



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Eltrombopag i romiplostym stosowane w programie
lekowym B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych
na przewlekłą pierwotną małopłytkowość
immunologiczną (ICD-10 D69.3)”**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4221.47.2021

Data ukończenia: 28.10.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ASH	American Society of Hematology
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EC	Komisja Europejska (ang. European Commission)
ELT	eltrombopag
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
INR	czas protrombinowy
ITP	małopłytkowość immunologiczna (ang. Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)
IVIG	dożylnie preparaty immunoglobulin
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ROM	romiplostym
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
TPO-RA	Agoniści receptora trombopoetyny (ang. Thrombopoietin receptor agonists)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	6
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	12
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	14
4.3. Ocena proponowanych zmian względem zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	20
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	21
7. Wskazanie dowodów naukowych	25
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	25
7.2. Opis badań włączonych do analizy	25
7.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania	27
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	30
7.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	31
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Źródła.....	36
11. Załączniki.....	38
11.1. Załącznik nr 1	38
11.2. Załącznik nr 2	40

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2021-09-21
PLR.4504.35.2021.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w sprawie:

- substancji czynnej eltrombopag stosowanej w proponowanym programie lekowym w zakresie modyfikacji dawkowania;
- oraz substancji czynnej romiplostym stosowanej w proponowanym programie lekowym w zakresie modyfikacji dawkowania;

w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpływu zlecenia daty 19 października 2021 r.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- eltrombopag,
- romiplostym.

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne eltrombopag, romiplostym, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.08.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

w ramach proponowanego programu lekowego: B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” w zakresie dawkowania innego niż określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), w związku z art. 31s ust.6 pkt 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), pismem z dnia 21.09.2021 r. znak PLR.4504.35.2021.PR (data wpływu do AOTMiT: 21.09.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie:

- substancji czynnej eltrombopag stosowanej w proponowanym programie lekowym w zakresie modyfikacji dawkowania
- oraz substancji czynnej romiplostym stosowanej w proponowanym programie lekowym w zakresie modyfikacji dawkowania

w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpływu zlecenia daty 19 października 2021 r. Ocena dotyczy stosowania leków zgodnie z projektem programu lekowy B.98 – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).

Jednocześnie, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), Minister Zdrowia w ramach powyżej wskazanego dokumentu zlecił Agencji przygotowanie opinii dot. oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.98 – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3). Powyższa ocena została przedstawiono w raporcie OT.4220.11.2021.

2.1. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono propozycje zmiany zapisów do programu lekowego B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. W Komentarzu Agencji wskazano zmiany dotyczące modyfikacji dawkowania leków, które zostaną omówione w niniejszym raporcie. W tabeli przekreśleniem oznaczono usunięcie zapisu, a pogrubioną czcionką – dodanie zapisu względem aktualnie obowiązującej treści programu lekowego.

Tabela 1. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Lp.	Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego	Komentarz Agencji
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy			
1	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem 1) wiek 1-18 lat; 2) rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy), pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem 1) wiek 1-18 lat; 2) rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy), pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) – eltrombopag lub romiplostym	Zmiana porządkująca.
2	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem 3) niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP.	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem 3) rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) – eltrombopag; 4) niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP.	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021
3	3. Kryteria wyłączenia z programu 3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy: a) będzie narastać,	3. Kryteria wyłączenia z programu 3) wyłączenie w przypadku leczenia eltrombopagiem: - istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:	Zmiana porządkująca.

	<p>albo</p> <p>b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni,</p> <p>albo</p> <p>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,</p> <p>albo</p> <p>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby,</p> <p>– dotyczy wyłącznie leczenia eltrombopagiem;</p>	<p>a) będzie narastać,</p> <p>albo</p> <p>b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni,</p> <p>albo</p> <p>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,</p> <p>albo</p> <p>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby,</p>	
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie			
4	Brak zapisu.	W programie lekowym dopuszcza się leczenie skojarzone z innymi lekami używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji. Przy wzroście liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, konieczne jest odstawienie leku lub modyfikacja jego dawki.	Ocena w niniejszym raporcie dla substancji eltrombopag. Zmiana dla substancji romiplostym (zmiana zgodna z ChPL Nplate) została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021.
5	<p>1. Dawkowanie eltrombopagu:</p> <p>3) dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta – zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.</p>	<p>1. Dawkowanie eltrombopagu:</p> <p>3) dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta. Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.</p>	Ocena w niniejszym raporcie.
6	<p>2. Dawkowanie romiplostymu</p> <p>3) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta oraz zmiany masy ciała – zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.</p>	<p>2. Dawkowanie romiplostymu</p> <p>3) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta oraz zmiany masy ciała do maksymalnie $10 \mu g/kg$ mc./dawkę.</p> <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.</p>	Ocena w niniejszym raporcie.
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu			
7	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek;</p> <p>2) parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina);</p> <p>3) badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do eltrombopagu;</p> <p>4) trepanobiopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie;</p> <p>5) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – jeśli dotyczy.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek;</p> <p>2) parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina);</p> <p>3) badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do eltrombopagu;</p> <p>4) biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z oceną prawidłowości obrazu i morfologii megakariocytów;</p> <p>5) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – jeśli dotyczy.</p>	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021
8	<p>1. Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem:</p> <p>1) badania przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie braku odpowiedzi:</p> <p>a) wykonywane co 1 tydzień:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek,</p> <p>b) wykonywane co 2 tygodnie:</p> <p>– parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina);</p>	<p>1. Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem:</p> <p>1) badania przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie braku odpowiedzi:</p> <p>a) wykonywane co 1 tydzień (dla wszystkich):</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek,</p> <p>b) wykonywane co 2 tygodnie (dotyczy leczenia eltrombopagiem):</p> <p>– parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina);</p>	Zmiana porządkująca.

<p>9</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem: 2) badania przeprowadzane od 4 tygodnia leczenia u odpowiadających pacjentów: a) wykonywane co 1 miesiąc: - morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek, b) wykonywane co 3 miesiące: - parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina); 3) badanie przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości w morfologii krwi: a) biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie; 4) badanie okulistyczne co 6 miesięcy – dotyczy leczenia eltrombopagiem;</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem: 2) badania przeprowadzane od 4 tygodnia leczenia u wszystkich odpowiadających pacjentów: a) wykonywane co 1 miesiąc: - morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek, b) wykonywane co 3 miesiące: - parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina); 3) badanie przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości w morfologii krwi: a) biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie 4) badanie okulistyczne co 6 miesięcy – dotyczy leczenia eltrombopagiem;</p>	<p>Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021</p>
<p>10</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem: 5) w przypadku przerwania leczenia z powodu wzrostu liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, należy kontrolować liczbę płytek krwi 1 raz w tygodniu, aż do osiągnięcia wartości mniejszej lub równej $100 \times 10^9/l$.</p>	<p>Usunięcie zapisu.</p>	<p>Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021</p>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

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 w układzie hemostazy. Najczęściej występuje w grupie wiekowej 2–6 lat, z jednakową częstością u dziewcząt i chłopców.

Ze względu na czas trwania ITP wyodrębniono:

- nowo rozpoznaną małopłytkowość immunologiczną – trwającą do 3 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów,
- przetrwałą małopłytkowość immunologiczną – utrzymującą się 3–12 miesięcy od diagnozy,
- przewlekłą małopłytkowość immunologiczną – trwającą ponad 12 miesięcy od rozpoznania

Źródło: Sotel 2018

Epidemiologia

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Szczeklik 2021, zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3-3,5/100 000, a chorobowość na 9,5-12/100 000.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna znajduje się na liście chorób rzadkich. Według organizacji Orphanet, chorobowość na ITP w Europie wynosi 1/25 600 – 37 000 osób. Chociaż małopłytkowość immunologiczna może wystąpić w każdym wieku, częstość występowania wykazuje bimodalny rozkład specyficzny dla wieku u mężczyzn, z dwoma szczytami zachorowalności obserwowanymi u chłopców (poniżej 18 lat) i wśród osób powyżej 60. roku życia.¹

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest najczęstszą skazą płytkową u dzieci. Występuje ona z częstością 1,9-6,4/100 000 dzieci rocznie. U dzieci w okresie największej zapadalności na ITP, tj. między 2. a 6. rokiem życia, nie stwierdza się istotnych różnic w częstości występowania choroby pomiędzy płciami. Sytuacja zmienia się dopiero w grupie dorastających dziewcząt, gdzie częstość małopłytkowości przechodzącej w postać przewlekłą jest większa.

Źródło: Dusza 2018; Orphanet; Szczeklik 2021

Etiologia i patogenez

Patogeneza pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wciąż nie jest w pełni wyjaśniona. Najprawdopodobniej jej mechanizm jest wielokierunkowy i uzależniony od wielu czynników, w tym predyspozycji genetycznych. Momentem początkowym u dzieci jest zwykle infekcja wirusowa lub szczepienie (głównie szczepionkami żywymi). W wyniku pobudzenia układu immunologicznego dochodzi do powstania przeciwciał p/płytkowych (głównie klasy IgG), skierowanych przeciwko glikoproteinom znajdującym się na powierzchni płytek. Przeciwciała te opłaszczając z jednej strony płytki, łączą się z receptorem Fc gamma na makrofagach, doprowadzając do ich fagocytozy i tym samym do skrócenia czasu przeżycia płytek do 2 dni.

Pierwotną małopłytkowość immunologiczną charakteryzuje zmniejszenie liczby trombocytów bez obecności innych przyczyn, które wtórnie mogą powodować zmniejszenie liczby płytek krwi, takich jak: przebyte infekcje górnych dróg oddechowych, szczepienie, krwawienie, choroby rozrostowe lub przyjmowanie leków (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe). Jednocześnie dochodzi do zmniejszenia produkcji płytek, co jest związane z zahamowaniem trombopojezy w szpiku kostnym wskutek uszkodzenia megakariocytów przez przeciwciała przeciwpłytkowe, jak również względny niedobór trombopoetyny.

W patogenezie ITP powstaje też szereg zaburzeń dotyczących prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego. Dotyczy to m.in. upośledzonej tolerancji limfocytów B, doprowadzając do patologicznego powstania przeciwciał przeciwpłytkowych. Obserwowane są również zaburzenia w komórkach prezentujących antygen oraz zmiana profilu cytokinowego limfocytów T.

Źródło: Dusza 2018

¹ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=784 [dostęp: 26.10.2021 r.]

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest skaza krwotoczna, która występuje pod postacią wylewów podskórnych oraz wybroczyn na skórze i śluzówkach całego ciała. Mogą również wystąpić krwawienia z nosa, dziąseł, dróg rodnych i układu moczowego. Ryzyko to wzrasta znacznie przy liczbie płytek $< 10 \times 10^9/l$ (tzw. minimum hemostatyczne), jednak krwawienia w wyniku urazu mogą wystąpić nawet przy większej liczbie płytek. Najbardziej groźne są krwawienia z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego, te ostatnie występują stosunkowo rzadko, bo z częstością 0,1-0,5%.

Nasilenie powikłań krwotocznych może też się zwiększyć z takimi czynnikami ryzyka, jak: wiek chorego, współistniejące zakażenie, niewydolność nerek czy przyjmowane przez pacjenta leki mogące powodować uszkodzenie śluzówki żołądka lub upośledzające hemostazę. W badaniu fizykalnym pacjenci z ITP nie powinni prezentować innych odchyleń od normy poza skazą skórno-śluzówkową. Szczególną czujność diagnostyczną powinny wzbudzić takie objawy, jak: uogólniona limfadenopatia, powiększenie wątroby i/lub śledziony, jak również zgłaszane przez pacjenta bóle kostne, poty nocne czy utrata masy ciała. W takich przypadkach zawsze powinno się wykluczyć choroby limfoproliferacyjne lub też inne schorzenia mogące przebiegać razem z małopłytkowością, np. zakażenie HIV czy toczeń rumieniowaty układowy.

Źródło: Dusza 2018

Leczenie ITP

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.

W większości przypadków przebieg ITP ma charakter łagodny i może być przyjęta strategia „patrz i czekaj”. Zawsze jednak decyzja ta musi być podjęta indywidualnie przez hematologa, rodziców i ewentualnie pacjenta, uwzględniając ryzyko ciężkiego krwawienia, ale również ryzyko toksyczności leków i pogorszenia jakości życia na skutek częstych hospitalizacji. Podjęcie leczenia powinno mieć zawsze miejsce u dzieci z objawami ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia lub też u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia. W poniższej tabeli przedstawiono zasady postępowania z chorym w zależności od stopnia nasilenia skazy krwotocznej.

Tabela 2. Stopień nasilenia skazy krwotocznej a postępowanie z chorym, zmienione według Buchanan i Adix, Bolton-Maggs. [Dusza 2018]

Stopień nasilenia	Krwawienie	Postępowanie
1	Niewielkie krwawienia, nieliczne wybroczyny (łącznie < 100) lub < 5 niewielkich sińców (< 3 cm średnicy), brak krwawienia skórno-śluzówkowego	Obserwacja
2	Łagodne krwawienia, wiele wybroczyn (łącznie > 100) i/lub $>$ dużych sińców (> 3 cm średnicy), brak krwawienia śluzówkowego	Obserwacja lub leczenie wybranych dzieci
3	Umiarkowane krwawienie, jawne krwawienie śluzówkowe	Leczenie w celu osiągnięcia stopnia 1, 2 u wybranych dzieci
4	Krwawienie śluzówkowe lub podejrzenie krwawienia wewnętrznego	Leczenie

W leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów pediatrycznych z ITP stosuje się: kortykosteroidy, dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIg) oraz immunoglobulinę anty-D w krajach, gdzie jest ona dostępna.

Do leczenia drugiego rzutu kwalifikowani są pacjenci, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszej linii, czyli w praktyce chorzy z przetrwałą (> 6 mies.) lub przewlekłą (> 12 mies.) postacią choroby. Szczególnie u tych pacjentów należy pamiętać o wykonaniu biopsji szpiku kostnego, jeżeli do tej pory nie była ona wykonana, celem wykluczenia choroby nowotworowej. W leczeniu drugiego rzutu mogą być stosowane zarówno metody farmakologiczne, jak i te bardziej radykalne – chirurgiczne (częściowa splenektomia z embolizacją naczyń lub splenektomia u pacjentów > 6 r.ż. z przewlekłą ITP). Do leków stosowanych w ramach drugiego rzutu ITP zalicza się: azatioprynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu czy rytuksymab. Ich zasadniczą wadą jest zwiększenie podatności organizmu na ciężkie infekcje, szczególnie po stosowaniu rytuksymabu.

U pacjentów pediatrycznych stosuje się nową grupą leków- agonistów receptora trombopetyny, tj. romiplostym i eltrombopag. Dzięki zastosowaniu tych leków, można znacząco ograniczyć ryzyko działań niepożądanych związanych z immunosupresją. Leki te można stosować w terapii skojarzonej z lekami dotychczas dostępnymi dla pacjentów z małopłytkowością, np. sterydami.

