,  
(romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu  
do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.-strz., EAN 5909990766994,  
we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości  
immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano  
splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na  
inne sposoby leczenia**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate, (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.-strz., EAN 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.-strzyk. + 1 łącznik fiol. + 1 igła + 1 strzyk. + 4 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Wyniki jedyne go zidentyfikowanego badania RCT (porównującego romiplostym z placebo) wskazują, że stosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów z małopłytkowością pierwotną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do placebo w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem, długotrwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej, a także liczby tygodni z odpowiedzią



płytkową. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo.

Wprowadzenie terapii romiplostymem, będzie wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, jednakże dodatkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona przez AOTM, wskazuje na niepewność w tym zakresie, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek i zużywaniu większej liczby opakowań leku.

Równocześnie, w związku z niepewnością w zakresie obciążeń dla budżetu po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii, zasadnym jest zastosowanie mechanizmu zabezpieczającego przed wzrostem wydatków budżetowych, np. w postaci instrumentu podziału ryzyka.

Prezes Agencji popiera propozycję Rady odnośnie wprowadzenia następujących uściśleń w programie lekowym: określenie progowej liczby płytek, świadczącej o nieskuteczności splenektomii, zawarcia informacji dotyczących stosowania leczenia w ciąży i podczas karmienia piersią, określenie sposobu stosowania leczenia u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek oraz u pacjentów powyżej 60 roku życia z objawami układowymi, jak również bardziej dokładne monitorowanie leczenia, np. monitorowanie funkcji wątroby.

Romiplostym we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w światowej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje krajowych i międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych.

### **Przedmiot wniosku**

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, EAN: 5909990766994 wnosi o uzyskanie refundacji ww. produktu leczniczego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”, oraz utworzenie nowej grupy limitowej z deklarowanym poziomem odpłatności – bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto [REDAKOWANE]. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *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.

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia.

Pozostałe zarejestrowane wskazania to leczenie drugiego rzutu ITP u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

Romiplostym uzyskał status leku sierocego w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (EU/3/05/283).

Wnioskowany program lekowy dotyczy „Leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”.

Kryteria kwalifikacji do programu obejmują: wiek:  $\geq 18$  lat; rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); sterydooporność wymagająca splenektomii; utrzymywanie się lub nawrót małopłytkowości pomimo wykonania splenektomii. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Badania wymagane przy kwalifikacji: morfologia krwi z rozmazem; u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności wątroby: oznaczenie aktywności AlAT, oznaczenie aktywności AspAT, oznaczenie stężenia bilirubiny.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako komparator dla romiplostymu w populacji pacjentów z pierwotną małopłytkością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia w analizie wnioskodawcy wskazano drugi lek z grupy agonistów TPO-R - Revolade (eltrombopag), który obecnie nie jest refundowany w Polsce. Lek ten jest rekomendowany przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu ITP i uzyskał pozytywną rekomendację AOTM. Drugim komparatorem jest placebo - brak zastosowania stałej terapii zwiększającej liczbę płytek krwi a jedynie podawanie doraźnego leczenia ratującego w razie potrzeby.

### **Skuteczność kliniczna**

Przedmiotem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej romiplostym w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.

Na podstawie analizy wskazań rejestracyjnych, wytycznych klinicznych i refundacyjnych oraz przeglądu systematycznego medycznych baz danych stwierdzono, że odpowiednim komparatorem dla romiplostymu w określonej wnioskem populacji jest eltrombopag (który nie jest aktualnie przedmiotem refundacji we wnioskowanym wskazaniu) oraz placebo. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących romiplostym z eltrombopagiem ani z innymi aktywnymi komparatorami. Odnaleziono natomiast badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z PLC/BSC, a także badanie RCT mające służyć pośredniemu porównaniu z ELT (ELT vs. PLC).

Podstawową analizę skuteczności klinicznej romiplostymu oparto zatem na porównaniu z dwoma komparatorami: placebo (Kuter 2008a) oraz eltrombopagiem (w ramach porównania pośredniego przez placebo (PLC): Kuter 2008a vs. Cheng 2011), ponieważ nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących romiplostym z eltrombopagiem.

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej romiplostymu przedstawiono w oparciu o dane pochodzące z dwóch ww. randomizowanych badań klinicznych, a dodatkowo jednego retrospektywnego badania obserwacyjnego oraz trzech otwartych, jednoramiennych badań eksperymentalnych.

Dawkowanie ROM w badaniu Kuter 2008a było odmienne od zaleconego w ChPL Nplate, a tym samym od uzgodnionego z MZ w ramach projektu programu lekowego. Brak jest danych dotyczących składu terapii i/lub dawki leków wspomagających w ramionach placebo, zarówno w próbie Kuter 2008a jak i Cheng 2011. Ocena Agencji w odniesieniu do homogeniczności włączonych badań, w porównaniu pośrednim ROM vs. ELT przeprowadzonym przez Wnioskodawcę, wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w interpretacji wyników.

