



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Rromiplostym stosowany 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.4221.53.2021

Data ukończenia: 26.01.2022 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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APTT</b>	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
<b>ASH</b>	American Society of Hematology
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>EC</b>	Komisja Europejska (ang. European Commission)
<b>ELT</b>	eltrombopag
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HPI</b>	Highlights of prescribing information
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>INR</b>	czas protrombinowy
<b>ITP</b>	małopłytkowość immunologiczna (ang. Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)
<b>IVIG</b>	dożylny preparaty immunoglobulin
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ROM</b>	romiplostym
<b>Technologia</b>	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.)
<b>TPO-RA</b>	Agoniści receptora trombopoetyny (ang. Thrombopoietin receptor agonists)
<b>Ustawa o refundacji</b>	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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	10
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	11
4.3. Ocena proponowanych zmian względem zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>16</b>
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>19</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	19
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	19
7.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	21
7.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	21
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>22</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	22
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	22
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>32</b>
11.1. Załącznik nr 1 .....	32
11.2. Załącznik nr 2 .....	34

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

02.12.2021  
PLR.4504.35.2021.4.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności zmian w treści programu lekowego:

- B.98 – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)

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:

- romiplostym.

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne romiplostym, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 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. 35n 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 zlecił przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności wprowadzenia zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego B.98 – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3), zaznaczonej na żółto w załączniku do niniejszego pisma, tj. dotyczącej zastosowania substancji czynnej romiplostym w zakresie wskazania: - rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP). Jednocześnie, 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. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.35.2021.4.PR (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej romiplostym stosowanej w ramach programu lekowego w zakresie wskazania „rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)”.

Agencja pismem znak OT.4221.53.2021.KP.3 z dnia 13.12.2021 r. złożyła prośbę o przedłużenie terminu realizacji zlecenia. Pismem znak PLR.4504.35.2021.5.JW z dnia 20 grudnia 2021 r. Minister Zdrowia przychylił się do prośby Agencji, przedłużając termin realizacji zlecenia do 31.01.2022 r.

Agencja pismem znak OT.4221.53.2021.KP.2 z dnia 14.12.2021 r. złożyła propozycję korekty treści brzmienia proponowanego programu lekowego, dotyczącego kryterium kwalifikacji do programu. Pismem znak PLR.4504.35.2021.5.JW z dnia 20 grudnia 2021 r. Minister Zdrowia przychylił się do uwagi Agencji i przekazał zaktualizowaną treść przedmiotowego programu lekowego B.98.

### 2.1. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Agencja uprzednio wykonała 2 opracowania (OT.4220.11.2021, OT.4221.47.2021) dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian do przedmiotowego programu lekowego w ramach zlecenia MZ nadesłanego pismem znak PLR.4504.35.2021.PR dnia 21.09.2021 r. Zmiany te dotyczyły wyróżnienia przy kryteriach:

- kwalifikacji do leczenia przetrwałej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz możliwości stosowania w jej przypadku eltrombopagu
- zmiany w brzmieniu zapisu o schemacie dawkowania substancji stosowanych w PL
- w zakresie wykonywanych badań diagnostycznych w ramach monitoringu skuteczności leczenia.

Niniejsze zlecenie dotyczy dodania zapisu o możliwości stosowania romiplostymu w przetrwałej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (od 6 do 12 miesięcy od momentu rozpoznania choroby). Romiplostym nie posiada zarejestrowanego wskazania dla tej populacji, zatem jest to zlecenie *off-label*.

## 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.<sup>1</sup>

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 przeciwplatek (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 trombopoetyny w szpiku kostnym wskutek uszkodzenia megakariocytów przez przeciwciała przeciwplatekowe, 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 przeciwplatek. Obserwowane są również zaburzenia w komórkach prezentujących antygen oraz zmiana profilu cytokinowego limfocytów T.

Źródło: Dusza 2018

<sup>1</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=784](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=784) [dostęp: 22.12.2021 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 1. 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 raportem OT.4221.47.2021 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 romiplostymem w ramach programu lekowego B.98 została określona dla lat 2018- pierwsze półrocze 2021. Uzyskane dane przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

**Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 – dane NFZ**

Liczba pacjentów - parametr	2018	2019	2020	I połowa 2021
Łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98	40	61	93	101
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 za pomocą eltrombopagu	40	61	88	82
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 za pomocą romiplostymu	0	0	9	19
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.98 za pomocą eltrombopagu oraz romiplostymu (nie jednocześnie)	0	0	5	-

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, 2020 i 2021 roku następował wzrost, liczby pacjentów leczonych w ramach programu o odpowiednio 21, 32 i 8 pacjentów (wyłącznie w pierwszej połowie roku 2021 r.) pacjentów w stosunku do roku poprzedniego.