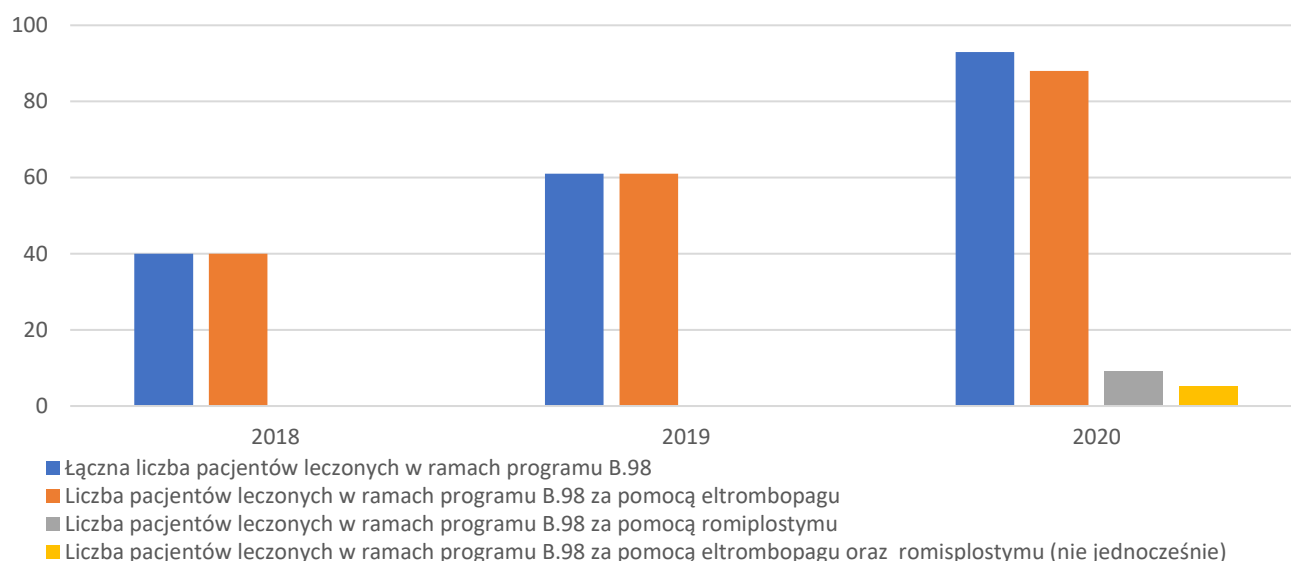
Źródło: Szczeklik 2021, Dusza 2018

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad niniejszym raportem analitycy Agencji uzyskali dane z baz NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Liczebność populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.98 została określona dla lat 2018-2020, baza danych za pierwsze półrocze roku 2021 jeszcze nie została przekazana Agencji. Uzyskane dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 3. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 – dane NFZ

Liczba pacjentów - parametr	2018	2019	2020
Łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98	40	61	93
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 za pomocą eltrombopagu	40	61	88
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 za pomocą romiplostymu	0	0	9
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 za pomocą eltrombopagu oraz romiplostymu (nie jednocześnie)	0	0	5



Rycina 1. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 – dane NFZ

Na podstawie Obwieszczenia MZ można wskazać, że termin wejścia w życie pierwszej decyzji dot. refundowania, w ramach programu B.98, eltrombopagu (ELT) to 01.03.2018 r., natomiast termin wejścia w życie pierwszej decyzji dot. refundowania romiplostymu (ROM) to 01.09.2020 r.

Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ można zauważyć, że łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.98 rośnie, nie został ustalony stan równowagi na rynku. W 2019 i 2020 roku nastąpił wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach programu o odpowiednio 21 i 32 pacjentów w stosunku do roku poprzedniego.

Łącznie w 2020 roku 93 pacjentów było leczonych w programie lekowym B.98. Eltrombopagiem było leczonych 88 z 93 (94,6%). Od września 2020 roku nastąpiła możliwość leczenia pacjentów w programie za pomocą substancji czynnej romiplostym. Łącznie 9 z 93 (9,7%) pacjentów w programie było leczonych za pomocą tej substancji, z czego 4 z 93 (4,3%) pacjentów otrzymało wyłącznie ROM, a 5 z 93 (5,4%) pacjentów otrzymało w danym roku zarówno ELT jak i ROM, co wskazuje najprawdopodobniej, że u pacjentów tych nastąpiło niepowodzenie lub nietolerancji przy leczeniu jednym z TPO-RA i podjęto próbę leczenia kolejnym TPO-RA. Dane dot. refundacji ROM pochodzą z okresu 4 miesięcy finansowania, są to więc dane niedojrzałe.

Opinie ekspertów

Prof. dr hab. Jan Styczyński określi liczbę pacjentów aktualnie stosujących eltrombopag na ok. 100, a romiplostym na ok. 10-20 pacjentów. W przypadku wprowadzenia zmian w programie lekowym zgodnie z opinią eksperta liczba pacjentów leczonych eltrombopagiem będzie wynosić ok. 100, natomiast romiplostymem będzie to „Ta sama populacja jak dla eltrombopagu”. Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak nie określił liczby pacjentów aktualnie stosujących eltrombopag i romiplostym, natomiast w przypadku wprowadzenia zmian do programu lekowego B.98 ekspert spodziewa się maksymalnego wzrostu liczby wszystkich chorych o 20-25% dla obu powyższych substancji. Szczegóły opinii eksperckich zaprezentowano w rozdziale 5. „Opinie ekspertów klinicznych”.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 4. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego Nplate

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	B02BX04; Leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne
Substancja czynna	romiplostym
Droga podania	Podanie podskórne
Dawkowanie	<p>Nplate powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><i>Dawka początkowa</i> Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.</p> <p><i>Obliczenie dawki</i> Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu.</p> <p><u>Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg):</u> Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = masa ciała (kg) x dawka w mcg/kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. • U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. <p>Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni.</p> <p><u>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 mcg</u> Rozpuścić liofilizowany produkt. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/500 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</p> <p><u>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 mcg</u> Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/125 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).</p> <p><i>Dostosowanie dawki</i> Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą ≥ 50 x 10⁹/l. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek ≥ 50 x 10⁹/l utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę na podstawie tabeli dostosowania dawki (tabela 2) w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Zasady dostosowania i kontrolowania dawki zamieszczono poniżej w tabeli 2. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc.</p> <p>Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi <50 x10⁹/l: Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. • liczba płytek krwi >150 x10⁹/l w ciągu dwóch kolejnych tygodni: Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. • liczba płytek krwi >250 x10⁹/l: Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10⁹/l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc. <p>Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości 50 x 10⁹/l. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę (200 x 10⁹/l) lub przerywa leczenie (400 x 10⁹/l) według oceny lekarza.</p> <p>Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn.</p> <p><i>Przerwanie stosowania produktu leczniczego</i> Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano</p>

	splenektomii powinno to obejmować ocenę w kontekście splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) 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. 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.

Źródło: ChPL Nplate

Tabela 5. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego Revolade

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	B02BX 05; środki przeciwkrwotoczne
Substancja czynna	eltrombopag
Droga podania	podanie doustne
Dawkowanie	<p>Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane przez i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii lub leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz jego powikłań.</p> <p><i>Dawkowanie</i></p> <p>Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.</p> <p>Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej może powodować większą ekspozycję na eltrombopag niż lek w postaci tabletek. Zmieniając postać leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę płytek krwi.</p> <p><i>Małopłytkowość immunologiczna (pierwotna)</i></p> <p>Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.</p> <p><u>Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 1 do 5 lat</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.</p> <p><i>Monitorowanie i dostosowanie dawki</i></p> <p>Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.</p> <p>Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.</p> <p>Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi $< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia: Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień, dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz na dobę. • liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$: Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie. • liczba płytek krwi $> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$: Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki. U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę, należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na dwie doby. • liczba płytek krwi $> 250\ 000/\mu\text{l}$: Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstotliwość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

	<p>Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem.</p> <p>Po dostosowaniu dawki konieczne jest obserwowanie przez co najmniej 2 tygodnie wpływu tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.</p> <p>Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę.</p> <p><i>Przerwanie stosowania leku</i></p> <p>Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 4 tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.</p> <p>Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, powinno to obejmować ocenę w odniesieniu do splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.</p>

Źródło: ChPL Revolade

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne ICR19 wskazują, że liczne badania pediatryczne przemawiają za stosowaniem TPO-RA u dzieci z przetrwałą/przewlekłą ITP, wykazując dobrą odpowiedź i zmniejszenie częstości krwawień przy braku działań niepożądanych u większości pacjentów (poziom dowodów Ib; zalecenie stopnia A). W przypadku braku odpowiedzi na jeden TPO-RA lub gdy odpowiedź została utracona, należy przejść na alternatywny TPO-RA i/lub rozważyć połączenie z MMF (mykofenolan mofetylu) lub innym lekiem immunosupresyjnym (zalecenie stopnia C).

Aktualizacja wytycznych ASH z 2019 roku wskazuje, że u dzieci z ITP, u których występuje krwawienie z błon śluzowych niezagrażające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii, sugeruje się zastosowanie TPO-RAs zamiast rytuksymabu oraz zamiast splenektomii.

W wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018 zaznaczono, że TPO-RA powinny być oferowane jako terapia drugiego rzutu. (siła zaleceń A, poziom dowodów 2). U dzieci stosowane mogą być: ROM i ELT w przypadku częstych krwawień. Splenektomia może być rozpatrywana jedynie jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste. Natomiast rytuksymab może być stosowany jako trzecia linia leczenia po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami i TPO-RA (siła zaleceń EC, poziom dowodów 2).

Podsumowując można wskazać, że TPO-RA są podstawą leczenia pacjentów pediatrycznych z przetrwałą/przewlekłą ITP, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP. Zgodnie z wytycznymi nie ma alternatywnej opcji leczenia wobec leków z grupy TPO-RA. Pozostałe opcje leczenia m.in. rytuksymab, splenektomię, inne leki immunosupresyjne należy rozważać po niepowodzeniu leczenia TPO-RA.

Warto zauważyć, że komparatorem dla ELT uwzględnionym w analizach na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” opisaną w AWA nr OT.4351.40.2016 było placebo (tj. leczenie standardowe) w skład, którego wchodziło: leczenie ratunkowe (glikokortykosteroidy i/lub immunoglobuliny, często połączone z przetoczeniem płytek krwi w sytuacji wystąpienia krwawień) oraz leczenie immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklosporyny). W czasie tworzenia analiz żaden TPO-RA nie był w Polsce refundowany.

Natomiast komparatorem uwzględnionym na potrzeby wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” opisaną w AWA nr OT.4331.22.2019 był eltrombopag – refundowany TPO-RA na dzień złożenia wniosku.

W kontekście omawianego problemu decyzyjnego komparatorem dla ELT i ROM stosowanymi w zakresie modyfikacji dawkowania odmiennym niż określone w ChPL jest stosowanie ELT i ROM w zakresie modyfikacji dawkowania zgodnym z odpowiednimi ChPL.

4.3. Ocena proponowanych zmian względem zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe komentarze dot. oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.98 – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3) na podstawie ChPL Revolade oraz ChPL Nplate.

Tabela 6. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego w zakresie modyfikacji dawkowania na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych

Lp.	Zapis ChPL
1	Zmiana porządkująca (Komentarz Agencji).
2	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021
3	Zmiana porządkująca (Komentarz Agencji).
4	Ocena w niniejszym raporcie dla substancji eltrombopag w zakresie modyfikacji dawkowania odmiennego niż określona w ChPL Revolade. Ocena dla substancji romiplostym została przeprowadzona w raporcie (OT.4220.11.2021). Zgodnie z zapisami w ChPL Revolade przy wzroście liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$ zaleca się odstawienie leku. W ChPL Revolade sprecyzowano, że przy liczbie płytek krwi powyżej $>250\ 000/\mu l$ (co odpowiada $250 \times 10^9/l$) należy przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu l$ można ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg. Wskazano także, że eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Informacja o liczbie płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, przy którym należy przerwać stosowanie leku istnieje w funkcjonującym programie w punkcie 2. podpkt 5) „Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem” w postaci zapisu: w przypadku przerwania leczenia z powodu wzrostu liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, należy kontrolować liczbę płytek krwi 1 raz w tygodniu, aż do osiągnięcia wartości mniejszej lub równej $100 \times 10^9/l$ (Patrz zmiana lp. nr 10).
5	W ChPL Revolade przedstawiono informację, iż dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta, jednocześnie wskazano, iż modyfikację dawki eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi, należy przeprowadzać zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli nr 1 dokumentu „Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną”.
6	W ChPL Nplate przedstawiono informację, iż maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc. W dokumencie w tabeli nr 2 przedstawiono zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi.
7	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021
8	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021
9	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021
10	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021

W przypadku zmiany dot. wprowadzenia zapisu o konieczności odstawienia leku lub modyfikacja jego dawki przy wzroście liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$ (zmiana lp. 4) należy wskazać, że jest to zapis niezgodny z ChPL Revolade, ponieważ przy tej liczbie płytek krwi wskazane jest przerwanie stosowania eltrombopagu. zwiększenie częstości kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu i ponownie rozpoczęcie leczenia, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg, kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu l$. Zgodnie z zapisami ChPL Revolade nie należy modyfikować dawki, gdy liczby płytek krwi osiągnie wartość powyżej $250 \times 10^9/l$.

Dla zmian o lp. 5 i 6, wykreślenie z zapisów programu informacji o konieczności modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek krwi pacjenta - zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji ChPL, umożliwia modyfikowanie dawek leków w zakresie odmiennym niż określone w odpowiednich ChPL.

W ramach prac nad raportem przeszukano także strony amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) w celu odnalezienia i porównania wskazań oraz dawkowania produktów zawierających eltrombopag i romiplostym pomiędzy rejestracją na terenie Unii Europejskiej a Stanami Zjednoczonymi Ameryki.

ELTROMBOPAG

W USA dostępne są dwa preparaty z substancją czynną eltrombopag, Promacta (w postaci tabletki doustnej) oraz Promacta Kit (w postaci zawiesiny doustnej) firmy Novartis, zarejestrowane odpowiednio 20.11.2008 r. oraz 24.08.2015 r. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie między produktem zarejestrowanym na terenie Unii Europejskiej (Revolade) a produktami dostępnymi w USA na podstawie aktualnej ChPL Revolade oraz informacji o dawkowaniu (ang. highlights of prescribing information) produktu leczniczego Promacta i Promacta Kit.

