



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania  
produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane,  
50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235 we wskazaniu:  
leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość  
immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)

*Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag).*

**Uzasadnienie**

*Revolade (eltrombopag) powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ale nie wykazano zmniejszenia częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do placebo. Lek nie uzyskał pozytywnej opinii prestiżowej organizacji NICE i nie zyskał rekomendacji refundacyjnej CADATH oraz NCPE. Revolade jest wprawdzie tańszy niż inny agonista receptora trombopoetyny – Romiplostym, ale z doniesień literaturowych można wnioskować, że nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. Biorąc pod uwagę brak zgody pacjenta jako najczęstsze przeciwwskazanie do splenektomii, populacja chorych do leczenia Revolade może być znacznie większa niż oszacowana we wniosku. Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej plamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do zapewniającego efektywność kosztową.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest finansowanie produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag) (ICD-10 D69.3)”. Lek ten nie był wcześniej przedmiotem prac AOTM. Wniosek dotyczy objęcia refundacją następujących dawek i opakowań produktu leczniczego:

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



Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235.

### **Problem zdrowotny**

Klasyfikacja ICD10 D69.3 – Samoistna/pierwotna plamica małopłytkowa.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) to choroba, w której dochodzi do niewyjaśnionego innymi przyczynami spadku liczby płytek krwi poniżej 100 000/ $\mu$ l. W efekcie zwykle pojawiają się objawy krwotoczne, charakterystyczne dla wszystkich typów małopłytkowości.

Dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania samoistnej plamicy małopłytkowej są skąpe i pochodzą głównie z Danii i Anglii. Roczna zachorowalność na ITP w populacji osób dorosłych wynosi około 2/100 000, wzrasta z wiekiem, jest nieznacznie większa u kobiet. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce, oszacowana na podstawie badania PLATE, wynosi 3,5/100 000.

Objawy ITP mogą być różne – od łagodnych, niezaburzających codziennego funkcjonowania krwawień do groźnych dla życia krwotoków. Nie zawsze korelują one z liczbą płytek krwi. Część chorych na ITP skarży się na znaczne zmęczenie. Nie wyjaśniono, dlaczego zmniejszenie liczby płytek krwi powoduje zmęczenie. Bywa ono obecne nawet u tych chorych, którzy nie mają objawów krwotocznych.

Główne metody leczenia ITP mają na celu zahamowanie produkcji przeciwciał lub zmniejszenie ich niszczenia w śledzionie. Samoistne remisje – spontaniczna poprawa występuje u mniej niż 5% chorych nieleczonych. Badania wskazują jednak, że choć główną przyczyną powikłań ITP są krwawienia, to śmiertelność z tego powodu nie przekracza 1%, oraz że choroba w większości przypadków nie ma gwałtownego przebiegu i zazwyczaj nie zagraża życiu chorych. U pacjentów dorosłych ITP ma charakter przewlekły, z okresami remisji oraz zaostrzeń. Nasilenie objawów jest zmienne i waha się od łagodnych – przyjmujących postać niewielkich rozmiarów zasinień skórnych i krwawień z dziąseł, do zagrażających życiu krwotoków do centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05.

Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

Eltrombopag został dopuszczony do obrotu na terenie UE 11 marca 2010 r.

Zarejestrowanymi wskazaniami są:

- leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

## **Alternatywne technologie medyczne**

W leczeniu ITP refundowane są leki zawierające substancje czynne: ciclosporinum, cyclophosphamidum, danazolium, prednisonum, azathioprinum, methylprednisolonum, vincristini sulfas. Jako komparatory dla eltrombopagu w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub immunoglobulinami, braku odpowiedzi na splenektomię lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu) w analizie wnioskodawcy wskazano romiplostym oraz placebo. Ze względu na brak opublikowanych badań z randomizacją potwierdzających zasadność stosowania rytuksymabu u pacjentów z oporną ITP oraz jego brak rejestracji w tym wskazaniu wnioskodawca nie uwzględnił powszechnie stosowanego rytuksymabu jako komparatora uzupełniającego. Również inne leki stanowiące ogólną praktykę kliniczną w leczeniu opornej ITP zostały pominięte ze względu na brak udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu.

## **Skuteczność kliniczna i skuteczność praktyczna**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu eltrombopag u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których splenektomia nie przyniosła efektu terapeutycznego, oraz u tych chorych, którzy mają przeciwwskazania do wykonania tego zabiegu. Przedmiotem analizy było również porównanie skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu z romiplostymem – jedyną opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie eltrombopagu z romiplostymem. Różnice w charakterystyce badań oraz definicjach punktów końcowych (odpowiedź na leczenie) we włączonych badaniach uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). W świetle dostępnych dowodów naukowych eltrombopag i romiplostym są lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłej ITP. Nie ma natomiast podstaw do stwierdzenia występowania albo braku istotnych klinicznie różnic pomiędzy nimi.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęściej występujące działania niepożądane podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego to: ból głowy, bezsenność, zaparcia, bóle brzucha, nudności, biegunka, zaćma, zespół suchego oka, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby, bardziej nasilone niż zazwyczaj wypadanie włosów lub łysienie, wysypka, swędzenie, ból stawu, mięśni, kości, zmęczenie, parestezje, obrzęki obwodowe.