Łącznie w 2020 roku 93 pacjentów było leczonych w programie lekowym B.98. Od września 2020 roku nastąpiła możliwość leczenia pacjentów w programie za pomocą substancji czynnej romiplostym (ROM). 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.

Do końca pierwszej połowy 2021 roku stwierdzono łącznie 101 chorych leczonych w ramach programu lekowego B.98. Romiplostymem leczonych było 19 ze 101 (19%) pacjentów, co jest zauważalnym wzrostem względem roku 2020. Obserwowany jest stały wzrost liczebności chorych w programie lekowym. Z czasem funkcjonowania Programu Lekowego, liczba ta z dużym prawdopodobieństwem będzie rosła. Dane dotyczące romiplostymu pochodzą jedynie z 10-ciu pierwszych miesięcy refundacji tej substancji czynnej – dane są zatem niedojrzałe. Nie jest możliwe oszacowanie na jakim poziomie udział stosowanych substancji osiągnie równowagę.

#### Opinie ekspertów

Zgodnie z nadesłanymi do Agencji opiniami ekspertów klinicznych, romiplostymem leczonych jest 10 pacjentów lub 10% ze wszystkich pacjentów leczonych w ramach PL B.98. Uzyskane informacje pokrywają się z danymi uzyskanymi od NFZ. Jednocześnie eksperci wskazują, że liczba pacjentów leczonych romiplostymem po wprowadzeniu omawianej zmiany nie zmieni się.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 3. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego Nplate

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	B02BX04; Leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne
<b>Substancja czynna</b>	romiplostym
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Dawkowanie</b>	<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"> <li>• U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi.</li> <li>• U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała.</li> </ul> <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 &lt; 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 10<sup>9</sup>/l. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/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"> <li>• liczba płytek krwi &lt;50 x10<sup>9</sup>/l: Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.</li> <li>• liczba płytek krwi &gt;150 x10<sup>9</sup>/l w ciągu dwóch kolejnych tygodni: Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.</li> <li>• liczba płytek krwi &gt;250 x10<sup>9</sup>/l: Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości &lt; 150 x 10<sup>9</sup>/l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc.</li> </ul> <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 10<sup>9</sup>/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 10<sup>9</sup>/l) lub przerywa leczenie (400 x 10<sup>9</sup>/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.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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

## 4.2. Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne ICR19 wskazują, że liczne badania pediatryczne przemawiają za stosowaniem agonistów receptorów trombopoetyny (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).

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. W ramach pozostałych opcji leczenia należy rozważyć m.in. rytuksymab, splenektomię oraz inne leki immunosupresyjne.

Warto zauważyć, że komparatorem dla ROM, uwzględnionym w analizach na potrzeby wniosku 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)” opisaną w AWA nr OT.4331.22.2019 był eltrombopag – TPO-RA refundowany na dzień złożenia wniosku. Leczenie przed wprowadzeniem do refundacji eltrombopagu polegało na leczeniu ratunkowym (glikokortykosteroidy i/lub immunoglobuliny, często połączone z przetoczeniem płytek krwi w sytuacji wystąpienia krwawień) oraz leczeniu o charakterze immunosupresyjnym (mykofenolan mofetylu, cyklosporyny).

W kontekście omawianego problemu decyzyjnego, uwzględniając sytuację refundacyjną w Polsce, komparatorem dla romiplostymu jest eltrombopag.

## 4.3. Ocena proponowanych zmian względem zapisów z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Zapis ChPL Nplate przedstawia wskazanie do stosowania romiplostymu w populacji pediatrycznej (powyżej pierwszego roku życia) jedynie dla przewlekłej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W związku z powyższym, proponowana zmiana zapisu obowiązującego programu lekowego umieszcza romiplostym w wykazie substancji refundowanych we wskazaniu pozarejestacyjnym.

Wskazanie dla populacji pediatrycznej zostało zaimplementowane do ChPL Nplate w 30 stycznia 2018 roku.

