



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania

leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu:  
Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z  
wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji  
podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II)

*Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

*Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkowością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii np. na drodze laparoskopowej. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest finansowanie produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)”.

Lek ten był wcześniej przedmiotem oceny AOTM. Rada Konsultacyjna w stanowisku nr 19/06/2010 z dnia 15.03.2010 uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).



Rada Przejrzystości dnia 01.10.2012 wydała stanowiska nr 84/2012 oraz 85/2012 w sprawie zasadności finansowania leku Revolade we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną: „Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag).”

Wniosek dotyczy objęcia refundacją następujących dawek i opakowań produktu leczniczego:

- Nplate (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 1 szt., EAN: 5909990767021 oraz
- Nplate (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 szt., EAN: 5909990766994,

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Nplate (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 szt., EAN: 5909990766994.

### **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/µl. 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: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04

Nplate (romiplostim) jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Częsteczką 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.

Zarejestrowanymi wskazaniami są:

- leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), 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.

Lek został dopuszczony do obrotu na terenie UE dnia 27 marca 2005.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako komparatory dla romipolstymu 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 eltrombopag oraz placebo. Według opinii analityków wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów.

W tym wskazaniu refundowane są również leki zawierające następujące substancje czynne: ciclosporinum, cyclophosphamidum, danazolium, prednisonum, azathioprinum, methylprednisolonum, vincristini sulfas.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej preparatu romiplostym (ROM, Nplate) w porównaniu z eltrombopagiem (ELT) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) (ITP), u których:

- wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ROM z ELT. Odnaleziono badania RCT porównujące ROM z placebo (PL) oraz badanie porównujące ELT z PL. Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników, porównujących ROM z PL i ELT z PL oraz pośrednią analizę porównawczą ROM z ELT.

Analiza pośrednia została przeprowadzona w oparciu o badania [REDAKTOWANE]. Przeprowadzono odrębne analizy dla trzech subpopulacji: [REDAKTOWANE]

Analiza została przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Nie uwzględniono następujących punktów końcowych: [REDAKTOWANE]

Należy również zwrócić uwagę na różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badań [REDAKTOWANE]. Do badania [REDAKTOWANE] włączono znaczną liczbę pacjentów [REDAKTOWANE]. Do [REDAKTOWANE]

badania włączono osoby, u których

Porównywane interwencje różnią się pod względem drogi podania i schematu dawkowania. Romiplostym jest stosowany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne, natomiast eltrombopag w postaci tabletek doustnych, raz na dobę.

W porównaniu bezpośrednim romiplostymu z placebo (ROM vs PL) otrzymano następujące wyniki dla populacji łącznej. Dla punktu końcowego

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych nie otrzymano wyników istotnych statystycznie.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie oceniano skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Na podstawie retrospektywnego badania obserwacyjnego najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były:

Według ChPL bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) był ból głowy. Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość po odstawieniu leczenia, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność.

Pośrednie porównanie przeprowadzone w analizie wnioskodawcy wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść eltrombopagu dla wystąpienia bólów głowy i bezsenności, natomiast przeprowadzona analiza statyczna dla częstości rezygnacji pacjentów z badania ogółem wskazała na istotną różnicę pomiędzy ocenianymi lekami na korzyść romiplostymu.

Wyniki pośredniej analizy porównawczej w przypadku pozostałych działań niepożądanych nie wykazały istotności statystycznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Podczas oceny analizy ekonomicznej w AOTM podjęto wątpliwości dotyczące potencjalnych błędów w modelu wnioskodawcy, w związku z czym stwierdzono brak podstaw do wykonania samodzielnych obliczeń z wykorzystaniem kalkulatora wnioskodawcy; ponadto dane dotyczące kosztów poszczególnych leków uwzględnionych w ramach „postępowania standardowego” (komparator w analizie) są aktualne na dzień składania wniosku, natomiast nie na moment jego oceny.

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, ang. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) z zastosowaniem romiplostymu w ramach programu lekowego u pacjentów, u których wykonano splenektomię, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami), oraz pacjentów, u których z powodu przeciwwskazań nie wykonano splenektomii. Porównywano romiplostym z terapią standardową opisaną przez eksperta klinicznego.