Tabela 7. Porównanie produktów zawierających eltrombopag zarejestrowanych w UE i w USA

Szczegółowe dane kliniczne	ChPL Revolade (EMA)	HPI Promacta/ Promacta Kit (FDA)
Wskazanie	Produkt leczniczy Revolade jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku od 1 roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, primary immune thrombocytopenia) trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)	PROMACTA jest wskazany w leczeniu małopłytkowości u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych z przetrwałą lub przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (ITP), u których odpowiedź na kortykosteroidy, immunoglobuliny lub po splenektomii była niewystarczająca. PROMACTA powinna być stosowana wyłącznie u pacjentów z ITP, u których stopień małopłytkowości i stan kliniczny zwiększają ryzyko krwawienia.
Dawkowanie	<p>Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane przez i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii lub leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz jego powikłań.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.</p> <p>Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej może powodować większą ekspozycję na eltrombopag niż lek w postaci tabletek. Zmieniając postać leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę płytek krwi.</p> <p>Małopłytkowość immunologiczna (pierwotna)</p> <p>Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.</p> <p><u>Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 1 do 5 lat</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.</p>	<p>W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia należy stosować najmniejszą dawkę preparatu PROMACTA, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi większą lub równą $50 \times 10^9/\text{l}$. Dostosowanie dawki opiera się na odpowiedzi liczby płytek krwi. Nie stosować leku PROMACTA do normalizacji liczby płytek krwi.</p> <p>W badaniach klinicznych liczba płytek krwi na ogół wzrastała w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leku PROMACTA i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po odstawieniu leku PROMACTA.</p> <p>Schemat dawki początkowej:</p> <p><u>Dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze z ITP.</u></p> <p>Rozpocząć PROMACTA dawką 50 mg raz na dobę, z wyjątkiem pacjentów pochodzenia azjatyckiego (takich jak chiński, japoński, tajwański, koreański lub tajski) lub z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B, C w skali Child-Pugh).</p> <p>U pacjentów pochodzenia azjatyckiego z ITP, należy rozpocząć leczenie w zmniejszonej dawce 25 mg raz na dobę.</p> <p>U pacjentów z ITP i łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B, C w skali Child-Pugh) należy rozpocząć podawanie produktu PROMACTA w zmniejszonej dawce 25 mg raz na dobę.</p> <p>U pacjentów pochodzenia azjatyckiego z ITP i zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B, C w skali Child-Pugh), należy rozważyć rozpoczęcie leczenia produktem PROMACTA w zmniejszonej dawce 12,5 mg raz na dobę.</p> <p><u>Pacjenci pediatryczni z ITP w wieku od 1 do 5 lat:</u></p> <p>Rozpocząć leczenie PROMACTA w dawce 25 mg raz na dobę.</p>
Zasady dostosowywania dawki	<p>Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.</p> <p>Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej</p>	<p>Po rozpoczęciu stosowania leku PROMACTA należy dostosować dawkę tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi większą lub równą $50 \times 10^9/\text{l}$, jeśli jest to konieczne do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie przekraczać dawki 75 mg na dobę. Podczas leczenia preparatem PROMACTA należy regularnie monitorować hematologię kliniczną i testy wątrobowe oraz modyfikować schemat dawkowania preparatu PROMACTA w oparciu o liczbę płytek krwi.</p> <p>Podczas leczenia preparatem PROMACTA należy co tydzień oznaczać pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej,</p>

Szczegółowe dane kliniczne	ChPL Revolade (EMA)	HPI Promacta/ Promacta Kit (FDA)
	<p>liczby płytek krwi ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.</p> <p>Dostosowanie dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia – zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę² Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ do $\leq 150 \times 10^9/\text{l}$ – stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu ITP, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie. Liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$ do $\leq 250 \times 10^9/\text{l}$ – zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki³. Liczba płytek krwi $> 250 \times 10^9/\text{l}$ – przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg. <p>Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem.</p> <p>Po dostosowaniu dawki konieczne jest obserwowanie przez co najmniej 2 tygodnie wpływu tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.</p> <p>Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę.</p>	<p>aż do uzyskania stabilnej liczby płytek. Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.</p> <p>W przypadku zamiany zawiesiny doustnej na tabletkę należy co tydzień oceniać liczbę płytek krwi przez 2 tygodnie, a następnie postępować zgodnie ze standardowym comiesięcznym monitorowaniem.</p> <p>Dostosowanie dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia – zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę⁴ Liczba płytek krwi $\geq 200 \times 10^9/\text{l}$ do $\leq 400 \times 10^9/\text{l}$ – zmniejszyć dzienną dawkę o 25 mg. Poczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego i wszelkich późniejszych dostosowań dawki. W przypadku pacjentów przyjmujących 25 mg raz na dobę dawkę należy zmniejszyć do 12,5 mg raz na dobę. Liczba płytek krwi $> 400 \times 10^9/\text{l}$ – przerwać stosowanie eltrombopagu, zwiększyć częstotliwość monitorowania płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Gdy liczba płytek krwi wynosi $< 150 \times 10^9/\text{l}$, wznowić terapię dawką dobową zmniejszoną o 25 mg. W przypadku pacjentów przyjmujących 25 mg raz na dobę należy wznowić leczenie w dawce dobowej 12,5 mg. Liczba płytek krwi $> 400 \times 10^9/\text{l}$ po 2 tygodniach terapii przy najniższej dawce – przerwać leczenie PROMACTA <p>Modyfikacja schematu dawkowania jednocześnie stosowanych leków na ITP, jeśli jest to uzasadnione z medycznego punktu widzenia, aby uniknąć nadmiernego wzrostu liczby płytek krwi podczas leczenia produktem PROMACTA. Nie podawać więcej niż jednej dawki leku PROMACTA w ciągu 24 godzin.</p>

Zgodnie z ChPL Revolade dla zakresu liczby płytek krwi od $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$ do $\leq 250 \times 10^9/\text{l}$ należy zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg, natomiast w HPI Promacta zakres ten jest szerszy i dotyczy wyższych wartości tj. gdy liczba płytek krwi wynosi od $\geq 200 \times 10^9/\text{l}$ do $\leq 400 \times 10^9/\text{l}$ należy zmniejszyć dzienną dawkę o 25 mg.

Kolejna różnica, dotyczy granicy liczby płytek krwi, przy których należy dostosować dawkę. W HPI produktów Promacta oraz Promacta Kit podano, że należy przerwać leczenie eltrombopagiem, gdy liczba płytek krwi będzie wynosić $> 400 \times 10^9/\text{l}$, z możliwością ponownego leczenia mniejszą dawką, gdy liczba płytek krwi spadnie do $< 150 \times 10^9/\text{l}$, a w przypadku utrzymywania się liczby płytek krwi $> 400 \times 10^9/\text{l}$ przez 2 tygodnie należy przerwać całkowicie leczenie. W ChPL Revolade, przerwanie leczenia z możliwością powrotu do leczenia zmniejszoną dawką, gdy liczba płytek krwi spadnie $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ istnieje, gdy liczba płytek krwi wyniesie $> 250 \times 10^9/\text{l}$. Jak podano w raporcie EPAR – Public Assessment Report z 29.04.2010 r., już w trakcie rejestracji produktu Revolade, CHMP zwrócił się do wnioskodawcy (GlaxoSmithKline) o zmianę punktów odcięcia dla dostosowywania dawki. Komitet wystosował tę prośbę ze względu na wyniki badania ELEVATE (badanie na populacji dorosłych), w którym zaobserwowano związek między wysoką liczbą płytek krwi a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi (u 5/7 pacjentów powikłania zakrzepowe wystąpiły, gdy liczba płytek krwi przekroczyła $200 \times 10^9/\text{l}$). Biorąc pod uwagę, że kluczowym aspektem w populacji pacjentów z ITP, jest utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie $> 50 \times 10^9/\text{l}$, CHMP uznał, że nie ma klinicznego uzasadnienia podawania eltrombopagu pacjentom z liczbą płytek krwi $\geq 200 \times 10^9/\text{l}$. Jak podano w raporcie, zostało to również uzgodnione przez ekspertów, z którymi konsultował się CHMP.

² U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień, dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz na dobę.

³ U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę, należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na dwie doby

⁴ U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień, dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz na dobę.

ROMIPILOSTYM

W przypadku substancji czynnej romiplostym, FDA 22 sierpnia 2008 r. zarejestrowała produkt Nplate firmy Amgen. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie między produktem z romiplostymem zarejestrowanym na terenie Unii Europejskiej (Nplate) a produktem zarejestrowanym przez FDA na podstawie aktualnej ChPL Nplate (EMA) oraz HPI Nplate (FDA).

Tabela 8. Porównanie produktów zawierających romiplostym dostępnych w UE i USA

Szczegółowe dane kliniczne	ChPL Nplate (EMA)	HPI Nplate (FDA)
Wskazanie	Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami)	Nplate jest wskazany w leczeniu małopłytkowości u pacjentów pediatrycznych w wieku 1 roku i starszych z ITP od co najmniej 6 miesięcy, u których odpowiedź na kortykosteroidy, immunoglobuliny lub po splenektomii była niewystarczająca.
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Nplate powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.</p> <p>Dostosowanie dawki</p> <p>Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnięta zostanie liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki).</p> <p>Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę na podstawie tabeli dostosowania dawki w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.</p>	<p><u>Dla wszystkich pacjentów</u></p> <p>Stosować najmniejszą dawkę produktu Nplate, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, jeśli jest to konieczne do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Produkt Nplate należy podawać w cotygodniowym wstrzyknięciu podskórnym z dostosowaniem dawki w zależności od odpowiedzi liczby płytek krwi.</p> <p>Przepisana dawka leku Nplate może składać się z bardzo małej objętości (np. 0,15 ml). Produkt Nplate należy podawać wyłącznie za pomocą strzykawki z podziałką 0,01 ml.</p> <p>Należy przerwać leczenie produktem Nplate, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu wystarczającego do uniknięcia klinicznie istotnego krwawienia po 4 tygodniach leczenia produktem Nplate w maksymalnej tygodniowej dawce 10 µg/kg [patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności (5.3)].</p> <p>Należy wykonywać pełną morfologię krwi (CBC), w tym liczbę płytek krwi, co tydzień podczas fazy dostosowywania dawki leczenia preparatem Nplate, a następnie co miesiąc po ustaleniu stabilnej dawki preparatu Nplate. Otrzymuj morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi, co tydzień przez co najmniej 2 tygodnie po odstawieniu produktu Nplate.</p> <p><u>Dla pacjentów pediatrycznych z ITP</u></p> <p>Początkowa dawka Nplate wynosi 1 mcg/kg. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględniać rzeczywistą masę ciała na początku leczenia. U pacjentów pediatrycznych przyszłe modyfikacje dawki opierają się na zmianach liczby płytek krwi i zmianach masy ciała. Zaleca się ponowną ocenę masy ciała co 12 tygodni.</p> <p>Należy dostosowywać tygodniową dawkę produktu Nplate, zwiększając ją o 1 µg/kg, aż do uzyskania przez pacjenta liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia; nie przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 10 mcg/kg. W pediatrycznym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, mediana najczęstszej dawki produktu Nplate przyjmowanej przez pacjentów w ciągu tygodni 17 do 24 wynosiła 5,5 mcg/kg.</p>
Zasady dostosowywania dawki	<p>Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ – Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. Liczba płytek krwi $> 150 \times 10^9/l$ w ciągu dwóch kolejnych tygodni – Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc. Liczba płytek krwi $> 250 \times 10^9/l$ – nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. 	<p>Dostosować dawkę w następujący sposób dla pacjentów pediatrycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli liczba płytek krwi jest $< 50 \times 10^9/l$, zwiększ dawkę o 1 µg/kg. Jeśli liczba płytek krwi wynosi $> 200 \times 10^9/l$ i $\leq 400 \times 10^9/l$ przez 2 kolejne tygodnie, należy zmniejszyć dawkę o 1 µg/kg. Jeśli liczba płytek krwi jest $> 400 \times 10^9/l$, należy przerwać podawanie leku. Kontynuuj cotygodniową ocenę liczby płytek krwi. Gdy liczba płytek krwi

Szczegółowe dane kliniczne	ChPL Nplate (EMA)	HPI Nplate (FDA)
	<p>Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości $< 150 \times 10^9/l$, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o $1 \mu g/kg$ mc.</p> <p>Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości $50 \times 10^9/l$. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę ($200 \times 10^9/l$) lub przerywa leczenie ($400 \times 10^9/l$) według oceny lekarza.</p> <p>Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn.</p>	<p>spadnie do $<200 \times 10^9/l$, wznowić Nplate w dawce zmniejszonej o $1 \mu g/kg$</p>

Pomiędzy wersją europejską a amerykańską występuje różnica w limitach liczby płytek krwi, przy których należy dostosować dawkę. W pierwszym opublikowanym ChPL Nplate⁵, zasady dostosowywania dawki były tożsame z obecnie obowiązującymi zasadami przedstawionymi w ulotce produktu amerykańskiego. Jednak, w aktualnym ChPL, liczba płytek krwi, po osiągnięciu której należy przerwać leczenie wynosi $> 250 \times 10^9/l$, a wznowienie leczenia zmniejszoną dawką rozpocząć po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości poniżej $150 \times 10^9/l$. Modyfikacja zasad nastąpiła po decyzji EC z 26.11.2010 r., na podstawie opinii CHMP z 21.10.2010 r. Zmiana progu nastąpiła na prośbę wnioskodawcy, w związku z ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dodano jednak zapis, że w uzasadnionych klinicznie przypadkach, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę ($200 \times 10^9/l$) lub przerywa leczenie ($400 \times 10^9/l$) według oceny lekarza.

Natomiast zgodnie z zapisami HPI Nplate, gdy liczba płytek krwi będzie wynosić $> 200 \times 10^9/l$ i $\leq 400 \times 10^9/l$ przez 2 kolejne tygodnie, należy zmniejszyć dawkę o $1 \mu g / kg$; jeśli liczba płytek krwi jest $> 400 \times 10^9/l$, należy przerwać podawanie leku i kontynuować cotygodniową ocenę liczby płytek krwi. Kiedy liczba płytek krwi spadnie do $<200 \times 10^9/l$ należy wznowić podawanie romiplostymu w dawce zmniejszonej o $1 \mu g/kg$.

⁵ Pierwsza ChPL Nplate: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009020453631/anx_53631_pl.pdf
[dostęp: 26.10.2021 r.]

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym raportem oraz nad raportem OT.4220.11.2021 dot. zmian w Programie Lekowym B.98 wystąpiono o opinie do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano opinie od dwóch ekspertów. W poniższych tabelach zestawiono informacje odnoszące się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.98 w zakresie dawkowania innego niż określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Opinie ekspertów odnoszące się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.98 - w zakresie dawkowania innego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Zasadność zmian – program ogółem	
Zdaniem Pana Profesora wszystkie przedstawione zmiany są zasadne. Jedyne w przypadku zmiany lp. 4 (Tabela 1) Pan Profesor wskazuje, że niezbędna jest wprowadzenie poprawy zapisu: <i>Proszę o zastąpienie słów „z aktualną ChPL” słowami „z aktualnymi wytycznymi”, aby można stosować encorton (prednisolon). W chwili obecnej, zgodnie z ChPL, encorton można stosować w OTP u dorosłych, ale nie u dzieci.</i>	Zdaniem Pana Profesora wszystkie przedstawione zmiany są zasadne. Jedyne w przypadku zmiany nr 2 Pan Profesor wnioskuje o poprawę zapisu – zastąpienie „zgodnie z aktualną ChPL” na „zgodnie z aktualnymi wytycznymi”. Zgodnie z opinią Pana Profesora: „Zmieniono zapis (...), z uwagi na to, iż podstawowy lek w leczeniu małopłytkowości którym jest encorton nie ma tych wskazań w ChPL w odniesieniu do dzieci, choć cały świat używa go od kilkudziesięciu lat. Stwierdzenie „zgodnie z aktualnymi wytycznymi” oddaje aktualne poglądy na leczenie ITP.”
Czy zmiany w schemacie dawkowania leków w programie (lp. zmiany: 4. i 5.) będą skutkować większą liczbą pacjentów pozostających w programie?	
„Zmiany przyczynią się do większej skuteczności leczenia.”	„Siłą rzeczy, skoro dopuszcza się możliwość podania leków od 6 miesiąca choroby, to liczba pacjentów korzystających z tej terapii się zwiększy. Ogólne koszty terapii będą jednak mniejsze lub takie same (...).”