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 4. Porównanie produktów zawierających romiplostym dostępnych w EU i USA

Szczegółowe dane kliniczne	ChPL Nplate (EMA)	HPI (ang. Highlights of prescribing information) Nplate (FDA)
<b>Wskazanie</b>	Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia z <b>przewlekłą</b> 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 <b>z ITP od co najmniej 6 miesięcy</b> , u których odpowiedź na kortykosteroidy, immunoglobuliny lub po splenektomii była niewystarczająca.
<b>Dawkowanie</b>	<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.</p> <p>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 <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> 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 <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>, 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 <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia; nie przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 10 mcg/kg.</p> <p>W pediatrycznym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, mediana najczęstszej dawki produktu Nplate przyjmowanej przez pacjentów w ciągu tygodni 17 do 24 wynosił 5,5 mcg/kg.</p>
<b>Zasady dostosowywania dawki</b>	<p>Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> – Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.</li> <li>Liczba płytek krwi <math>&gt; 150 \times 10^9/l</math> w ciągu dwóch kolejnych tygodni – Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.</li> <li>Liczba płytek krwi <math>&gt; 250 \times 10^9/l</math> – nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu.</li> </ul> <p>Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości <math>&lt; 150 \times 10^9/l</math>, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/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 <math>50 \times 10^9/l</math>. W takich przypadkach, o ile jest</p>	<p>Dostosować dawkę w następujący sposób dla pacjentów pediatrycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli liczba płytek krwi jest <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, zwiększ dawkę o 1 µg/kg.</li> <li>Jeśli liczba płytek krwi wynosi <math>&gt; 200 \times 10^9/l</math> i <math>\leq 400 \times 10^9/l</math> przez 2 kolejne tygodnie, należy zmniejszyć dawkę o 1 µg/kg.</li> <li>Jeśli liczba płytek krwi jest <math>&gt; 400 \times 10^9/l</math>, należy przerwać podawanie leku. Kontynuuj cotygodniową ocenę liczby płytek krwi. Gdy liczba płytek krwi spadnie do <math>&lt; 200 \times 10^9/l</math>, wznowić Nplate w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg</li> </ul>

Szczegółowe dane kliniczne	ChPL Nplate (EMA)	HPI (ang. Highlights of prescribing information) Nplate (FDA)
	<p>to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę (<math>200 \times 10^9/l</math>) lub przerywa leczenie (<math>400 \times 10^9/l</math>) według oceny lekarza.</p> <p>Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn.</p>	

Pomiędzy wersją europejską a amerykańską występuje różnica w limitach liczby płytek krwi, przy których należy dostosować dawkę. W pierwszym opublikowanym ChPL Nplate<sup>2</sup>, zasady dostosowywania dawki były tożsame z obecnie obowiązującymi zasadami przedstawionymi w ulotce produktu amerykańskiego. Jednak, w aktualnym ChPL (ostatnia aktualizacja: 06.12.2021 r.), 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 Komisji Europejskiej z 26.11.2010 r., na podstawie opinii CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) 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. 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  $1 \mu g/kg$ .

<sup>2</sup> Pierwsza ChPL Nplate: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009020453631/anx\\_53631\\_pl.pdf](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, dot. zmian w Programie Lekowym B.98, wystąpiono o opinie do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano opinie od trzech ekspertów. W poniższych tabelach zestawiono informacje odnoszące się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.98 w zakresie wprowadzenia możliwości leczenia za pomocą romiplostymu przetrwałej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. 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 5. Opinie ekspertów odnoszące się do zasadności wprowadzenia wnioskowanych zmian w programie lekowym B.98.**