Należy podkreślić, że ze względu na ograniczoną dostępność badań dotyczących ROM w populacji pacjentów chorych na ITP po splenektomii, większość prób klinicznych analizuje grupy tych samych chorych, co powoduje zbliżone wyniki we wszystkich włączonych badaniach, dotyczących efektywności romiplostymu.

Na podstawie wyników próby klinicznej Kuter 2008a stwierdzono istotne statystycznie różnice świadczące na korzyść romiplostymu względem placebo w następujących surogatowych punktach końcowych: odpowiedź płytkowa ogółem, długostrwa odpowiedź płytkowa, długostrwa odpowiedź płytkowa łącznie z osobami, które otrzymały doraźne leczenie ratunkowe, długostrwa odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM, przemijająca odpowiedź płytkowa, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową. Romiplostym wykazał również przewagę nad placebo zwiększając jakość życia pacjentów leczonych w tej grupie. Znamienne statystycznie różnice zidentyfikowano w zakresie punktów końcowych związanych z aktywnością fizyczną (w zakresie objawów i niepokoju), aktywnością społeczną oraz zdrowiem reprodukcyjnym kobiet ogółem.

Porównanie pośrednie romiplostymu i eltrombopagu przez placebo wykazało znamienne istotną różnicę w zakresie szansy wystąpienia odpowiedzi płytkowej ogółem. Wyniki porównania pośredniego ROM vs. ELT należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na średni poziom homogeniczności porównywanych prób klinicznych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo. Wśród pacjentów poddanych wcześniej splenektomii stwierdzono dwie istotne statystycznie różnice świadczące na korzyść wnioskowanej interwencji: zmniejszenie ryzyka wystąpienia dowolnego epizodu związanego z krwawieniem oraz zmniejszenie ryzyka konieczności zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego w wyniku epizodu krwawienia.

Zidentyfikowano także znamienne statystycznie różnice w zakresie oceny bezpieczeństwa ROM vs. PLC w szerszej niż wnioskowana populacji, tj. wśród pacjentów z grupy po splenektomii jak i z zachowaną śledziona. Stwierdzono negatywne skutki dla grupy pacjentów przyjmujących ROM, dotyczące wzrostu ryzyka wystąpienia bólu głowy oraz bólu mięśni w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów:, a w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów: wzrostu ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności oraz bólu mięśni. Pozytywną konsekwencją przyjmowania ROM było wydłużenie czasu do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem w porównaniu do grupy PLC.

Porównanie pośrednie ROM vs. ELT wykazało gorszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w zestawieniu z komparatorem. Romiplostym znamienne statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia bezsenności, zawrotów głowy oraz niestrawności w porównaniu z ELT.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Nplate (romiploctym) stosowanego w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu z: brakiem stałej terapii (BST) przy założeniu stosowania jedynie doraźnego leczenia ratującego (strategia „*watch and rescue*”) lub eltrombopagiem.

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnym (40-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty leku, koszty przepisania i podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia krwawień. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżnicujące. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 23 grudnia 2013 r. na dzień 1 stycznia 2014 r. Cenę jednostkową ROM uzyskano od Zamawiającego. Ceny detaliczne dwóch dostępnych prezentacji leku Revolade (eltrombopag), 25 mg i 50 mg, zaczerpnięto z bazy leków portalu Medycyna Praktyczna, a następnie wyznaczono cenę hurtową brutto, która na mg substancji wyniosła 8,34 zł. Natomiast zgodnie z ocenianymi przez Agencję w czerwcu br. wnioskami refundacyjnymi dla leków Revolade (eltrombopag), 25 mg i 50 mg, proponowana cena hurtowa brutto za mg substancji jest niższa niż uwzględniona w analizie wnioskodawcy dla leku Nplate i wynosi ████████ bez RSS.

W analizie wykorzystano niejednorodny model Markowa wykonany w programie MS Excel 2010.

Głównym ograniczeniem według wnioskodawcy jest brak refundacji ELT w analizowanym wskazaniu.

Ponadto, zdaniem AAgenacji, testowane zakresy zmienności parametrów niepewnych w ramach analizy wrażliwości były niewystarczające, zwłaszcza dla średniej zużywanej dawki ROM na podanie. Agencja zauważa też, że analiza przeprowadzona została z uwzględnieniem liczby zużytych µg romiploctymu, a nie liczby zużytych fiolek leku. Ze szczególną ostrożnością należy podchodzić do wyników porównania ROM vs. ELT, które przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie, którego zasadność przeprowadzenia może budzić wątpliwości.