Eltrombopag nie różnił się w sposób istotny statystycznie od placebo pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, jak również działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania.

FDA uznało, że stosowanie eltrombopagu może powodować zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby.

Wyniki z badania randomizowanego (Bussel 2007, RAISE) oraz badań obserwacyjnych wskazują, iż możliwy jest związek pomiędzy stosowaniem eltrombopagu a wystąpieniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji oraz minimalizacji-kosztów. Ich celem było porównanie opłacalności zastosowania eltrombopagu (ELT) i romiplostymu (ROM) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 10-letnim horyzoncie czasowym. W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych (LY, QALY) opracowano model Markowa. Wskaźniki użyteczności oraz efektywności klinicznej uzyskano z opublikowanych doniesień naukowych. Dane kosztowe pochodziły od producentów leków oraz z zarządzeń Prezesa NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

W 10-letnim horyzoncie czasowym zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii jest tańsze niż stosowanie romiplostymu przy założeniu porównywalnej skuteczności obu terapii.

Dla pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDAKTOWANE] w wariantcie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań ROM i [REDAKTOWANE] przy konserwatywnym wariantcie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku). [REDAKTOWANE]

Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDAKTOWANE] w wariantcie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań ROM, oraz [REDAKTOWANE] przy konserwatywnym wariantcie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku). [REDAKTOWANE]

## Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik oraz pacjenci w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych eltrombopagu (Revolade) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjenci w zakresie współpłacenia za leki inne niż stosowane w programie lekowym) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy uwzględniono 2 opcje określenia populacji refundacyjnej – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (scenariusz II) i przy założeniu zawężenia wskazania

refundacyjnego do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, u których inne terapie nie są skuteczne (scenariusz I).

W analizie wnioskodawcy oszacowano, iż docelowa populacja pacjentów, u których może być stosowany ELT, to [REDAKTOWANE] po niepowodzeniu splenektomii i [REDAKTOWANE] po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do jej wykonania. W analizie przyjęto, że terapii ELT poddanych będzie [REDAKTOWANE] w przypadku refundacji dla pacjentów po niepowodzeniu splenektomii lub [REDAKTOWANE] w przypadku refundacji dla pacjentów z niepowodzeniem splenektomii lub przeciwwskazaniami do jej zastosowania.

W przypadku objęcia refundacją ELT w programie lekowym w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii, łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ) wyniosą:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Średnie roczne wydatki inkrementalne przy założeniu objęcia refundacją ELT oszacowane zostały na poziomie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ma określenie rozpowszechnienia analizowanej terapii. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci z analizowanym wskazaniem zostaną włączeni do programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu, średnie roczne wydatki inkrementalne w perspektywie 3 lat są [REDAKTOWANE] w wariancie podstawowym. Ze względu na charakter dystrybucji preparatu i prawdopodobne ograniczenia w kwalifikacji pacjentów do terapii w ramach programu lekowego, założenie o zastosowaniu leku u 100% pacjentów w populacji docelowej jest zdaniem wnioskodawcy mało prawdopodobne.

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie racjonalizacyjnej jako źródło finansowania wskazano oszczędności powstające w następstwie obowiązywania nowej ustawy refundacyjnej (z dnia 12 maja 2011 roku), której wprowadzenie wraz z negocjacjami cenowymi Ministerstwa Zdrowia z podmiotami odpowiedzialnymi doprowadziło do zmniejszenia nakładów finansowych na refundację leków w Polsce. Rozważono wydatki w grupie limitowej 132.0: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy (obejmującej

leczenie we wskazaniach odbiegających od rozważanych w ocenianym wniosku; nie obejmującej produktów wnioskodawcy).

Prognozowany wzrost wydatków w latach 2013-2015 związany z pozytywną decyzją refundacyjną dla eltrombopagu wynosi ok. [REDAKTOWANO] rocznie w przypadku refundacji ograniczonej do pacjentów po niepowodzeniu splenektomii oraz [REDAKTOWANO] rocznie w przypadku finansowania eltrombopagu również w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu usunięcia śledziony (przy założeniu stosowania u połowy kwalifikującej się populacji).

Roczne oszczędności w grupie limitowej 132.0 związane z nową ustawą refundacyjną wynoszą ok. [REDAKTOWANO]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną wydaną przez NICE: rekomendacja negatywna. W przypadku rekomendacji refundacyjnych: HAS, PBAC, NHS Scotland wydały pozytywne rekomendacje. CADTH oraz NCPE nie rekomendowały eltrombopagu z uwagi na to, iż nie przedstawiono dobrej jakości badań porównujących Revolade z innymi dostępnymi metodami leczenia ITP; uznano ponadto, że z analiz ekonomicznych wytwórcy nie wynikało, żeby Revolade był kosztowo efektywny w porównaniu z terapią standardową.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[REDAKTOWANO]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM- DS-433-11-2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)”, Warszawa, dnia 18.09.2012 r.