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	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwier Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Zasadność zmian – program ogółem</b>		
<p>Proponowana zmiana jest uzasadniona</p>	<p>Dodanie do programu romiplostymu uważam za zasadne i w pełni uzasadnione. Przemawiają za tym rekomendacje ICR opublikowane w 2019 r. oraz badania w których dowiedziono bezpieczeństwa i skuteczności zarówno eltrombopagu jak i romiplostymu tak w przetrwałej jak i przewlekłej postaci ITP. Tym samym zarówno zmiana nazwy programu jak i dodanie do niego romiplostymu jest zasadne i z korzyścią dla pacjentów oraz płatnika, gdyż ogranicza koszty nieskutecznego leczenia innymi lekami. Leczenie romiplostymem przetrwałej postaci ITP u dzieci jest zarówno skuteczne jak i bezpieczne.</p>	<p>Uważam, że proponowana zmiana w programie jest zasadna.</p> <p>Dodanie do programu romiplostymu w punkcie 3) w odniesieniu do przetrwałej ITP jest słuszne i w pełni uzasadnione. Jest to zgodne z rekomendacjami ICR z 2019 r oraz z danymi z ostatnich publikacji, przedstawiających bezpieczeństwo i skuteczność eltrombopagu i romiplostymu (TPO-RA) zarówno w przetrwałej, jak i przewlekłej postaci ITP. W związku z tym zarówno zmiana nazwy programu, jak i dodanie do niego romiplostymu jest słuszne i korzystne dla pacjentów oraz płatnika, gdyż ogranicza koszty nieskutecznego leczenia innymi lekami. Leczenie romiplostymem przetrwałej postaci ITP u dzieci jest zarówno skuteczne i bezpieczne.</p> <p>W przypadku braku lub utraty odpowiedzi na jeden z TPO-RA powinno zmienić się leczenie na drugi lek. W obecnym programie lekowym jest to możliwe tylko dla dzieci z przewlekłą ITP. Brak takiej możliwości w przypadku przetrwałej ITP może pozbawić chorych nie reagujących na terapię eltrombopagiem dostępu do skutecznego i zalecanego leczenia romiplostymem oraz wymusi zwiększone zużycie immunoglobulin lub innych leków do czasu upływu 12 miesięcy od diagnozy.</p> <p>Za stosowaniem romiplostymu u dzieci z przetrwałą ITP przemawiają wyniki 5 badań, w których włączono pacjentów z chorobą trwającą co najmniej 6 miesięcy. W łącznej analizie wyników uzyskanych przez tych pacjentów wykazano, że zadowalający wzrost płytek wystąpił u 88,4% pacjentów.</p>
<b>Obciążenia budżetu płatnika publicznego</b>		
<p>Liczba pacjentów stosujących: aktualnie: około 10 po wprowadzeniu zmian: około 10 Krótkie uzasadnienie: aktualne dane ze stosowania programu B.98 wskazują na taką liczebność grupy</p>	<p>Liczba pacjentów stosujących: aktualnie: stosunkowo rzadko – ok. 10% chorych po wprowadzeniu zmian: podobnie 1-15% chorych Krótkie uzasadnienie: Obecnie romiplostym nie jest stosowany tak często jak eltrombopag, nie sądzę by uległo to dużej zmianie</p>	<p>Liczba pacjentów stosujących: aktualnie: rzadko – ok 10% po wprowadzeniu zmian: podobnie – 1-15% chorych Krótkie uzasadnienie: Obecnie romiplostym nie jest stosowany tak często jak eltrombopag, nie sądzę by uległo to dużej zmianie</p>