Zysk QALY w przypadku stosowania ROM w miejsce BST wynosi 0,64 (12,61 dla ROM oraz 11,96 dla BST). Natomiast średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego w dożywotnym horyzoncie czasowym na leczenie jednego chorego z zastosowaniem ROM wynosi ok. 3,19 mln PLN, a w przypadku stosowania BST ok. 3,95 mln PLN, co oznacza różnicę w wysokości 0,75 mln PLN.

Jak wynika z powyższego, ROM jest terapią skuteczniejszą i tańszą, czyli dominującą nad BST.

Dla porównania ROM vs. ELT inkrementalna średnia długość życia skorygowana jego jakością w analizowanym horyzoncie czasowym wynosi 0,46 QALY (12,61 dla ROM oraz 12,15 dla ELT). Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego w dożywotnym horyzoncie czasowym na leczenie jednego chorego z zastosowaniem ROM wynosi ok. 3,19 mln PLN, a w przypadku stosowania ELT ok. 3,77 mln PLN, co oznacza różnicę w wysokości 0,58 mln PLN.

Jak wynika z powyższego, ROM jest terapią skuteczniejszą i tańszą, czyli dominującą nad ELT.

Wyniki w perspektywie wspólnej są właściwie zbieżne z wynikami w perspektywie płatnika publicznego.

Zgodnie z wynikami analizy progowej w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: 4 930,26 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 4 940,48 PLN z perspektywy wspólnej w przypadku stosowania ROM zamiast BST.

Natomiast dla porównania ROM vs. ELT, w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: 4 358,80 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 4 365,83 PLN z perspektywy wspólnej.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to [REDACTED]

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości wykonana przez Wnioskodawcę zmiana wnioskowania dla porównania ROM vs. BST ma miejsce tylko w przypadku modyfikacji parametru dotyczącego struktury leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego – przy przyjęciu wartości alternatywnych na podstawie danych od wnioskodawcy ROM przestaje być terapią dominującą, a wartość współczynnika ICUR wynosi 100 549,16 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 84 394,77 PLN z perspektywy wspólnej (czyli ROM pozostaje interwencją kosztowo-użyteczną).

Dla porównania ROM vs. ELT bez względu na rozpatrywany scenariusz wnioskowanie analizy ekonomicznej pozostaje niezmienione, tj. romiplostym jest w rozpatrywanej populacji terapią dominującą względem eltrombopagu.

Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej.

**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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

We wnioskowanym wskazaniu brak jest produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego aktualnie refundowanych we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie kortykosteroidami. Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D 69.3)”.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2015 do grudnia 2016 roku).

Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Ze względu na wykazany w analizie klinicznej brak różnic istotnych statystycznie pod względem ciężkich działań niepożądanych uznano, że koszty związane z ich leczeniem nie są kosztami różniącymi. Szacując koszty związane ze stosowaniem romiplostymu nie uwzględniono strat leku (waste). Przyjęto dawkowanie na poziomie 3,02 µg/kg mc. pacjenta (średnia masa pacjenta – 81 kg), to jest około 0,98 fiołki, podawane raz w tygodniu.

W związku z faktem, iż aktualnie brak jest refundowanych substancji mogących stanowić aktywny komparator dla romiplostymu przyjęto założenie, że romiplostym przejmie 100% udziałów w populacji docelowej. Jednak podczas szacowania wielkości populacji docelowej uwzględniono, że

romiplostym stosować będzie tylko około 63% chorych z populacji spełniającej kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 82 osoby w I roku i 87 w roku drugim.

Rozpatrywano scenariusz istniejący – brak finansowania romiplostymu ze środków publicznych, chorzy otrzymują, w razie potrzeby, jedynie leczenie ratunkowe (dożylne immunoglobuliny lub sterydy – metyloprednizolon); scenariusz nowy – finansowania romiplostymu ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D 69.3)”. W scenariuszu tym pacjenci również, w razie potrzeby, mogą otrzymywać leczenie ratunkowe. W przypadku braku skuteczności romiplostymu pacjenci mogą otrzymać jedynie terapię ratunkową (analogicznie jak w scenariuszu istniejącym).

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), spadną o 6,8 mln PLN w roku 2015 i o 8,1 mln PLN w roku 2016. Natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) koszty inkrementalne spadną o 6,8 mln PLN w roku 2015 i o 8,1 mln PLN w roku 2016. Wyniki są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej analitycy AOTM wykonali obliczenia własne przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Przyjęto założenie, że populację docelową stanowią wszyscy pacjenci po splenektomii, nieodpowiadający na leczenie kortykosteroidami, a więc w I roku analizy 157 chorych, natomiast w II roku analizy 156 chorych. Liczbę chorych kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego oszacowano w oparciu o publikację Zawilska 2009 (odsetek pacjentów po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami – 4%) i dane NFZ (liczba chorych na ITP w Polsce). Dodatkowo, w związku z niepewnością związaną z dawkowaniem romiplostymu wykonano obliczenia własne przyjmując wielkość populacji docelowej jak wyżej oraz dawkowanie romiplostymu na podstawie publikacji Kuter 2013 (5 do 8 µg/kg mc.).