Po otrzymaniu opinii od ekspertów Agencja zadała dodatkowe pytania precyzujące, które zestawiono, wraz z odpowiedziami ekspertów, w poniższej tabeli.:

Tabela 10. Opinie ekspertów odnoszące się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.98 (pogrubiona czcionka – pytania precyzujące; brak pogrubienia – odpowiedzi ekspertów)

Pytania dodatkowe (precyzujące) i odpowiedzi ekspertów	
Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	<p>Odpowiedź Pana Profesora: „Zmiany przyczynią się do większej skuteczności leczenia.”</p> <p>Czy uważa Pan, że zaproponowana zmiana zmniejszy lub zwiększy łączną ilość substancji czynnej przyjmowanej przez pacjenta? W jakim stopniu nastąpi zmiana zużycia leków w programie lekowym?</p> <p>„Każdy kierunek zmian jest możliwy w kwestii zużycia leków.”</p>
Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	<p>Odpowiedź Pana Profesora: „Siłą rzeczy, skoro dopuszcza się możliwość podania leków od 6 miesiąca choroby, to liczba pacjentów korzystających z tej terapii się zwiększy. Ogólne koszty terapii będą jednak mniejsze lub takie same (...).”</p> <p>Pytanie piąte dotyczyło usunięcia z programu lekowego zapisu dotyczącego konieczności modyfikowania dawki zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego, na rzecz zapisu wprowadzającego możliwość modyfikacji dawki leki indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta – czy w świetle tego sprostowania uważa Pan, że liczba pacjentów korzystających z terapii się zwiększy? oraz czy uważa Pan, że zaproponowana zmiana zmniejszy lub zwiększy ilość łączną ilość substancji czynnej przyjmowanej przez pacjenta?</p> <p>„U dzieci z ITP. > 6 miesięcy dzięki zastosowaniu jednego z agonistów receptora trombopoetyny istnieje szansa na wcześniejsze wyleczenie i tym samym krótsze leczenie przed 1.r.ż zatem do dziecko nie wejdzie do grupy leczonych powyżej 1.r.ż. Jak to będzie na pewno, trudno dziś oszacować, ale zdecydowanie zmniejszy koszty hospitalizacji, nieskuteczność leczenia postaci przetrwałej jak wspominałem wcześniej”</p>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci, w dniu 04.10.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne raportów OT.4351.40.2016 oraz OT.4331.22.2019.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, m.in.:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT; <http://pthit.pl/>)
- American Society of Hematology (ASH; <https://ashpublications.org/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego, zidentyfikowano 3 wytyczne praktyki klinicznej, w tym dwie aktualizacje odnoszące się do postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci: ASH 2011 (USA) z aktualizacją z 2019 roku, ICR 2010 (Świat) z aktualizacją z 2019 roku, DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria). W ramach aktualizacji wyszukiwano najważniejszych wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą/oporną na terapię ITP rekomendowane są wysokie dawki kortykosteroidów (metyloprednizolon, deksametazon). W przypadku dzieci i młodych dorosłych z istotnymi trwającymi krwawieniami, pomimo leczenia z zastosowaniem przeciwciał anti-D, kortykosteroidów i IVIG, zaleca się podawanie rytuksymabu. Splenektomia u pacjentów pediatrycznych jest rzadko wskazana, ale powinna być rozważona u dzieci i młodych dorosłych z utrzymującym się lub istotnym krwawieniem oraz nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na mniej inwazyjne terapie I-linii.

Odnosnie terapii za pomocą TPO-RA Wytyczne DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018 wyszczególniają, iż u dzieci stosowane mogą być: ROM i ELT w przypadku częstych krwawień. W przypadku aktualizacji rekomendacji ICR z 2019 r. zastosowanie TPO-RA może wspomagać ostrą odpowiedź u pacjentów pediatrycznych i zapobiegać zmniejszeniu liczby płytek krwi w przypadku utraty początkowej odpowiedzi na leczenie doraźne. Dodatkowo liczne badania pediatryczne przemawiają za stosowaniem TPO-RA u dzieci z przetrwałą/przewlekłą ITP, wykazując dobrą odpowiedź i zmniejszenie częstości krwawień przy braku działań niepożądanych u większości pacjentów. W przypadku braku odpowiedzi na jeden TPO-RA lub odpowiedź została utracona, należy przejść na alternatywny TPO-RA i/lub rozważyć połączenie z MMF (mykofenolan mofetylu) lub innym lekiem immunosupresyjnym. Natomiast aktualizacja wytycznych ASH z 2019 r. wskazuje, że u dzieci z ITP, u których występuje krwawienie z błon śluzowych niezagrażające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii, sugeruje się zastosowanie TPO-RA zamiast rytuksymabu/splenektomii.

Poniższe wytyczne dot. TPO-RA eksperci opierali na wynikach z badań rejestracyjnych produktów Nplate (romiplostym) oraz Revolade (eltrombopag) m.in. publikacje związane z badaniem rejestracyjnym PETIT oraz PETIT2, publikacja Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011. Publikacje zawarte w wytycznych zostały włączone do Analiz Weryfikacyjnych Agencji: OT.4331.22.2019 dot. Nplate i OT.4351.40.2016 dot. Revolade.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
ASH* 2011/2019 (USA)	<p>Wytyczne ASH 2011</p> <p>Druga linia leczenia ITP u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć leczenie rytuksymabem u dzieci i młodych dorosłych z ITP., którzy mają istotne trwające krwawienia pomimo leczenia IVIG, anti-D, lub konwencjonalne dawki kortykosteroidów (2C); • Rytuksymab może być również brany pod uwagę jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodych dorosłych z przewlekłą ITP, lub u pacjentów, którzy nie odpowiadają korzystnie na splenektomię (2C); • Wysokie dawki deksametazonu mogą być rozważone u dzieci lub młodych dorosłych z ITP, którzy mają istotne trwające krwawienia pomimo leczenia IVIG, anti-D, lub konwencjonalne dawki kortykosteroidów (2C);

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie dawki deksametazonu mogą być również rozważone jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodych dorosłych z przewlekłą ITP, lub u pacjentów, którzy nie odpowiadają korzystnie na splenektomię (2C); <p>Zaleca się splenektomię u dzieci i młodych dorosłych z przewlekłą lub przetrwałą ITP, którzy mają istotne lub utrzymujące się krwawienie, oraz brak odpowiedzi lub tolerancji na inne terapie, takie jak kortykosteroidy, IVIG, i anty-D, i/lub którzy mają potrzebę poprawy jakości życia (1B).</p> <p>Terapia z zastosowaniem agonistów receptora dla trombopoetyny jest rekomendowana dla pacjentów <u>dorosłych</u> z ryzykiem krwawienia, które nawraca po splenektomii lub u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej jedną inną terapię (1B).</p> <p>Wytyczne ASH 2019 (aktualizacja)</p> <ul style="list-style-type: none"> U dzieci z ITP, u których występuje krwawienie z błon śluzowych niezagrażające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii, wytyczne sugerują zastosowanie TPO-RAs zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). U dzieci z ITP, u których występuje krwawienie z błon śluzowych niezagrażające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii, wytyczne sugerują zastosowanie TPO-RA zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności). U dzieci z ITP, u których występuje krwawienie z błon śluzowych niezagrażające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii, wytyczne sugerują zastosowanie rytuksymabu zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).
<p>ICR** 2010/2019 (Świat)</p>	<p>Wytyczne ICR 2010</p> <p>Opcje terapeutyczne dla dzieci z przetrwałą lub przewlekłą ITP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Deksametazon 28 mg/m²/dzień. Wysoka dawka metyloprednizolonu - 30 mg/kg/dzień przez 3 dni, a następnie 20 mg/kg/dzień przez 4 dni. Terapie z zastosowaniem wysokich dawek steroidów lub regularnych IVIG/anty-D mogą sprzyjać kontroli krwawienia do momentu spontanicznej remisji lub rozważenia leczenia modyfikującego przebieg choroby. Rytuksymab 100 mg lub 375 mg/m²/tydz. przez 4 tyg (poziom rekomendacji B), wymagane są jednak dodatkowe badania w celu oceny długookresowego bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci. Monoterapie lub terapii skojarzone: cyklosporyna A, azatiopryna, prednizon, IVIG, anty-D, barwniki a kaloidowe i danazol. Agoniści receptora trombopoetyny – wyniki kilku badań na populacji dorosłej są obiecujące. Obecnie nie ma jednak dostępnych wyników z badań obejmujących populację pediatryczną, aby zarekomendować stosowanie tych leków u dzieci. Zakładając, że długookresowe bezpieczeństwo stosowania tych leków jest potwierdzone, można by je stosować nie tylko u dzieci z przewlekłą oporną na leczenie ITP, ale także u pacjentów z przetrwałą i wysoce objawową chorobą oporną na standardowe leczenie w ramach pierwszej linii (C). <p>Splenektomia jest rzadko wskazana (C). Uzasadniona jest w przypadku krwawień zagrażających życiu i dla dzieci z przewlekłą, nieustępującą ITP z objawami krwawienia, u których choroba utrzymywała się przez dłuższą niż 12-24 miesiące, oraz wykazujących wyraźne pogorszenie jakości życia (B).</p> <p>Wytyczne ICR 2019 (aktualizacja)</p> <p><u>Rekomendacje dla leczenia ratunkowego dzieci z ITP w każdym stanie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Zaleca się leczenie skojarzone, w tym transfuzje płytek krwi, dożylnie kortykosteroidy i IVIG, z lub bez anty-D. (zalecenie stopnia C). IVIG, steroidy i IV anty-D (jeśli są dostępne) mogą być użyte, aby zapewnić najbardziej prawdopodobny i najszybszy wzrost liczby płytek krwi. Lek przeciwfibrinolityczny można podać, jeśli krwawienie utrzymuje się pomimo leczenia (zalecenie stopnia C). Jeśli występuje krwotok wewnątrzczaszkowy (ICH), należy rozważyć pilną splenektomię i/lub neurochirurgiczną kontrolę krwawienia w połączeniu z pilną terapią podwyższającą liczbę płytek krwi. Nigdy nie należy opóźniać leczenia z powodu interwencji chirurgicznej lub radiologicznej, jeśli to w ogóle możliwe (zalecenie stopnia C). Należy rozważyć zastosowanie TPO-RA; mogą wspomagać ostrą odpowiedź u pacjentów i zapobiegać zmniejszeniu liczby płytek krwi w przypadku utraty początkowej odpowiedzi na leczenie doraźne (zalecenie stopnia C). <p><u>Rekomendacje dla leczenia przetrwałej i przewlekłej ITP u dzieci</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Większość dzieci można leczyć przy pomocy watch-and-wait (zalecenie klasy C). Leczenie ratunkowe kortykosteroidami, IVIG i/lub IV anty-D może być stosowane u dzieci pod nadzorem w celu leczenia ostrych epizodów krwawienia, jeśli/kiedy one wystąpią (zalecenie stopnia C). Dzieci z częstymi lub ciężkimi epizodami krwawień lub upośledzeniem HRQoL (w tym ograniczeniem ważnych czynności) wymagają skierowania do hematologa doświadczonego w leczeniu ITP u dzieci w celu dalszego leczenia (zalecenie stopnia C). Liczne badania pediatryczne przemawiają za stosowaniem TPO-RA u dzieci z przetrwałą/przewlekłą ITP, wykazując dobrą odpowiedź i zmniejszenie częstości krwawień przy braku działań niepożądanych u większości pacjentów (poziom dowodów Ib; zalecenie stopnia A). W przypadku braku odpowiedzi na jeden TPO-RA lub odpowiedź została utracona, należy przejść na alternatywny TPO-RA i/lub rozważyć połączenie z MMF (mykofenolan mofetylu) lub innym lekiem immunosupresyjnym (zalecenie stopnia C).

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p>DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)</p>	<p>6. U osób, u których nie powiodło się leczenie TPO-RA, zwłaszcza w przypadku nastolatków, należy rozważyć rytuksymab i deksametazon (poziom dowodów III; zalecenie stopnia C).</p>
	<p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia nie powinna być oparta tylko na skłonności chorego do występowania krwawień i liczbie płytek krwi. Pod uwagę należy wziąć także stadium choroby i jej przebieg oraz wiele innych, indywidualnych czynników (siła zaleceń EC, poziom dowodów 3).</p> <p>Do czynników które należy uwzględnić należy m.in. wcześniejszy przebieg choroby, krwawienia w wywiadzie, działania niepożądane wcześniejszych terapii, konsekwencje zawodowe czy edukacyjne, wiek chorego, współistniejące choroby i stosowane leki np. antykoagulanty, dostęp do specjalistycznej opieki ambulatoryjnej i szpitalnej, doświadczenie lekarza prowadzącego / kliniki w leczeniu ITP, preferencje chorego, sytuację psychospołeczną. Należy pamiętać, że dzieci i młodzież są bardziej aktywne i uwzględnić powinno się ryzyko powstania obrażeń w przedszkolu, szkole, podczas zajęć rekreacyjnych.</p> <p>W przypadku nowo zdiagnozowanych chorych na ITP, u których krwawienia nie występują lub mają one łagodny stopień nasilenia a liczba płytek krwi jest poniżej wartości 20-30×10⁹/l, leczenie zwykle może być zaproponowane, gdy chory obawia się wystąpienia krwawienia lub brak terapii byłby trudny do zaakceptowania przez chorego. W przypadku chorych, u których liczba płytek krwi wynosi powyżej 20- 30×10⁹/l, strategia obserwacji chorego będzie właściwa. Jeśli jednak chory życzy sobie by rozpocząć leczenie, nie powinno mu się odmawiać terapii.</p> <p>Do tej pory nie opracowano standardowej metody leczenia ITP w populacji dzieci i młodzieży. Chorych należy kierować do ośrodków z doświadczeniem w dziedzinie hematologii dziecięcej (siła zaleceń EC, poziom dowodów 5).</p> <p>II linia leczenia:</p> <p>TRA powinny być oferowane jako terapia drugiego rzutu. (siła zaleceń A, poziom dowodów 2). U dzieci stosowane mogą być: ROM i ELT w przypadku częstych krwawień.</p> <p>Splenektomia u dzieci nie powinna być wykonywana. Może ona być rozpatrywana jedynie jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste. Terapia antyfibrynolityczna za pomocą kwasu traneksamowego jest powszechnie stosowana, szczególnie w przypadku krwotoków w obrębie błony śluzowej.</p> <p><i>Poziom dowodów: A – silna rekomendacja (trzeba), B – rekomendacja „powinno się”, 0 – rekomendacja otwarta „można”, EC (konsensus ekspertów) – nie ma wystarczających danych. Jednakże rekomendacja powinna jak najlepiej odzwierciedlać dobrą praktykę kliniczną.</i></p>

ASH - American Society of Hematology; DGHO - German Society for Hematology and Medical Oncology; DGTI - German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology; GPOH - The Society for Pediatric Oncology and Hematology; ICR - International Consensus Report; ÖGHO - The Austrian Society for Hematology and Medical Oncology; SGH - The Swiss Society for Hematology.

*definicja stopni rekomendacji: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574262> [dostęp: 12.10.2021 r.]

**definicja stopni rekomendacji: <https://ashpublications.org/blood/article/115/2/168/26966/International-consensus-report-on-the> [dostęp: 12.10.2021 r.]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe komentarze dot. oceny proponowanych zmian w zakresie dawkowania innego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w programie lekowym B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych: ASH 2011 (USA) z aktualizacją z 2019 roku, ICR 2010 (Świat) z aktualizacją z 2019 roku, DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria).