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	prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwier Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Czy dodanie do kryterium kwalifikacji programu lekowego zapisu, umożliwiającego włączenie do leczenia romiplostymem pacjentów z przetrwałą (trwającą powyżej 6 miesięcy) pierwotną małopłytkowością immunologiczną, przyczyni się do wzrostu liczby pacjentów leczonych w programie lekowym? Jeśli tak, to w jakim stopniu i o ile?</b>		
Będzie to jednorazowy (rozłożony na kilka miesięcy) wzrost liczby pacjentów o około 10. Natomiast w następnych latach liczba pacjentów powróci do stanu określonego we wskazaniu: rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy). Wynika to z faktu, że liczba pacjentów kwalifikujących się do tego leczenia w fazie przetrwałej trwającej powyżej 6 miesięcy jest praktycznie taka sama jak w fazie przewlekłej trwającej powyżej 12 miesięcy.	Wcześniejsze włączenie do leczenia romiplostymu nie powinno zwiększyć w istotny sposób liczby chorych leczonych w programie, gdyż z reguły włączany jest on przy braku spodziewanych efektów po leczeniu eltrombopagiem, co nie jest częste lub w przypadku niestosowania się pacjenta do programu terapii. Jest to jednak zmiana jednego leku na drugi, a nie dodanie kolejnego leku, czyli generowania dodatkowych kosztów.	Wcześniejsze włączenie do leczenia romiplostymu nie powinno zwiększyć w istotny sposób liczby chorych leczonych w programie, gdyż z reguły lek ten jest stosowany, gdy brak jest spodziewanych efektów po leczeniu eltrombopagiem lub w przypadku niestosowania się pacjenta do zaleceń programu terapii. Są to rzadkie sytuacje. Ponadto zmiana dotyczy jednego leku na drugi, a nie dodanie kolejnego leku, więc nie powinno być generowania dodatkowych kosztów.
<b>Czy po wprowadzeniu ww. zmian do programu lekowego stosunek pacjentów rozpoczynających leczenie eltrombopagiem i romiplostymem ulegnie zmianie?</b>		
Stosunek pacjentów rozpoczynających leczenie eltrombopagiem i romiplostymem w praktyce nie ulegnie zmianie, gdyż zasady stosowania tych leków nie zmieniają się, a sekwencja stosowania leków wynika głównie z preferencji pacjentów do wyboru leków wynika głównie z preferencji pacjentów do wyboru leków doustnych.	Eltrombopag stosowany jest w formie doustnej co dla większości dzieci jest bardziej przyjazne niż iniekcje jak w przypadku romiplostymu. Na ogół zaczynamy więc leczenie cITP za pomocą eltrombopagu, a zamiana na romiplostym następuje w sytuacji braku przestrzegania zaleceń lekarskich co do warunków podawania eltrombopagu lub w przypadku braku spodziewanego efektu terapii po leczeniu eltrombopagiem. Grupa ta nie jest duża, stąd stosunek pacjentów rozpoczynających leczenie powinien pozostać w granicach zbliżonych do obecnych.	Eltrombopag stosowany jest w formie doustnej co dla większości dzieci jest bardziej przyjazne niż iniekcje jak w przypadku romiplostymu. Na ogół zaczynamy więc leczenie ITP za pomocą eltrombopagu, a zamiana na romiplostym następuje w sytuacji braku przestrzegania zaleceń lekarskich co do warunków podawania eltrombopagu lub w przypadku braku spodziewanego efektu terapii po leczeniu eltrombopagiem. Grupa ta nie jest duża, stąd stosunek pacjentów rozpoczynających leczenie powinien pozostać w granicach zbliżonych do obecnych.
<b>Inne uwagi</b>		
Nie zgłaszam	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiany nazwy programu jest jak najbardziej słuszna.</li> <li>2. Rozszerzenie możliwości zastosowania eltrombopagu i romiplostymu u dzieci z przetrwałą postacią ITP, czyli i tych u których choroba trwa powyżej 6 miesięcy jest korzystne dla pacjenta i płatnika, gdyż wcześniejsze zastosowanie skutecznych TPO-RA ogranicza czas trwania choroby, liczbę hospitalizacji i koszty związane z nieskuteczną terapią za pomocą leków dotychczas stosowanych.</li> <li>3. Stosowanie romiplostymu u dzieci z przetrwałą postacią ITP jest skuteczne i bezpieczne</li> <li>4. Dołączenie do programu romiplostymu uważam za celowe i właściwe w świetle zamieszczonego piśmiennictwa oraz własnego doświadczenia z tym lekiem.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1). Rozszerzenie możliwości zastosowania eltrombopagu i romiplostymu u dzieci z przetrwałą postacią ITP, czyli i tych u których choroba trwa powyżej 6 miesięcy jest korzystne dla pacjenta i płatnika, gdyż wcześniejsze zastosowanie skutecznych TPO-RA ogranicza czas trwania choroby, liczbę hospitalizacji i koszty związane z nieskuteczną terapią za pomocą leków dotychczas stosowanych.</li> <li>2). Stosowanie romiplostymu u dzieci z przetrwałą postacią ITP jest skuteczne i bezpieczne</li> <li>3). Dołączenie do programu romiplostymu uważam za celowe i właściwe w świetle zamieszczonego piśmiennictwa, oraz własnego doświadczenia związanego ze stosowaniem tego leku.</li> </ol>

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci, w dniu 22.12.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne raportu OT.4221.47.2021.

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 1 wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej przedstawiono również 3 wytyczne zamieszczone w raporcie OT.4221.47.2021, 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).

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 w wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018 wyróżnione zostały substancje romiplostym oraz eltrombopag u dzieci 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.