Wyniki obliczeń własnych Agencji:

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), na podstawie obliczeń własnych AOTM (wielkość populacji na podstawie danych NFZ i publikacji Zawilska 2009), dla średniego zużycia na pacjenta 0,98 fiołki (3 µg/kg mc.) spadną o 13,1 mln PLN w I roku i o 14,7 mln PLN w II roku. Dla zużycia 1,62 fiołki (5 µg/kg mc.) na pacjenta koszty inkrementalne spadną o 0,5 mln PLN w I roku analizy i o 0,7 mln PLN w II roku. Dla zużycia 2 fiołek (6,17 µg/kg mc.), na pacjenta koszty inkrementalne wzrosną o 7 mln PLN w I roku i o 7,6 mln PLN. Dla zużycia 2,59 fiołki (8 µg/kg mc.), koszty inkrementalne wzrosną o 18,6 mln PLN w I roku i o 20,5 mln PLN w II roku analizy.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Wskazane wydaje się określenie progowej liczby płytek, świadczącej o nieskuteczności splenektomii, zawarcie w programie informacji dotyczących stosowania leczenia w ciąży i podczas karmienia piersią, określenie sposobu stosowania leczenia u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek oraz u pacjentów powyżej 60 roku życia z objawami układowymi, jak również bardziej dokładne monitorowanie leczenia, np. monitorowanie funkcji wątroby.

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

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii odnaleziono 10 dokumentów odnoszący się do stosowania romiplostymu w rozpatrywanym wskazaniu. Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie romiplostymu w leczeniu ITP u pacjentów po splenektomii [międzynarodowe International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (ICR) i International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), kanadyjskie Health Canada (HC) oraz Alberta Health Services (ASH) i amerykańska Agency For Healthcare Research And Quality (AHRQ), brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE), francuskie Haute Autorité De Santé (HAS) i Prescrire, niemiecki Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) oraz także Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)]. Jedynie NICE wskazuje na ograniczenie stosowania romiplostymu tylko do pacjentów o wysokim ryzyku krwawienia lub w razie oporności na inne linie leczenia oraz terapie ratunkowe.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji romiplostym w przedmiotowym wskazaniu [australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), szkocka Scottish Medicines Consortium (SMC) oraz brytyjska National Institute for Health and Care Excellence (NICE)], z czego NICE warunkuje refundowanie dostarczeniem przez producenta romiplostymu po obniżonej cenie. Jedna odnaleziona rekomendacja jest negatywne – kanadyjski Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) nie rekomenduje refundowania romiplostymu we wnioskowanym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Nplate jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany w 100%. W 7 krajach finansowanie leku odbywa się bez ograniczeń, natomiast pozostałe systemy refundacji przewidują ograniczenia w postaci m.in. czasu stosowania terapii, konieczności preskrypcji wyłącznie przez lekarzy specjalistów lub w wyspecjalizowanych ośrodkach. Stosuje się również ograniczenia względem stanu klinicznego pacjenta, w tym ograniczenie co do przebytej splenektomii/przeciwwskazań do jej przeprowadzenia lub liczby płytek krwi. W dwóch krajach, na Węgrzech oraz we Włoszech, stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w czterech krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Grecja, Słowacja, Węgry), a w pozostałych trzech nie jest finansowany ze środków publicznych (nie przekazano przy tym informacji dotyczących stanu finansowania przedmiotowej technologii w Chorwacji). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100% przez płatnika. W Grecji oraz Estonii nie występują ograniczenia co do finansowania leku Nplate, natomiast na Słowacji i na Węgrzech finansowanie leku odbywa się wyłącznie w przypadku spełniania określonych warunków. Na Słowacji wymogiem jest uzyskanie ponownej zgody na leczenie co każde kolejne 3 miesiące, natomiast na Węgrzech stosuje się ograniczenia dotyczące liczby płytek krwi, powodzenia wcześniejszego leczenia oraz statusu splenektomii. Tylko na Węgrzech stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.06.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-46021052-119/ISU/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Nplate, Romiplostim, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.-strz., EAN 5909990766994; leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują



niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 245/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie oceny leku Nplate (romiplostym) (kod EAN: 5909990766994) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 245/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie oceny leku Nplate (romiplostym) (kod EAN: 5909990766994) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: "Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)". Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-19/2014.