Tabela 12. Ocena proponowanych zmian w zakresie dawkowania innego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w programie lekowym B.98 na podstawie rekomendacji klinicznych

Lp.	DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/ DGTI 2018	ICR 2010/2019	ASH 2011/2019
1	Zmiana porządkująca (Komentarz Agencji).		
2	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021		
3	Zmiana porządkująca (Komentarz Agencji).		
4*	Autorzy wytycznych wyszczególnili, że w ramach terapii ROM lub ELT liczba płytek krwi nie powinna przekroczyć 250x10 ⁹ /l.	-	-
5	Autorzy wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/ DGTI 2018 wskazują, że w ramach terapii ELT dawkę należy dostosowywać do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi (≥50 × 10 ⁹ /l). Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę (25 mg dla pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego). Dawkę należy dostosowywać do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi (≥50 × 10 ⁹ /l) Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 75 mg p.o. na dobę.	W wytycznych przedstawiono informację, że dawkę należy dostosować do liczby płytek krwi, maksymalnie do dawki 75 mg/dobę. W przypadku eltrombopagu i romiplostymu należy stosować najmniejszą dawkę wymaganą do osiągnięcia i utrzymania liczby płytek krwi ≥50x10 ⁹ /l. Wskazano, że szczegółowe informacje na ten temat można znaleźć w dokumentach dotyczących przepisywania leku Revolade. Jeśli TPO-RA jest rozpoczęte i skuteczne, optymalny czas trwania leczenia jest nieznan.	-

	<p>Docelowy zakres liczby płytek krwi wynosi 50-150 × 10⁹/l. Jeśli liczba płytek krwi znajduje się w docelowym zakresie (> 50 000/μl) przez dłuższy czas, można spróbować zmniejszyć dawkę TPO-RA. Ważne jest, aby TPO-RA nie były odstawiane nagle, ale aby dawka była powoli zmniejszana przez wiele miesięcy. Pacjenci, u których liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie >50 × 10⁹/l przez co najmniej 4 miesiące, kwalifikowali się do zmniejszania dawki. Dawkę eltrombopagu zmniejszono o 10-20% co 4 tygodnie, o ile liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie >50 × 10⁹/l.</p>	<p>Zgodnie z konsensusem zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki po 6 do 12 miesiącach stabilnej odpowiedzi z liczbą płytek krwi ≥50x10⁹/L w celu ustalenia, czy można przerwać leczenie. Zmniejszenie dawki można spróbować ponownie, jeśli początkowo się ono nie powiedzie.</p>	
6	<p>Autorzy wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/ DGTI 2018 wskazują, że w ramach terapii ROM dawkę należy dostosowywać do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi (≥50 × 10⁹/l). Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 10 μg/kg/tydzień. Docelowy zakres liczby płytek krwi wynosi 50-150 × 10⁹/l, normalizacja liczby płytek nie jest konieczna. Jeśli pacjent krwawi, często stosuje się wyższą dawkę początkową (np. 3–5 μg/kg), w przypadku ciężkiego krwawienia należy rozpocząć od dawki maksymalnej, aby uniknąć długiego czasu dostosowania dawki. Jeśli liczba płytek krwi znajduje się w docelowym zakresie (> 50 000/μl) przez dłuższy czas, można spróbować zmniejszyć dawkę TPO-RA. Ważne jest, aby TPO-RA nie były odstawiane nagle, ale aby dawka była powoli zmniejszana przez wiele miesięcy. Pacjenci, u których liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie >50x10⁹/l przez co najmniej 12 miesięcy, kwalifikowali się do zmniejszania dawki. Dawkę romiplostymu zmniejszono o 1 μg/kg co 2 tygodnie, o ile liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie >50 × 10⁹/l</p>	<p>W wytycznych przedstawiono informację, że dawka może być dostosowana w zależności od liczby płytek krwi. W przypadku eltrombopagu i romiplostymu należy stosować najmniejszą dawkę wymaganą do osiągnięcia i utrzymania liczby płytek krwi ≥50x10⁹/l. Wskazano, że szczegółowe informacje na ten temat można znaleźć w dokumentach dotyczących przepisywania leku Nplate. Jeśli TPO-RA jest rozpoczęte i skuteczne, optymalny czas trwania leczenia jest nieznanym. Zgodnie z konsensusem zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki po 6 do 12 miesiącach stabilnej odpowiedzi z liczbą płytek krwi ≥50x10⁹/L w celu ustalenia, czy można przerwać leczenie. Zmniejszenie dawki można spróbować ponownie, jeśli początkowo się ono nie powiedzie.</p>	
7	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021		
8	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021		
9	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021		
10	Ocena zmiany została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021		

* Ocena dla substancji romiplostym (Nplate) została przeprowadzona w raporcie OT.4220.11.2021

W odniesieniu do zmiany dot. wprowadzenia zapisu o konieczności odstawienia leku lub modyfikacja jego dawki przy wzroście liczby płytek krwi powyżej 250x10⁹/l (zmiana lp. 4), autorzy wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/ DGTI 2018 wyszczególnili, że w ramach terapii ELT liczba płytek krwi nie powinna przekroczyć 250x10⁹/l.

Dla zmian o lp. 5 i 6, tj. wykreślenia z zapisów programu zapisów o konieczności modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek krwi pacjenta - zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego - w wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/ DGTI 2018 przedstawiono zalecenia dot. modyfikacji dawkowania ELT zgodne z ChPL Revolade. W przypadku terapii ROM wytyczne są zgodne z zapisami ChPL Nplate, jedynie w przypadku pacjentów, u których występuje krwawienie, wytyczne wskazują, że stosuje się u nich często wyższą dawkę początkową (np. 3–5 μg/kg), tj. w przypadku ciężkiego krwawienia należy rozpocząć od dawki maksymalnej, aby uniknąć długiego czasu dostosowania dawki. Jest to niezgodne z ChPL Nplate, gdzie zalecana dawka początkowa wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądów systematycznych z analiz weryfikacyjnych produktów leczniczych Revolade (OT.4351.40.2016) oraz Nplate (OT.4331.22.2019) w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających eltrombopag i romiplostym w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji pediatrycznej.

W ramach prac nad niniejszym raportem zapoznano się z strategiami wyszukiwania, pracami włączonymi i wykluczonymi z analiz przygotowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.10.2021 roku w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień wyszukiwania z powyższych AWA, tj. dla eltrombopagu 25.04.2016 r., a dla romiplostymu 16.10.2019 r.

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane poniżej.

Populacja: dzieci wieku od 1 do 18 roku życia z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia i trwającą od rozpoznania:

- ≥ 6 miesięcy przy leczeniu eltrombopagiem;
- ≥12 miesięcy przy leczeniu romiplostymem;

Interwencja: eltrombopag i romiplostym stosowane w zakresie modyfikacji dawkowania innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

Komparator: eltrombopag i romiplostym stosowane zgodnie z ChPL;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz ilości zużycia leków;

Metodyka badań: przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy, randomizowane badania eksperymentalne (w przypadku braku ich włączenia do odnalezionych przeglądów systematycznych);

Inne: włączano jedynie publikacje dostępne w formie pełnotekstowej, opublikowane w j. angielskim lub j. polskim. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 2. do niniejszego opracowania.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione przeglądy systematyczne, których nie włączono do analiz przygotowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019), a dotyczących leczenia pacjentów omawianych w niniejszym raporcie. Do przeglądów tych włączono badania RCT, które zostały opisane już na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019). Dodatkowo przedstawiono informacje z publikacji Tarantino 2019 w zakresie dawkowania innego niż określone w ChPL.

W rozdziale 7.2.1. „Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania” przedstawiono informacje na temat schematów dawkowanie ELT i ROM w pracach włączonych do analiz opracowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019), w tym badań rejestracyjnych leków.

Tabela 13. Wyniki przeglądu - opublikowane przeglądy systematyczny

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
Ahmed 2021 Źródła finansowania: Częściowo przez National	<u>Cel:</u> Dokonanie systematycznego przeglądu i metaanalizy aktualnie dostępnych opublikowanych danych, aby zweryfikować, czy leczenie	<u>Populacja:</u> pacjenci z ITP <u>Interwencja:</u> Eltrombopag stosowany w dawce: 30, 50 i 70 mg; inne dawki nie były odpowiednio opisane	Włączone badania dot. populacji dziecięcej: RCT: Bussel 2015 (praca opisana w OT.4351.40.2016)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
<p>Natural Science Foundation of China. Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>eltrombopagiem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością o podłożu immunologicznym może przedłużyć przeżycie. <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem i przeszukane bazy:</u> Przegląd wykonano w okresie od XI.2019 do V.2020 w bazie: PubMed, Cochrane oraz Scopus.</p>	<p>we włączonych badaniach; doustna droga podania. <u>Komparator:</u> dowolny <u>Pierwszorządowe punkty końcowe:</u> punkty końcowe dot. skuteczności, w tym ogólna odpowiedź płytkowa, częstość występowania istotnego krwawienia, częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia oraz liczba przypadków wymagających leczenia ratunkowego. Dodatkowo punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, w tym częstość występowania wszelkich zdarzeń niepożądanych i występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. <u>Drugorzędne punkty końcowe:</u> szczegółowo zgłoszone zdarzenia niepożądane. <u>Rodzaj włączanych badań:</u> Badania kliniczne porównujące eltrombopag z placebo oraz badania obserwacyjne. <u>Inne:</u> wykluczono badania na zwierzętach, prace wtórne oraz abstrakty konferencyjne.</p>	<p>Badania obserwacyjne: Giordano 2020 – praca przedstawia wyniki retrospektywnego wielośrodkowego badania dot. leczenia w eltrombopagiem dzieci w rzeczywistej praktyce klinicznej we Włoszech. Spośród 386 dzieci włączonych do badania u dwójki dzieci ELT podawano w dawce odmiennej niż zalecana w ChPL Revolade tj. w dawce podtrzymującej wynoszącej 100 mg. Autorzy wskazują, że należy wziąć pod uwagę, że dawka na kg mc. u tych pacjentów była stosunkowo niska, odpowiednio 1,1 i 1,6 mg/kg mc., Zastosowane dawki poprawiły liczbę płytek krwi w późniejszej obserwacji u obu pacjentów bez wystąpienia działań niepożądanych. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby ocenić nowe strategie dawkowania.</p>
<p>Birocchi 2021 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p><u>Cel:</u> Przeprowadzenie systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych w celu porównania skuteczności TPO-RA z grupą kontrolną w odniesieniu do dodatkowych klinicznie istotnych wyników (zmniejszenie niepowodzenia leczenia i krwawień wymagających pomocy medycznej) oraz przedłużonych badań kohortowych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia romiplostymem, eltrombopagiem i awatrombopagiem. <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem i przeszukane bazy:</u> Przeszukano bazy Embase, Central, Medline w celu odnalezienia prac opublikowanych do XII 2018</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z ITP <u>Interwencja:</u> TPO-RA (monoterapia lub w skojarzeniu z innymi lekami) <u>Komparator:</u> placebo lub brak leczenia lub inne leczenie <u>Pierwszorządowe punkty końcowe:</u> punkty końcowe dot. skuteczności, w tym niepowodzenie leczenia (liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$, dwukrotny wzrost liczby płytek krwi w dwóch kolejnych przypadkach, krwawienie lub potrzeba leczenia wspomagającego, czyli prednizonem lub prednizolonem w dawce $< 7,5$ mg/dobę przez ponad miesiąc lub inny lek immunosupresyjny w celu utrzymania liczby płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$); klinicznie istotne krwawienie (WHO ≥ 2); remisja (liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ po zaprzestaniu leczenia TPO-RA, zgodnie z definicją w każdym badaniu, ale ogólnie przez 24 tyg. bez leczenia ITP). Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa, w tym częstość występowania AE związanych z lekiem, tj. zdarzenia zakrzepowe, zwłóknienie szpiku kostnego, uszkodzenie wątroby, zaćma, posocznica. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> poważne krwawienia (wg WHO 3. i 4. stopnia), liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ podczas co najmniej jednej oceny w ciągu pierwszych 6 tyg. leczenia, odpowiedź płytkowa w pierwszym tygodniu, trwała odpowiedź płytkowa ($> 50 \times 10^9/l$ przez co najmniej 6 kolejnych tygodni lub co najmniej 60% klinicznych ocen w okresie leczenia), śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, częstość występowania odpowiedzi płytkowej po 3,6 i 12 mies., zmniejszenie lub przerwanie innych współistniejących terapii ITP, częstość klinicznie istotnych krwawień;</p>	<p>Włączone badania dot. populacji dziecięcej: RCT: Bussel 2015 (praca opisana w OT.4351.40.2016) Zdaniem autorów wyniki przeglądu potwierdzają zastosowanie TPO-RA u pacjentów z ITP, ponieważ pokazują, że leki te są zarówno skuteczne, jak i bezpieczne, nawet w długim okresie.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
		Rodzaj włączanych badań: randomizowane badania kliniczne oraz przedłużone badania kohortowe; <u>Inne:</u> wykluczono badania, które nie dostarczały jasnych danych dot. odpowiedzi płytek krwi lub krwawień;	
Tumaini 2019 <u>Źródła finansowania:</u> Praca ta została wsparta projektem Fujian [2015-593]. Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów	<u>Cel:</u> Synteza dowodów poprzez zbiorcze podsumowanie wyników opublikowanych badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa TPO-RA u dzieci z przewlekłą ITP. <u>Wyszukiwanie:</u> Podczas wyszukiwania poszukiwano badań opublikowanych przed 30.12.2016 r. w następujących bazach: PubMed, EMBASE oraz Cochrane Central.	<u>Populacja:</u> pacjenci pediatryczni z ITP <u>Interwencja:</u> Eltrombopag stosowany w dawce: 25 mg do 50 mg; inne dawki nie były odpowiednio opisane we włączonych badaniach; doustna droga podania. <u>Komparator:</u> dowolny <u>Rodzaj włączanych badań:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TPO-RA u dzieci z przewlekłą ITP. • Badania, z populacją dzieci z klinicznym rozpoznaniem przewlekłego ITP i liczbą płytek krwi <30×10⁹/l. • Badania dostarczające wystarczających wiarygodnych danych do łączenia w metaanalizie. • Badania w języku angielskim. W przypadku wielu raportów dla tej samej badanej populacji autorzy przeanalizowali dane z najpełniejszego zbioru danych. <u>Inne:</u> wykluczono badania nierandomizowane, badania z połączoną populacją dorosłych i dzieci oraz abstrakty konferencyjne.	<u>Włączone badania dot. populacji dziecięcej – eltrombopag:</u> RCT: Bussel 2015 oraz Grainger 2015 (prace opisane w OT.4351.40.2016) <u>Włączone badania dot. populacji dziecięcej - romiplostym:</u> RCT: Tarantino 2016, Bussel 2011 oraz Elalfy 2011 (prace opisane w OT.4331.22.2019) <u>Wniosek:</u> Przegląd systematyczny i metaanaliza wykazały, że TPO-RA są skuteczne i bezpieczne w terapii przewlekłej ITP u dzieci.

Tarantino 2019

W publikacji przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania romiplostymu u dzieci z ITP na podstawie danych końcowych od 12 pacjentów z badania I/II fazy (NCT00515203/NCT00116688) oraz 54 pacjentów z badania III fazy (NCT01444417; badanie opisane w AWA Nplate OT.4331.22.2019). Łącznie przeanalizowano dane od 66 pacjentów (37 kobiet i 29 mężczyzn, w wieku 1 - 18 lat, którzy byli leczeni romiplostymem).

Schemat leczenia w badaniu był zgodny z ChPL, leczenie romiplostymem rozpoczynano od 1 µg/kg m.c. na tydzień lub kontynuowano ostatnią dawkę z poprzedniego badania. Dawkę romiplostymu dostosowano do maksymalnej wartości 10 µg/kg na podstawie liczby płytek krwi. Jeśli przy dwóch kolejnych cotygodniowych pomiarach liczby płytek krwi wynosiła od 200 do 400 x 10⁹/l zmniejszano dawkę romiplostymu o 1µg/kg. Natomiast, jeśli liczba płytek krwi doszła do poziomu ponad 400 x 10⁹/l, wstrzymywano leczenie do czasu, gdy liczba trombocytów spadła do <200x10⁹/l, a następnie dawkę leku zmniejszano o 1 µg/kg. W ChPL Nplate dopuszczono zakresy liczby płytek krwi przy dostosowywaniu dawki, zgodne z przyjętymi w badaniu, w uzasadnionych klinicznie przypadkach, przy czym w ChPL Nplate wskazano, że po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10⁹/l, należy wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc.