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

**Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ASH* 2011/2019 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne ASH 2011</b>            Druga linia leczenia ITP u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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);</li> <li>• 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);</li> <li>• 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);</li> <li>• 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);</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<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 <b>agonistów receptora dla trombopoetyny</b> 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><b>Wytyczne ASH 2019 (aktualizacja)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>
ICR** 2010/2019 (Świat)	<p><b>Wytyczne ICR 2010</b></p> <p>Opcje terapeutyczne dla dzieci z przetrwałą lub przewlekłą ITP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametazon 28 mg/m<sup>2</sup>/dzień.</li> <li>• Wysoka dawka metyloprednizolonu - 30 mg/kg/dzień przez 3 dni, a następnie 20 mg/kg/dzień przez 4 dni.</li> <li>• 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.</li> <li>• Rytuksymab 100 mg lub 375 mg/m<sup>2</sup>/tydz. przez 4 tyg (poziom rekomendacji B), wymagane są jednak dodatkowe badania w celu oceny długookresowego bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci.</li> <li>• Monoterapie lub terapie skojarzone: cyklosporyna A, azatiopryna, prednizon, IVIG, anty-D, barwniki a kaloidowe i danazol.</li> <li>• <b>Agoniści receptora trombopoetyny</b> – 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).</li> </ul> <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 dłużej niż 12-24 miesiące, oraz wykazujących wyraźne pogorszenie jakości życia (B).</p> <p><b>Wytyczne ICR 2019 (aktualizacja)</b></p> <p><u>Rekomendacje dla leczenia ratunkowego dzieci z ITP w każdym stanie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zaleca się leczenie skojarzone, w tym transfuzje płytek krwi, dożylnie kortykosteroidy i IVIg, z lub bez anty-D. (zalecenie stopnia C).</li> <li>2. IVIg, steroidy i IV anty-D (jeśli są dostępne) mogą być użyte, aby zapewnić najbardziej prawdopodobny i najszybszy wzrost liczby płytek krwi. Leki przeciwfibrinolityczne można podać, jeśli krwawienie utrzymuje się pomimo leczenia (zalecenie stopnia C).</li> <li>3. 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).</li> <li>4. 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).</li> </ol> <p><u>Rekomendacje dla leczenia przetrwałej i przewlekłej ITP u dzieci</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Większość dzieci można leczyć przy pomocy watch-and-wait (zalecenie klasy C).</li> <li>2. 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).</li> <li>3. 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).</li> <li>4. 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).</li> <li>5. 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).</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<b>DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)</b>	<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 20-30×10<sup>9</sup>/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- 30×10<sup>9</sup>/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>
<b>Provan 2019</b>	<p><b>Zaktualizowany międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</b></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia przetrwałej lub przewlekłej ITP u pacjentów pediatrycznych.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U większości dzieci (u których występują krwawienia do trzeciego stopnia) wystarcza obserwacja choroby (jakość dowodu: C)</li> <li>2. W przypadku wyłączenia obserwacji, ostre epizody krwawienia można zalecać za pomocą kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin (IVIg) oraz/lub IV anti-D (jakość dowodów: C)</li> <li>3. Pacjenci, u których stwierdza się częste lub nasilone krwawienia i związaną z tym obniżoną jakością życia związaną ze zdrowiem powinni zostać skierowani do hematologa doświadczonego w leczeniu ITP w populacji pediatrycznej w celu uzgodnienia dalszego leczenia (C).</li> <li>4. Wyniki wielu badań na populacjach pediatrycznych potwierdzają skuteczność TPO-RA w przetrwałej lub przewlekłej ITP w zmniejszeniu częstotliwości epizodów krwawienia, przy braku efektów ubocznych leczenia u większości badanych (A).</li> <li>5. Jeżeli nie stwierdza się odpowiedzi przy jednym TPO-RA lub następuje zatracenie odpowiedzi należy zmienić leczenie na alternatywne TPO-RA i należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w skojarzeniu z MMF lub innym immnosupresantem (C).</li> <li>6. W przypadku niepowodzenia terapii TPO-RA (szczególnie w populacji nastolatków płci żeńskiej) należy rozważyć podawanie rytuksymabu i deksametazonu (C).</li> </ol> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>A – wymagane co najmniej jedno badanie RCT dobrej jakości dotyczące danego problemu</i></p> <p><i>B – wymagana dostępność do dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, przy braku dostępu do badań randomizowanych dotyczących danego problemu</i></p> <p><i>C – wymagane dowody uzyskane od komitetu ekspertów, opinii i lub doświadczeń klinicznych. Brak wyników badań dobrej jakości dotyczących danego problemu.</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.]

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne raportu OT.4221.47.2021 w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających romiplostym w leczeniu przetrwałej formy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji pediatrycznej.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.12.2021 roku w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane poniżej.