W analizie koszty-użyteczność wnioskodawca wykazał, iż terapia romiplostymem jest terapią [REDAKTOWANE] zarówno w porównaniu do leczenia standardowego, jak i w porównaniu z eltrombopagiem. W przypadku porównania z leczeniem standardowym koszt inkrementalny wynosi odpowiednio w przyp. pacjentów bez splenektomii oraz po splenektomii: [REDAKTOWANE] PLN oraz [REDAKTOWANE] PLN przy inkrementalnym efekcie QALY odpowiednio [REDAKTOWANE]. W przypadku porównania z leczeniem eltrombopagiem koszt inkrementalny wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE] PLN oraz [REDAKTOWANE] PLN przy inkrementalnym efekcie QALY odpowiednio [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną w przypadku porównania romiplostymu do standardowej ścieżki leczenia mają koszty [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przypadku leczenia standardowego największy udział w leczeniu mają koszty związane z leczeniem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przypadku porównania kosztów związanych z zastosowaniem romiplostymu vs eltrombopagu koszty romiplostymu stanowią odpowiednio [REDAKTOWANE] w przypadku leczenia pacjentów bez splenektomii i [REDAKTOWANE] w przypadku leczenia pacjentów po splenektomii. Koszty związane z postępowaniem

[REDAKTOWANE]

Odnaleziono 8 opublikowanych analiz farmakoekonomicznych oraz przegląd NICE 2011, oceniające kosztową efektywność stosowania romiplostymu w leczeniu ITP.

### **Wpływ na budżet płatnika**

Należy mieć na uwadze fakt, iż oszacowania wpływu na budżet NFZ przedstawione w analizie BIA wnioskodawcy, oparte są na nieaktualnych obecnie danych dotyczących kosztów poszczególnych leków (z uwagi na zmianę zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2012/DGL z 10 lipca 2012 roku) oraz błędnych wyliczeniach dotyczących dawkowania leków.

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji romiplostymu w ramach przedmiotowego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego.

W analizie wnioskodawcy oszacowano (na podstawie projektu badawczego [redacted]), iż docelowa populacja pacjentów, u których może być stosowany Nplate, to [redacted]

[redacted] W pierwszym roku do terapii przystąpi wg analiz [redacted] W drugim roku funkcjonowania programu leczeniem z zastosowaniem produktu Nplate objętych będzie [redacted]

W przypadku objęcia refundacją romiplostymu w programie lekowym leczenia pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie wykonano zabiegu splenektomii, wydatki NFZ związane z realizacją programu wnioskodawca szacuje w sposób następujący:

- w pierwszym roku realizacji programu: [redacted]
- w drugim roku realizacji: [redacted]

W przypadku pacjentów, u których wykonano zabieg splenektomii, wnioskodawca szacuje wydatki następująco:

- w pierwszym roku realizacji programu: [redacted]
- w drugim roku realizacji: [redacted]

Wydatki inkrementalne w związku z realizacją programu obejmującego zarówno pacjentów bez splenektomii, jak i tych, u których zabieg wykonano, wnioskodawca szacuje następująco:

- w pierwszym roku [redacted]
- w drugim roku [redacted]

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

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w grupie limitowej [redacted] (wskazanie niezwiązane z wnioskowanym). Wygenerowanie oszczędności powinno nastąpić dzięki częstszemu korzystaniu przez pacjentów w obrębie danej grupy limitowej z leków o cenie detalicznej niższej od limitu.

Zaproponowane działania zmierzające do upowszechnienia informacji o istnieniu tańszych od limitu odpowiedników to:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Wygenerowane oszczędności w wysokości [REDAKTOWANE] znacząco przewyższającą szacowane maksymalne roczne koszty refundacji produktu leczniczego Nplate wykazane w przedłożonej analizie wpływu na budżet płatnika [REDAKTOWANE]

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

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje kliniczne dotyczące romiplostymu wydane przez NICE oraz SMC.

W przypadku rekomendacji refundacyjnych PBAC wydał rekomendację pozytywną, natomiast CEDAC nie rekomendował finansowania romiplostymu z uwagi na brak kosztowej efektywności w porównaniu z terapią standardową.

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

[REDAKTOWANE]

### **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-4351-2 /2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostym) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)”, Warszawa, dnia 05.10.2012 r.