W trakcie badania 2 z 66 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, jednak nie przedstawiono informacji o rodzaju AEs. Zdaniem autorów, romiplostym okazał się bardzo skutecznym leczeniem podtrzymującym u dzieci z ITP trwającym ≥6 miesięcy, niereagujących na inne terapie. W trakcie badania wykazano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia romiplostymem.

7.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono informacje na temat dawkowania ELT i ROM zastosowanego w badaniach włączonych do włączonych do analiz opracowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019), w tym badań rejestracyjnych leków.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat modyfikacji dawkowania przedstawione w pracach z badań pierwotnych włączonych do analiz opracowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019).

Tabela 14. Informacje dotyczące dawkowania w badaniach pierwotnych włączonych do analiz opracowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019)

Badanie	Informacja o dawkowaniu	Komentarz dot. różnic względem ChPL
AWA Revolade (OT.4351.40.2016)		
PETIT (Bussel 2015)	Międzynarodowe (6), wieloośrodkowe (22) badanie 2 fazy pacjentów pediatrycznych chorych na ITP. <u>Dawkowanie w części I badania:</u> Dopuszczalne było dostosowywanie dawki do odpowiedzi w postaci liczby płytek krwi, która powinna wynosić co najmniej 50 x 10 ⁹ /l. Dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień. <u>Dawkowanie w części II badania:</u> Dawka ELT była dostosowana do indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie, w celu utrzymania liczby płytek krwi w przedziale 50-200 x 10 ⁹ /l. Dawkę obniżano o 12,5 mg, co 2 tygodnie, jeżeli liczba płytek krwi przekraczała 200 x 10 ⁹ /l. Leczenie przerywano. Jeżeli liczba płytek krwi przekroczyła 400 x 10 ⁹ /l, leczenie przerywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi poniżej 150 x 10 ⁹ /l i wznowiano w dawce ELT mniejszej o 12,5 mg. Jeżeli liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie <50 x 10 ⁹ /l po 2 tygodniach leczenia, dawkę zwiększano o 12,5 mg w okresach 2-tygodniowych, nie więcej niż do dawki maksymalnej 75 mg lub 2 mg/kg.	W ChPL Revolade określono docelowy przedział na poziomie ≥50 000/μl do ≤150 000/μl oraz, iż dawkę należy zmieniać o 25 mg. Zgodnie z ChPL należy przerwać leczenie, gdy liczba płytek krwi wyniesie >250 000/μl, do momentu, kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość ≤100 000/μl. Zgodnie z ChPL nie stosuje się dawkowania opartego na masie ciała pacjenta.
PETIT2 (Grainger 2015)	Międzynarodowe (12) wieloośrodkowe (38) badanie 3 fazy pacjentów pediatrycznych chorych na ITP. Modyfikacja dawki tj. zwiększenie do maksymalnej dawki wynoszącej 75 mg/dobę możliwa była w oparciu o indywidualną liczbę płytek krwi. Dawkę leku zmniejszano, gdy liczba płytek krwi osiągnęła wartość 200x10 ⁹ /litr, a w przypadku gdy poziom płytek krwi wyniósł >400x10 ⁹ /litr leczenie było przerywane do czasu gdy liczba płytek krwi spadała do 150x10 ⁹ /litr.	Zgodnie z ChPL należy przerwać leczenie, gdy liczba płytek krwi wyniesie >250 000/μl, do momentu, kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość ≤100 000/μl.
Keefe 2015 (abstrakt)	Randomizowane badanie z grupą kontrolną Interwencja: ELT+ELT: 75 mg/dziennie + dawka ELT 25 mg zwiększana o 25 mg co 2 tyg. do całkowitej dawki ELT 150 mg dziennie. Komparator: ELT (75mg/dziennie) + PLC (dawka zwiększana analogicznie do interwencji) W fazie open-label wszyscy pacjenci otrzymywali ELT w dawce 150 mg/dobę.	ChPL Revolade wskazuje, że maksymalna dawka ELT na dobę wynosi 75 mg.
Ramaswamy 2014	Dwuośrodkowe (2 w USA), obserwacyjne badanie retrospektywne. Interwencja, ROM: Dawkowanie, w tym jego zmiana zależała od decyzji badacza, w ramach potrzeby dawki zwiększano w celu uzyskania liczby płytek krwi >50 x 10 ⁹ /l aż do uzyskania maksymalnej dawki zatwierdzonej przez FDA (75 mg/dzień). Dawka maksymalna (75 mg) została zastosowana u 8 (66,7%) spośród 12 chorych. W przypadku osiągnięcia liczby płytek krwi >200 x 10 ⁹ /l obniżano dawkę leku. Komparator, ELT: Dawkowanie, w tym jego zmiana zależała od decyzji badacza, w ramach potrzeby dawki zwiększano w celu uzyskania liczby płytek krwi >50 x 10 ⁹ /l aż do uzyskania maksymalnej dawki zatwierdzonej przez FDA (10 μg/kg/tydzień). Mediana dawki przy najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,8 μg/kg. W przypadku osiągnięcia liczby płytek krwi >200 x 10 ⁹ /l obniżano dawkę leku.	W ChPL Revolade określono docelowy przedział na poziomie ≥50 000/μl do ≤150 000/μl. Zgodnie z ChPL należy przerwać leczenie, gdy liczba płytek krwi wyniesie >250 000/μl, do momentu, kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość ≤100 000/μl. W ChPL Nplate wskazano, że nie należy podawać produktu i kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu, gdy liczba płytek krwi osiągnie wartość >250x10 ⁹ /l. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10 ⁹ /l można wznowić leczenie ROM w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc.
Grainger 2014 (abstrakt konferencyjny)	Wieloośrodkowy (5 w Wielkiej Brytanii) retrospektywny przegląd przypadków pacjentów leczonych TPO-RA w latach 2009-2014. Interwencja: ELT mediana dawki: 0,94 mg/kg mc. Komparator: ROM mediana dawki: 7,92 μg/kg mc.	-
ICON2 (Neunert 2016)	Wieloośrodkowy (n=12) retrospektywny przegląd przypadków leczonych TPO-RA w latach 2009 – 2014. Interwencja, ELT: Mediana (zakres) najwyższej stosowanej dawki: 75 (50; 125) mg/dzień. U 26 (72,2%) chorych zwiększono dawkę ELT do dawki maksymalnej wynoszącej 75 mg/dzień (w tym 1 (2,8%) chory otrzymał dawkę 125 mg/dzień). Komparator, ROM: Mediana (zakres) najwyższej stosowanej dawki: 8 (3; 11) μg/kg/tydzień. U 18 (35,3%) chorych zwiększono dawkę ROM do dawki maksymalnej wynoszącej 10 μg/kg/tydzień (w tym 2 (3,9%) chorych otrzymało dawkę 11 μg/kg/tydzień).	ChPL Revolade wskazuje, że maksymalna dawka ELT na dobę wynosi 75 mg. ChPL Nplate wskazuje, że maksymalna dawka ROM nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc./tyg.

AWA Nplate (OT.4331.22.2019)		
Tarantino 2016	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione III fazy Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg mc., następnie co tydzień zwiększano ją o 1 µg/kg mc, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 10 µg/kg mc. lub uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Jeżeli liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie $200-400 \times 10^9/l$ przez 2 kolejne tygodnie, wówczas dawkę zmniejszano o 1 µg/kg mc. w następnym planowanym dniu podania. Jeżeli liczba płytek krwi wynosiła $\geq 400 \times 10^9/l$, podawanie ROM wstrzymywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi poniżej $200 \times 10^9/l$, po czym dawkę obniżano o 1 µg/kg mc. w następnym planowanym dniu podania. Jeżeli dawka wynosiła 1 µg/kg mc i wymagane było jej obniżenie, wówczas podawanie ROM wstrzymywano do momentu obniżenia się liczby płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$, następnie ROM podawano ponownie w dawce 1 µg/kg mc.	-
Bussel 2011, Klaassen 2012	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione, fazy I/II, dwuczęściowe. W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi $50-250 \times 10^9/l$, dawki mogły być zwiększane zgodnie z algorytmem: <ul style="list-style-type: none"> liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ dawka zwiększana o 2,0 µg/kg po 2 następujących po sobie tygodniach, z liczbą płytek krwi utrzymującą się $< 50 \times 10^9/l$, dawka mogła być zwiększana co 2 tygodnie; liczba płytek krwi $50-250 \times 10^9/l$ dawka pozostaje niezmienną; liczba płytek krwi $> 250-400 \times 10^9/l$ dawka obniżana o 1,0 µg/kg po 2 następujących po sobie tygodniach, z liczbą płytek krwi utrzymującą się w podanym zakresie (jeśli dawka wynosiła 1,0 µg/kg i konieczne było jej obniżenie, podawanie leku wstrzymywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi $\leq 50 \times 10^9/l$; po tym czasie podawanie leku było wznowiane w dawce 1,0 µg/kg i prowadzone zgodnie z zasadami dostosowywania dawki); liczba płytek krwi $> 400 \times 10^9/l$ wstrzymanie się od podania kolejnej zaplanowanej dawki ROM oraz redukcja dawki o 1,0 µg/kg w następnym zaplanowanym dniu podania, w którym liczba płytek krwi obniży się do poziomu $< 200 \times 10^9/l$ jeśli liczba płytek krwi wzrosła $> 400 \times 10^9/l$ na skutek zastosowania terapii ratunkowej, podawanie leku wstrzymywano do momentu obniżenia się liczby płytek krwi $< 200 \times 10^9/l$, jednakże dawka leku pozostawała niezmienną) Dozwolone było stosowanie dawek z zakresu 1-10 µg/kg.	W ChPL Nplate określono docelowy przedział na poziomie $\geq 50\ 000/\mu l$ do $\leq 150\ 000/\mu l$, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę ($200 \times 10^9/l$). Zgodnie z ChPL Nplate dawkę zmienia się o 1 µg/kg.
Elalfy 2011	Randomizowane, pojedynczo zaślepione, jednoośrodkowe ROM podawano przez 12 tygodni w dawce początkowej wynoszącej 1 µg/kg/tydzień, następnie dawkę zwiększano do 5 µg/kg/tydzień, a następnie zmniejszano	ChPL Nplate wskazuje, że maksymalna dawka ROM nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc./tyg.
Bussel 2015a	Badanie post-hoc, w którym wzięli udział chorzy biorący uprzednio udział w badaniu Bussel 2011 oraz w badaniach przedłużonych W części przedłużonych badań otwartych, ROM podawano w iniekcjach w dawce 1 µg/kg/tydzień. W celu utrzymania liczby płytek krwi w zakresie $50-200 \times 10^9/l$, dawkę dostosowywano o 1 µg/kg na tydzień. Dawka maksymalna wynosiła 10 µg/kg/tydzień. Chorzy z badania Bussel 2011 stosowali w badaniach przedłużonych ustaloną wcześniej dawkę ROM, chyba że minęło więcej niż 24 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki ROM, wówczas leczenie rozpoczynano od dawki 1 µg/kg/tydzień. Chorzy, którzy stosowali PLC w badaniu Bussel 2011 rozpoczęli terapię ROM od dawki 1 µg/kg/tydzień w badaniu pierwszym badaniu przedłużonym. Średnia (Q1; Q3) tygodniowa dawka ROM: 5,4 (4,3, 8,0) µg/kg.	W ChPL Nplate określono docelowy przedział na poziomie $\geq 50\ 000/\mu l$ do $\leq 150\ 000/\mu l$, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę tj. $200 \times 10^9/l$.

W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tj. badanie PETIT (Bussel 2015) oraz PETIT2 (Grainger 2015), do przerwania leczenia w trakcie badania dochodziło w momencie przekroczenia progu $400 \times 10^9/l$ liczby płytek krwi. W ChPL Revolade wskazano, że przy liczbie płytek krwi $> 250\ 000/\mu l$ należy przerwać stosowanie eltrombopagu i zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu, następnie, kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu l$, można ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

Jak podano w raporcie EPAR – Public Assessment Report z 29.04.2010 r., w trakcie rejestracji produktu Revolade, CHMP zwrócił się do wnioskodawcy (GlaxoSmithKline) o zmianę punktów odcięcia dla dostosowywania dawki. Komitet wystosował tę prośbę ze względu na wyniki badania ELEVATE (badanie na populacji dorosłych), w którym zaobserwowano związek między wysokością liczby płytek krwi a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi (u 5/7 pacjentów powikłania zakrzepowe wystąpiły, gdy liczba płytek krwi przekroczyła $200 \times 10^9/l$). Biorąc pod uwagę, że kluczowym aspektem w populacji pacjentów z ITP jest utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie $> 50 \times 10^9/l$, CHMP uznał, że nie ma klinicznego uzasadnienia podawania eltrombopagu pacjentom z liczbą płytek krwi $\geq 200 \times 10^9/l$. Jak podano w raporcie, zostało to również uzgodnione przez ekspertów, z którymi konsultował się CHMP.

Odmienne zapisy znalazły się w pierwszym opublikowanym ChPL Nplate⁶, gdzie w rozdziale 4.2. „Dawkowanie i sposób podawania”, w opisie dostosowywania dawki przedstawiono zasadę, wg której zaprzestanie podawania leku zalecano w momencie osiągnięcia liczby płytek krwi $> 400 \times 10^9/l$ i kontynuowanie oznaczania liczby płytek krwi raz w tygodniu. Wznowienie podawania dawki, zmniejszonej o $1 \mu g/kg$ mc, zalecano rozpocząć po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości $< 250 \times 10^9/l$. W aktualnym ChPL, liczba płytek krwi, po osiągnięciu której należy przerwać leczenie wynosi $> 250 \times 10^9/l$, a wznowienie leczenia zmniejszoną dawką rozpocząć po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości poniżej $150 \times 10^9/l$. Modyfikacja zasad nastąpiła po decyzji EC z 26.11.2010 r., na podstawie opinii CHMP z 21.10.2010 r. Zmiana progów nastąpiła na prośbę wnioskodawcy, w związku z ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Keefe 2015

Na uwagę zasługuje abstrakt Keefe 2015, w którym przedstawiono wyniki randomizowanego badania z grupą kontrolną i mającego na celu określenie, czy zwiększenie dawki eltrombopagu do 150 mg/dobę będzie wiązało się ze wzrostem liczby płytek krwi u pacjentów nieodpowiadających na dawkę 75 mg/dobę. Do badania włączono pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną z wieku powyżej 1. roku życia, u których liczba płytek krwi wynosiła $< 50\ 000/\mu l$ po ponad 3-tygodniowej terapii eltrombopagiem w dawce 75 mg/dobę.

Liczba płytek krwi (mediana) u pacjentów stosujących eltrombopag lub placebo zaczęła różnicować się w 2. tygodniu leczenia, a raportowana różnica między grupami ulegała stopniowemu zwiększeniu do 8. tygodnia terapii ($p < 0,07$), co odzwierciedla tromboopoetyczne działanie wzrastających dawek eltrombopagu.

Zwiększenie dawek eltrombopagu wywierało większy efekt w populacji pediatrycznej (średni wiek – 13 lat) niż u chorych dorosłych (średni wiek – 51 lat). Obserwacje te mogą odzwierciedlać szybszy metabolizm leku lub/i względną niewrażliwość na zastosowanie niższych dawek eltrombopagu u dzieci i młodzieży, co obserwowano już w badaniach RCT o akronimach PETIT oraz PETIT2.

Wyniki uzyskane w badaniu wskazały, że eltrombopag w dawkach 100-150 mg/dobę wpływa na zwiększenie liczby płytek krwi u większości dzieci i dorosłych, którzy wcześniej nie odpowiadali na terapię dawką 75 mg/dobę.