**Populacja:** populacja pediatrycznej ze stwierdzoną przetrwałą formą (>6 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Interwencja:** romiplostym stosowane w populacji pediatrycznej ze stwierdzoną przetrwałą formą pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Komparator:**

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania

**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 odnaleziono jeden przegląd systematyczny badań spełniających kryteria włączenia i przedstawiający wyniki dotyczące omawianej populacji.

*Grainger 2021*

W przeglądzie systematycznym Grainger 2021 przedstawiono dostępne dowody naukowe dotyczące wykorzystania romiplostymu u dzieci z nowo stwierdzoną lub przetrwałą formą ITP. W jego ramach zidentyfikowano 5 badań klinicznych (Bussel 2011, Bussel 2015, Grainger 2019, Tarantino 2019 i Tarantino 2016) oraz 4 badania efektywności praktycznej (Neunert 2016, Ramaswamy 2014, Grace 2019, Suntsova 2017), które zostały w nim uwzględnione. W badaniach Tarantino 2018 oraz Tarantino 2020 (wyniki, których zostały przedstawione w niniejszym przeglądzie, opisujących te same 5 badań klinicznych) zestawiono ze sobą efekty leczenia osobno w populacji o przetrwałej i przewlekłej postaci ITP. Łącznie w ramach przeglądu uwzględniono dane dotyczące 282 pacjentów, z których 69 (25%) chorowało na przetrwałą postać pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Spośród uwzględnionych w przeglądzie systematycznym publikacji dwa badania RCT oraz 3 długookresowe badania otwarte, badały skuteczność romiplostymu u dzieci ze stwierdzoną ITP powyżej 6 miesięcy. Dane dotyczące omawianej populacji przedstawiono zbiorczo z włączonych badań klinicznych. W populacji ze stwierdzoną przetrwałą postacią ITP stwierdzono odpowiedź na leczenie na poziomie 88%. Odpowiedź na leczenie definiowano jako utrzymanie optymalnego poziomu płytek krwi ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ). Dla populacji ogólnej także stwierdzono wysoką (89%) efektywność romiplostymu. Dodatkowo podczas długookresowej obserwacji potwierdzono dobrą tolerancję na lek oraz niski udział efektów ubocznych związanych z leczeniem. Ze względu na treść zlecenia przedstawiono wyniki wyłącznie dla stosowania romiplostymu w przetrwałej postaci ITP.

**Tabela 7. Skuteczność leczenia romiplostymem w populacji pediatrycznej z przetrwałą postacią ITP [Grainger 2021].**

Punkt końcowy	Przetrwała postać ITP. (n=69)
---------------	-------------------------------

Uzyskanie optymalnego poziomu płytek krwi ( $\geq 50 \times 10^9/l$ )	88%
Mediana czasu do uzyskania optymalnego poziomu płytek krwi	5 tygodni
Utrzymująca się odpowiedź po zakończeniu leczenia	10%
Mediana czasu utrzymującej się odpowiedzi po zakończeniu leczenia	12 miesięcy
Mediana trwania leczenia	65 tygodni
Poważne działania niepożądane	17%

W ramach badań RWD i opisów przypadków autorzy przeglądu systematycznego zidentyfikowali 4 badania RWD. Jedynie w badaniach Sunstova 2017 (3 pacjentów z przetrwałą postacią ITP) oraz Ramaswamy 2014 (pięciu pacjentów z przetrwałą ITP) przedstawiono wyniki cząstkowe dla omawianej populacji – pozostałe dwa badania (Neunert 2016 oraz Grace 2019) przedstawiały wyniki zbiorcze dla populacji ogólnej. W badaniu Sunstova 2017 wykazano, że dwóch z trzech pacjentów odpowiedziało na leczenie romiplostymem. W badaniu Ramaswamy 2014 4 z 5 pacjentów odpowiedziało na leczenie, z których 3 charakteryzowało się odpowiedzią całkowitą, jeden częściową. Retrospektywne, wielośrodkowe badanie Neunert 2016 obejmowało 10-ciu pacjentów pediatrycznych z przetrwałą postacią ITP spośród 51 pacjentów otrzymujących romiplostym. Sumaryczny efekt dla wszystkich dzieci, które osiągnęły  $\geq 50 \times 10^9/l$  płytek krwi, zaraportowano na poziomie 86%. Nie stwierdzono różnicy skuteczności pomiędzy populacjami o różnych postaciach ITP. Do badania Grace 2019 zrekrutowano 9 pacjentów z przetrwałą ITP. Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej (31 pacjentów leczonych romiplostymem) – uzyskano odpowiedź na leczenie u 86% pacjentów w 6 miesiącu badania.