W ramach przeglądu odnaleziono abstrakt Keefe 2017, w których przedstawiono dane wyłącznie dla populacji pediatrycznej (w wieku od 1 do 22 lat) z powyższego badania. Autorzy wskazali, że dawki ELT > 75 mg/dobę zwiększały liczbę płytek krwi u dzieci z przewlekłym ITP nieodpowiadającymi na dawkę 75 mg/dobę oraz, że wymagane jest monitorowanie aktywności transaminaz podczas terapii.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Najczęściej występujące działania niepożądane dla romiplostymu i eltrombopagu przedstawiono w tabelach poniżej. Dane zostały zaczerpnięte z ChPL Nplate oraz ChPL Revolade.

Tabela 15. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgodnie z ChPL Nplate

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie górnych dróg oddechowych zapalenie błon śluzowych nosa***
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> ból w nadbrzuszu

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

⁶ Pierwszy ChPL Nplate: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009020453631/anx_53631_pl.pdf

Tabela 16. Działania niepożądane związane z leczeniem występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgodnie z ChPL Revolade

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie nosogardła zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> nudności biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> ból pleców

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku 1 roku i starszych ($\geq 3\%$ lub więcej względem placebo) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, kaszel, gorączka, ból brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, i wodnisty wyciek z nosa.

7.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dot. omawianego problemu decyzyjnego. Brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą eltrombopagu i romiplostymu stosowanych w zakresie modyfikacji dawki innego niż określone w ChPL w porównaniu do leczenia za pomocą eltrombopagu i romiplostymu stosowanych zgodnie z ChPL.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 17. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
Eltrombopagum	Revolade, tabl. powł., 25 mg	05909990748204	1172.0, Eltrombopag	3218,23	3379,14	3379,14	bezpłatny	0
Eltrombopagum	Revolade, tabl. powł., 50 mg	05909990748235	1172.0, Eltrombopag	6436,45	6758,27	6758,27	bezpłatny	0
Romiplostimum	Nplate, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg	08715131018139	1206.0, Romiplostym	1266,49	1329,81	1329,81	bezpłatny	0
Romiplostimum	Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg	05909990766994	1206.0, Romiplostym	2532,99	2659,64	2659,62	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Szczegółowe informacje na temat kosztów związanych z realizacją programu lekowego B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” przedstawiono w raporcie OT.4220.11.2021: Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono danych dot. ilości zużywanych leków (eltrombopagu i romiplostymu) stosowanych w zakresie modyfikacji dawkowania innego niż określone w ChPL w porównaniu do stosowania eltrombopagu i romiplostymu zgodnie z odpowiednimi ChPL.

W opinii eksperta prof. dr hab. Jana Styczyńskiego zmiany w schemacie dawkowania leków w programie (lp. zmiany: 4. i 5.) „przyczynią się do większej skuteczności leczenia”. W ramach pytania precyzującego dotyczącego, czy omawiana zmiana zmniejszy lub zwiększy łączną ilość substancji czynnej przyjmowanej przez pacjenta, ekspert wskazał, iż „każdy kierunek zmian jest możliwy w kwestii zużycia leków”.

Ze względu na brak odnalezienia wiarygodnych danych na temat zużycia leków, które byłoby obserwowane w przypadku wprowadzenia omawianych w niniejszym raporcie zmian oraz opinii eksperta wskazującego na niepewność kierunku zmian zużycia leków, odstąpiono od wykonania analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), w związku z art. 31s ust.6 pkt 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), pismem z dnia 21.09.2021 r. znak PLR.4504.35.2021.PR (data wpływu do AOTMiT: 21.09.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie:

- substancji czynnej eltrombopag stosowanej w proponowanym programie lekowym w zakresie modyfikacji dawkowania
- oraz substancji czynnej romiplostym stosowanej w proponowanym programie lekowym w zakresie modyfikacji dawkowania

w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, przy przyjęciu jako termin wpływu zlecenia daty 19 października 2021 r. Ocena dotyczy stosowania leków zgodnie z projektem programu lekowy B.98 – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).

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 w układzie hemostazy. Najczęściej występuje w grupie wiekowej 2–6 lat, z jednakową częstością u dziewcząt i chłopców.

Ze względu na czas trwania ITP wyodrębniono:

- nowo rozpoznaną małopłytkowość immunologiczną – trającą do 3 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów,
- przetrwałą małopłytkowość immunologiczną – utrzymującą się 3–12 miesięcy od diagnozy,
- przewlekłą małopłytkowość immunologiczną – trającą ponad 12 miesięcy od rozpoznania

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest najczęstszą skazą płytkową u dzieci. Występuje ona z częstością 1,9-6,4/100 000 dzieci rocznie. U dzieci w okresie największej zapadalności na ITP, tj. między 2. a 6. rokiem życia, nie stwierdza się istotnych różnic w częstości występowania choroby pomiędzy płciami. Sytuacja zmienia się dopiero w grupie dorastających dziewcząt, gdzie częstość małopłytkowości przechodzącej w postać przewlekłą jest większa.

Patogeneza pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wciąż nie jest w pełni wyjaśniona. Najprawdopodobniej jej mechanizm jest wielokierunkowy i uzależniony od wielu czynników, w tym predyspozycji genetycznych. Momentem początkowym u dzieci jest zwykle infekcja wirusowa lub szczepienie (głównie szczepionkami żywymi). W wyniku pobudzenia układu immunologicznego dochodzi do powstania przeciwciał p/płytkowych (głównie klasy IgG), skierowanych przeciwko glikoproteinom znajdującym się na powierzchni płytek.

Pierwotną małopłytkowość immunologiczną charakteryzuje zmniejszenie liczby trombocytów bez obecności innych przyczyn, które wtórnie mogą powodować zmniejszenie liczby płytek krwi, takich jak: przebieg infekcji górnych dróg oddechowych, szczepienie, krwawienie, choroby rozrostowe lub przyjmowanie leków (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe).

Najczęstszym objawem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest skaza krwotoczna, która występuje pod postacią wylewów podskórnych oraz wybroczyn na skórze i śluzówkach całego ciała. Mogą również wystąpić krwawienia z nosa, dziąseł, dróg rodnych i układu moczowego. Ryzyko to wzrasta znacznie przy liczbie płytek $< 10 \times 10^9/l$ (tzw. minimum hemostatyczne), jednak krwawienia w wyniku urazu mogą wystąpić nawet przy większej liczbie płytek. Najbardziej groźne są krwawienia z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego, te ostatnie występują stosunkowo rzadko, bo z częstością 0,1-0,5%.

Rekomendacje kliniczne

Na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej można wskazać, że TPO-RA są podstawą leczenia pacjentów pediatrycznych z przetrwałą/przewlekłą ITP, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP. Zgodnie z wytycznymi nie ma alternatywnej opcji leczenia wobec leków z grupy TPO-RA. Pozostałe opcje leczenia m.in. rytuksymab, splenektomię, inne leki immunosupresyjne należy rozważać po niepowodzeniu leczenia TPO-RA.

Autorzy wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/ DGTI 2018 wyszczególnili, że w ramach terapii ROM lub ELT liczba płytek krwi nie powinna przekroczyć $250 \times 10^9/l$, pozostałe informacje na temat dawkowania przedstawione w wytycznych są zgodne z odpowiednimi ChPL.

Alternatywne technologie medyczne

W kontekście omawianego problemu decyzyjnego komparatorem dla ELT i ROM stosowanymi w zakresie modyfikacji dawkowania odmiennym niż określone w ChPL jest stosowanie ELT i ROM w zakresie modyfikacji dawkowania zgodnym z odpowiednimi ChPL.

Porównanie produktów zawierających eltrombopag i romiplostym zarejestrowanych w UE i w USA

Zgodnie z ChPL Revolade dla zakresu liczby płytek krwi od $\geq 150 \times 10^9/l$ do $\leq 250 \times 10^9/l$ należy zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg, natomiast w HPI Promacta zakres ten jest szerszy i dotyczy wyższych wartości tj. gdy liczba płytek krwi wynosi od $\geq 200 \times 10^9/l$ do $\leq 400 \times 10^9/l$ należy zmniejszyć dzienną dawkę o 25 mg.

W HPI produktów Promacta oraz Promacta Kit podano, że należy przerwać leczenie eltrombopagiem, gdy liczba płytek krwi będzie wynosić $> 400 \times 10^9/l$, z możliwością ponownego leczenia mniejszą dawką, gdy liczba płytek krwi spadnie do $< 150 \times 10^9/l$, a w przypadku utrzymywania się liczby płytek krwi $> 400 \times 10^9/l$ przez 2 tygodnie należy przerwać całkowicie leczenie. W ChPL Revolade, przerwanie leczenia z możliwością powrotu do leczenia zmniejszoną dawką, gdy liczba płytek krwi spadnie $\leq 100 \times 10^9/l$.

Zapisy HPI Nplate są zgodne z ChPL Nplate przy uwzględnieniu zapisów dotyczących uzasadnionych klinicznie przypadków, gdy można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę.

Analiza skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

W raporcie przedstawiono odnalezione przeglądy systematyczne, których nie włączono do analiz przygotowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019), a dotyczących leczenia pacjentów omawianych w niniejszym raporcie. Do przeglądów tych włączono badania RCT, które zostały opisane już na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019).

Dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące schematów dawkowanie ELT i ROM w pracach włączonych do analiz opracowanych na potrzeby oceny wniosków opisanych w AWA Revolade (OT.4351.40.2016) oraz AWA Nplate (OT.4331.22.2019), w tym badań rejestracyjnych leków.

Na podstawie analizy informacji dotyczących dawkowania w badaniach pierwotnych można wskazać, że najczęściej w badaniach tych zastosowano szerszy i dotyczący wyższych wartości zakres liczby płytek krwi przy których modyfikowano lub przerywano leczenie. W niektórych badaniach dokonywano zmiany dawek o wartość odmienną, niż przyjętą dla ELT o wartość 12,5 mg (w ChPL Revolade zalecana jest zmiana dawki o 25 mg) oraz dla ROM tj. o wartość 2 mcg/kg mc./tyg. (w ChPL Nplate zalecana jest zmiana dawki o 1 mcg/kg mc./tyg.) lub stosowano dawki powyżej zalecanej dawki maksymalnej ELT tj. 75 mg na dobę oraz ROM tj. 10 mcg/kg mc./tyg. Na podstawie powyższego można wskazać, że zasady modyfikacji dawkowania w badaniach pierwotnych dot. leczenia za pomocą ELT i ROM nie były jednolite. Należy jednak zaznaczyć, że cel leczenia tj. utrzymywanie liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ oraz zasada doboru dawki na podstawie liczby płytek krwi były stosowane w większości badań.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji o bezpieczeństwie przedstawiono dane na podstawie ChPL Revolade, gdzie wskazano, że do najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku 1 roku i starszych ($\geq 3\%$ lub więcej względem placebo) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, kaszel, gorączka, ból brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, i wodnisty wyciek z nosa.

W ramach dodatkowych informacji o bezpieczeństwie przedstawiono dane na podstawie ChPL Nplate. Wskazano tam, że najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

Opinia ekspertów klinicznych

Eksperti kliniczni uznali proponowane zmiany oceniane w niniejszym raporcie za zasadne. W opinii eksperta prof. dr hab. Jana Styczyńskiego zmiany w schemacie dawkowania leków w programie (lp. zmiany: 4. i 5.) „przyczynią się do większej skuteczności leczenia”. W ramach pytania precyzującego dotyczącego, czy omawiana zmiana zmniejszy lub zwiększy łączną ilość substancji czynnej przyjmowanej przez pacjenta, ekspert wskazał, iż „każdy kierunek zmian jest możliwy w kwestii zużycia leków”.

Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Ze względu na brak odnalezienia wiarygodnych danych na temat zużycia leków, które byłyby obserwowane w przypadku wprowadzenia omawianych w niniejszym raporcie zmian oraz opinii eksperta wskazującego na niepewność kierunku zmian zużycia leków, odstąpiono od wykonania analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Poniżej zaprezentowano tabelę podsumowującą zasadność ocenianych zmian w PL B.98 dot. modyfikacji dawkowania względem ChPL, opinii ekspertów oraz rekomendacji klinicznych. Zgodności względem zmian zaznaczono kolorem zielonym, uwagi do zapisów kolorem żółtym, a brak zgodności kolorem czerwonym.

Tabela 18. Skrócowa tabela podsumowująca zasadność ocenianych zmian w PL B.98 dot. modyfikacji dawkowania względem ChPL, opinii ekspertów oraz rekomendacji klinicznych

Lp	Aktualna treść programu	Proponowana treść programu	Zapis ChPL	Opinia ekspertów	Rekomendacje kliniczne
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie					
4	Brak zapisu.	Przy wzroście liczby płytek krwi powyżej 250x10⁹/l, konieczne jest odstawienie leku lub modyfikacja jego dawki.	Zgodnie z ChPL Revolade przy wzroście liczby płytek krwi powyżej 250x10 ⁹ /l należy przerwać leczenie, nie należy modyfikować dawki.	Eksperti uznali proponowaną zmianę za zasadną.	Autorzy wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/G POH/ DGTI 2018 wyszczególnili, że w ramach terapii ROM lub ELT liczba płytek krwi nie powinna przekroczyć 250x10 ⁹ /l.
5	1. Dawkowanie eltrombopagu: 3) dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta – zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.	1. Dawkowanie eltrombopagu: 3) dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta. Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.	Proponowana zmiana umożliwia modyfikowanie dawek leków w zakresie odmiennym niż określone w ChPL Revolade.	Eksperti uznali proponowaną zmianę za zasadną.	W wytycznych przedstawiono informacje na temat dawkowania zgodne z ChPL Revolade.
6	2. Dawkowanie romiplostymu 3) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta oraz zmiany masy ciała – zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalające utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.	2. Dawkowanie romiplostymu 3) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta oraz zmiany masy ciała do maksymalnie 10 μg/kg mc./dawkę. Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalające utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.	Proponowana zmiana umożliwia modyfikowanie dawek leków w zakresie odmiennym niż określone w ChPL Nplate.	Eksperti uznali proponowaną zmianę za zasadną.	W wytycznych przedstawiono informacje na temat dawkowania zgodne z ChPL Nplate, z wyjątkiem pacjentów, u których występuje krwawienie, gdzie stosuje się wyższą dawkę początkową.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ahmed 2021** Ahmed HAW, Masoud AT, Han J, Adel Sofy A, Saeed Ahmed A, Abdesattart AT, Drokow EK, Sun K. Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211005555. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8060759/pdf/10.1177_10760296211005555.pdf [dostęp: 22.10.2021 r.]
- Birocchi 2021** Birocchi S., Podda G.M., Manzoni M., Casazza G., Cattaneo M. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets* Feb 17;32(2):216-226. Published 2020 April 12.
- Bussel 2011** Bussel J. B., Buchanan G. R., Nugent D. J. i in., A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia, *Blood* 2011, 118 (1): 28-36 <https://ashpublications.org/blood/article/118/1/28/28407/A-randomized-double-blind-study-of-romiplostim-to> [dostęp: 12.10.2021 r.]
- Bussel 2015** Bussel J., de Miguel G., Despotovic J. i in., Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study, *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352302615001143?via%3Dihub> [dostęp: 12.10.21 r.]
- Bussel 2015a** Bussel J., Hsieh L., Buchanan G. i in., Long-Term Use of the Thrombopoietin-Mimetic Romiplostim in Children With Severe Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP), *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 208–213
- Elalfy 2011** Elalfy M.S., Abdelmaksoud A.A., Eltonbary, K.Y., Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study, *Ann Hematol.* 2011, 90: 1341
- Giordano 2020** Giordano P, Lassandro G, Barone A, et al. Use of Eltrombopag in Children With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): A Real Life Retrospective Multicenter Experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Med (Lausanne).* 2020;7:66. Published 2020 Feb 28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059456/pdf/fmed-07-00066.pdf> [dostęp: 22.10.2021 r.]
- Grainger 2014** Grainger J. D., Routledge D. J. M., Kruse A., i in., Thrombopoietin receptor agonists in paediatric ITP patients: Long term follow up data in 34 patients. *Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014.* San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 124 (21) (no pagination)
- Grainger 2015** Grainger J., Locatelli F., Chotsampancharoen T. i in., Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial, *Lancet Haematol* 2015; 1-10 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615611072?via%3Dihub> [dostęp:12.10.2021 r.]
- Keefe 2015** Keefe PJ, Morrissey MC, McGuinn CE, Bussel JB. Randomized double-blind study of increasing doses of eltrombopag in patients with chronic ITP. *Blood* 2015; 126:23 (1057).
- Keefe 2017** Keefe P, Rocha A, Bussel J. Safety and efficacy of eltrombopag (EPAG) at doses up to 150 mg/day in children with chronic immune thrombocytopenia (cITP) who did not achieve target platelet counts (PLTS) with 75 mg/day dose. *pediatric blood & cancer*, 2017, 64, S10- | added to CENTRAL: 30 September 2017 | 2017 Issue 9
- Klaassen 2012** Klaassen R.J., Mathias S.D., Buchanan G. i in., Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP), *Pediatr Blood Cancer* 2012., 58(3): 395-398
- Massaro 2021** Massaro J., Chen Y., Ke Z. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic purpura: meta-analysis. *Platelets*, 2019; 30 (7). <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2019.1572873?scroll=top&needAccess=true>
- Neunert 2016** Neunert C., Despotovic J., Haley K. i in., Pediatric ITP Consortium of North America (ICON). Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP. Consortium of North America ICON2 Study, *Pediatric Blood & Cancer*, 2016, 63 (8): 1407-1413
- Ramaswamy 2014** Ramaswamy K., Hsieh L., Leven E., Thompson M.V, i in., Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children, *Journal of Pediatrics* 2014, 165 (3): 600-605, e4
- Tarantino 2016** Tarantino M., Bussel J., Blanchette V.S. i in., Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study., *Lancet.* 2016 Jul 2; 388 (10039): 45-54 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616002798?via%3Dihub> [dostęp: 12.10.2021 r.]
- Tarantino 2019** Tarantino M.D., Bussel J.B., et al. Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*, 2019 Nov;104(11):2283-2291 <https://haematologica.org/article/view/9131> [dostęp: 25.10.2021 r.]
- Tumaini 2019** Tumaini Massaro J, Chen Y, Ke Z. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic purpura: meta-analysis. *Platelets.* 2019;30(7):828-835.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASH 2011** Neunert C., Lim W., Crowther M. i in., The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, *Blood*, 21 April 2011, Volume 117, number 16, 4190-207

ASH 2019	Neunert C, Terrell DR, Arnold DM. i in., American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252.
DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018	Matzdorff A., Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI, Oncol Res Treat 2018;41(suppl 5):1–30
ICR 2010	Provan D., Stasi R., Newland A., International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia., Blood 115, no. 2 (2010): 168-186
ICR 2019	Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B. i in., Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3 (22): 3780–3817.

Pozostałe publikacje

ChPL Nplate	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate. Ostatnia aktualizacja 03.02.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.10.2021 r.]
ChPL Revolade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade. Ostatnia aktualizacja 14.09.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.10.2021 r.]
Dusza 2018	Dusza A., Matysiak M., Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci. Nowa Pediatria 2018; 22(4): 122-129. http://www.nowapediatria.pl/wp-content/uploads/2019/04/np_2018_122-129.pdf [dostęp: 01.10.2021 r.]
HPI Nplate	Highlights of prescribing information. Ulotka Nplate opublikowana przez FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125268s168lbl.pdf [dostęp: 22.10.2021 r.]
HPI Promacta	Highlights of prescribing information. Ulotka Promacta/ Promacta Kit https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022291s031lbl.pdf [dostęp: 22.10.2021 r.]
Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
OT.4331.22.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.22.2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/097/AWA/097_AWA_OT_4331.22.2019_NPLATE_dzieci_BIP_korekta_zakreslen.pdf [dostęp: 11.10.2021 r.] AKL Wnioskodawcy: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/097/AW/097_AW_2_OT.4331.22.2019_Nplate_dzieci.pdf [dostęp: 27.10.2021 r.]
OT.4351.40.2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.40.2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/223/AWA/223_AWA.OT.4351.40.2016_Revolade_2017.02.24.pdf [dostęp: 11.10.2021 r.] AKL Wnioskodawcy: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/223/AW/223_AW_2_OT.4351.40.2016_REVOLADE_17.02.22.pdf [dostęp: 27.10.2021 r.]
Revolade: EPAR – Public Assessment Report	Revolade: EPAR – Public Assessment Report; pierwsza publikacja: 29.04.2010 r.; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.10.2021 r.]
Sotel 2018	Sotel J., Drabko K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci – analiza wyników leczenia w jednym ośrodku. Pediatria Polska 2018; 93(1): 30-34. https://www.termedia.pl/Pierwotna-maloplytkowosc-immunologiczna-u-dzieci-analiza-wynikow-leczenia-w-jednym-osrodku.127.32424.1.0.html [dostęp: 30.09.2021]
Szczeklika 2021	Gajewski P. i in. Interna Szczeklika 2021 ISBN: 978-83-7430-653-9.

11. Załączniki

11.1. Załącznik nr 1

Tabela 19. Projekt programu lekowego B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 1-18 lat; rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy), pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) – eltrombopag; niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do leczenia agonistą receptora trombopoetyny (rTPO) mogą być włączani pacjenci, którzy uzyskali niedostateczną odpowiedź lub wykazują nietolerancję na inny preparat z grupy agonistów rTPO, oraz spełniają kryteria kwalifikacji.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletniości mogą być leczeni w programie lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego - pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>W programie lekowym dopuszcza się leczenie skojarzone z innymi lekami używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p> <p>Przy wzroście liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, konieczne jest odstawienie leku lub modyfikacja jego dawki.</p> <p>1. Dawkowanie eltrombopagu</p> <ol style="list-style-type: none"> zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: <ul style="list-style-type: none"> – 50 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 6-17 lat, – 25 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz dla pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego; maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg; dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta. <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.</p>	<p>2. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek; parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina); badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do eltrombopagu; biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z oceną prawidłowości obrazu i morfologii megakariocytów; test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – jeśli dotyczy. <p>3. Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie braku odpowiedzi: <ol style="list-style-type: none"> wykonywane co 1 tydzień (dla wszystkich): <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek, wykonywane co 2 tygodnie (dotyczy leczenia eltrombopagiem): <ul style="list-style-type: none"> – parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina); badania przeprowadzane od 4 tygodnia leczenia u odpowiadających pacjentów: <ol style="list-style-type: none"> wykonywane co 1 miesiąc:

<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) nadwrażliwość na:</p> <p>a) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą – dotyczy leczenia eltrombopagiem</p> <p>b) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>Escherichia coli</i> – dotyczy leczenia romiplostymem;</p> <p>2) zaburzenia czynności wątroby:</p> <p>– wynik w skali Child-Pugh ≥ 5 – dotyczy leczenia eltrombopagiem, – wynik w skali Child-Pugh ≥ 7 – dotyczy leczenia romiplostymem;</p> <p>3) wyłącznie w przypadku leczenia eltrombopagiem:</p> <p>- istotne zwiększenie się aktywności ALAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:</p> <p>a) będzie narastać, albo</p> <p>b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, albo</p> <p>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośrednio, albo</p> <p>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby,</p> <p>4) ciąża;</p> <p>5) karmienie piersią;</p> <p>6) brak odpowiedzi na leczenie:</p> <p>– eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary)</p> <p>lub</p> <p>– romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.</p>	<p>2. Dawkowanie romiplostymu</p> <p>1) romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne;</p> <p>2) początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia;</p> <p>3) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta oraz zmiany masy ciała do maksymalnie 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dawkę.</p> <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalające utrzymać liczbę płytek ≥ 50 tys/μl.</p>	<p>– morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek,</p> <p>b) wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>– parametry czynności wątroby (ALAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina);</p> <p>3) badanie przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości w morfologii krwi:</p> <p>a) biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie;</p> <p>4) badanie okulistyczne co 6 miesięcy – dotyczy leczenia eltrombopagiem;</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

11.2. Załącznik nr 2

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data wyszukiwania: 19.10.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
eltrombopag		
#1	"autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenic purpuras" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune thrombocytopaenia" OR "autoimmune thrombocytopenias" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune thrombocytopenic purpuras" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombocytopenias" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic thrombocytopenic purpuras" OR "Thrombocytopenic Purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopaenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof's disease" OR "werlhofs disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness"	26 630
#2	eltrombopag OR revolade OR SB-497 115 OR Promacta	990
#3	"eltrombopag" [Supplementary Concept]	591
#4	#2 OR #3	990
#5	#1 AND #4	569
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1 581 556
#7	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psycit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	696 820
#8	#5 AND #6	157
#9	#5 AND #7	44
#10	#8 OR #9	170
#11	#10 Filters: from 2016/04/25	75
romiplostym		
#1	"autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenic purpuras" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune thrombocytopaenia" OR "autoimmune thrombocytopenias" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune thrombocytopenic purpuras" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombocytopenias" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic thrombocytopenic purpuras" OR "Thrombocytopenic Purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopaenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof's disease" OR "werlhofs disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness"	26 619
#2	"amg 531" OR amg531 OR nplate OR romiplostim OR remiplostim^^	709
#3	"romiplostim" [Supplementary Concept]	476

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	("amg 531" OR amg531 OR nplate OR romiplostim OR remiplostim^^) OR ("romiplostim" [Supplementary Concept])	709
#5	#1 AND #4	519
#6	"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])	1 581 556
#7	(systematic*[tiab] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab] OR review[tiab] OR reviewed[tiab] OR reviews[tiab])) OR (comprehensive*[TIAB] AND (bibliographic*[TIAB] OR literature[tiab])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment (Summary)"[journal] OR "Evidence report/technology assessment"[journal] OR "integrative literature review"[tiab] OR "integrative research review"[tiab] OR "integrative review"[tiab] OR "research synthesis"[tiab] OR "research integration"[tiab] OR cinahl[tiab] OR embase[tiab] OR medline[tiab] OR psyclit[tiab] OR (psycinfo[tiab] NOT "psycinfo database"[tiab]) OR pubmed[tiab] OR scopus[tiab] OR "web of science"[tiab] OR "data synthesis"[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR meta-analyz*[tiab] OR meta-analyt*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR metaanalyz*[tiab] OR metaanalyt*[tiab] OR "meta-analysis as topic"[MeSH:noexp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR ((review[tiab] AND (rationale[tiab] OR evidence[tiab])) AND review[pt])	696 820
#8	#5 AND #6	153
#9	#5 AND #7	46
#10	#8 OR #9	169
#11	#10 Filters: from 2018/10/16	33

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – 19.10.2019 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
eltrombopag		
#1	("autoimmune thrombocytopenic purpura" or "autoimmune thrombocytopenic purpuras" or "autoimmune thrombocytopenia" or "autoimmune thrombocytopaenia" or "autoimmune thrombocytopenias" or "autoimmune platelet deficiency" or "autoimmune thrombocyte deficiency" or "autoimmune thrombopenia" or "immune thrombocytopenic purpura" or "immune thrombocytopenic purpuras" or "immune platelet deficiency" or "immune thrombocyte deficiency" or "immune thrombocytopenia" or "immune thrombocytopenias" or "immune thrombopenia" or "idiopathic thrombocytopenic purpura" or "idiopathic thrombocytopenic purpuras" or "Thrombocytopenic Purpura" or "idiopathic platelet deficiency" or "idiopathic thrombocyte deficiency" or "idiopathic thrombopenia" or "idiopathic thrombocytopenia" or "idiopathic thrombocytopaenia" or ITP or "werlhof disease" or "werlhof's disease" or "werlhofs disease" or "werlhof morbus" or "werlhof disorder" or "werlhof illness" or "werlhof sickness").ab,kw,ot,ti.	27 163
#2	(eltrombopag or revolade or SB-497 115 or Promacta).ab,kw,ti	1 919
#3	exp eltrombopag	2 834
#4	#2 OR #3	2 925
#5	#1 AND #4	1 520
#6	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (b bliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)),ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	702 081
#7	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*)	1 399 584

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	
#8	#5 AND #6	76
#9	#5 AND #7	368
#10	#8 OR #9	388
#11	limit #10 to yr="2016 -Current"	194
romiplostym		
#1	("autoimmune thrombocytopenic purpura" or "autoimmune thrombocytopenic purpuras" or "autoimmune thrombocytopenia" or "autoimmune thrombocytopaenia" or "autoimmune thrombocytopenias" or "autoimmune platelet deficiency" or "autoimmune thrombocyte deficiency" or "autoimmune thrombopenia" or "immune thrombocytopenic purpura" or "immune thrombocytopenic purpuras" or "immune platelet deficiency" or "immune thrombocyte deficiency" or "immune thrombocytopenia" or "immune thrombocytopenias" or "immune thrombopenia" or "idiopathic thrombocytopenic purpura" or "idiopathic thrombocytopenic purpuras" or "Thrombocytopenic Purpura" or "idiopathic platelet deficiency" or "idiopathic thrombocyte deficiency" or "idiopathic thrombopenia" or "idiopathic thrombocytopenia" or "idiopathic thrombocytopaenia" or ITP or "werlhof disease" or "werlhof's disease" or "werlhofs disease" or "werlhof morbus" or "werlhof disorder" or "werlhof illness" or "werlhof sickness").ab,kw,ot,ti.	27 163
#2	(amg 531 or "amg 531" or nplate or romiplostim).ab,kw,ot,ti.	1 477
#3	exp romiplostim/	2 119
#4	#2 OR #3	2 225
#5	#1 AND #4	1 446
#6	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (b bliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	702 081
#7	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	1 399 584
#8	#5 AND #6	84
#9	#5 AND #7	340
#10	#8 OR #9	364
#11	limit #10 to yr="2018 -Current"	103

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 19.10.2019 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
eltrombopag		
#1	"autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenic purpuras" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune thrombocytopaenia" OR "autoimmune thrombocytopenias" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune thrombocytopenic purpuras" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombocytopenias" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic thrombocytopenic purpuras" OR "Thrombocytopenic Purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenia" OR "idiopathic thrombocytopaenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof's disease" OR "werlhofs disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness"	1 428
#2	eltrombopag OR revolade OR SB-497 115 OR Promacta	312
#3	#1 AND #2	179
#4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present, in Trials	113
#5	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present, in Cochrane Reviews	5
romiplostym		
#1	"autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenic purpuras" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune thrombocytopaenia" OR "autoimmune thrombocytopenias" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune thrombocytopenic purpuras" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombocytopenias" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic thrombocytopenic purpuras" OR "Thrombocytopenic Purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenia" OR "idiopathic thrombocytopaenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof's disease" OR "werlhofs disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness"	1 428
#2	"amg 531" OR amg531 OR nplate OR romiplostim OR remiplostim	216
#3	#1 AND #2	129
#4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present, in Trials	40
#5	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present, in Cochrane Reviews	0