Autorzy przeglądu podkreślają, że pomimo braku badań randomizowanych skupiających się na leczeniu przetrwałej postaci ITP, zbiór odnalezionych dowodów naukowych potwierdza skuteczność wczesnego stosowania romiplostymu po wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub IVIg. Skuteczność stosowania romiplostymu we wczesnej oraz przetrwałej postaci ITP jest porównywalna do skuteczności stosowania w przewlekłej postaci ITP. Ponadto podejrzewa się, że efekt działania romiplostymu (stała remisja lub utrzymanie stałego poziomu płytek krwi), utrzymuje się nawet po zaprzestaniu podawania leku. Powyższy stan może występować niezależnie od możliwych w tej populacji spontanicznych remisji choroby. Zaleca się przeprowadzenie kolejnych badań celem określenia długoterminowej skuteczności romiplostymu w omawianej populacji pod względem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie pomimo zakończenia terapii.

Szczegółowe wyniki przeglądu opisane zostały w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wyniki przeglądu - opublikowane przeglądy systematyczny**

	Rodzaj badania	L. populacji	Skuteczność leczenia
<b>Zbiorcze wyniki badań klinicznych</b>	5 badań RCT /jednoramienne/ przedłużenia badań	282 stosujących romiplostym 69 (25%) ze stwierdzoną przetrwałą ITP	Populacja z przetrwałą ITP: 88% odpowiedź na leczenie ( $\geq 50 \times 10^9/l$ płytek krwi) 10% utrzymało odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach od zakończenia terapii Populacja ogólna: 89% odpowiedź na leczenie ( $\geq 50 \times 10^9/l$ płytek krwi) 7% utrzymało odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach od zakończenia terapii Wykazano ogólną dobrą tolerancję na leczenie, poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 7 (2,5%) pacjentów.
<b>Ramaswamy 2014</b>	RWD	5 pacjentów z przetrwałą ITP	4 pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie u 3 pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie
<b>Sunstova 2017</b>	opis przypadków	3 pacjentów z przetrwałą ITP0	2 pacjentów odpowiedziało na leczenie
<b>Neunert 2016</b>	RWD	51 pacjentów stosujących romiplostym 10 z przetrwałą ITP	stwierdzono 86% odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej brak wyników dla populacji z przetrwałą ITP

	Rodzaj badania	L. populacji	Skuteczność leczenia
Grace 2019	RWD	31 pacjentów stosujących romiplostym 9 z przetrwałą ITP	stwierdzoną odpowiedź na leczenie u 86% pacjentów w populacji ogólnej brak wyników dla populacji z przetrwałą ITP

### 7.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

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

**Tabela 9. 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"> <li>zakażenie górnych dróg oddechowych</li> <li>zapalenie błon śluzowych nosa***</li> </ul>
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość</li> </ul>
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>ból głowy</li> </ul>
Zaburzenia układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>ból jamy ustnej i gardła</li> </ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>ból w nadbrzuszu</li> </ul>

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.

### 7.2.2. 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 zastosowania romiplostymu w przetrwałej ITP, zarówno w porównaniu do aktywnego komparatora – eltrombopag, finansowanego w Polsce w omawianym wskazaniu, jak i placebo. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny, w którym przedstawiono, m. in. dane dla populacji z przetrwałą postacią ITP. Wyniki skuteczności dla romiplostymu pochodziły z przedstawiono zbiorczo przedłużeń badań randomizowanych oraz badania jednoramiennego. Porównano jedynie skuteczność stosowania cząsteczki w przetrwałej z przewlekłą ITP.

## 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 10. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
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
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

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, koszty leczenia i podania eltrombopagiem oraz romiplostymem w latach 2018- pierwsza połowa 2021 roku.

Tabela 11. Dane NFZ dotyczące wartości sprawozdanych oraz rozliczanych w PL B.98

Zapytanie	2018			2019			2020			I półrocze 2021		
	liczba pacj	wartość sprawozdana [PLN]	wartość rozliczona [PLN]	liczba pacj	wartość sprawozdana [PLN]	wartość rozliczona [PLN]	liczba pacj	wartość sprawozdana [PLN]	wartość rozliczona [PLN]	liczba pacj	wartość sprawozdana [PLN]	wartość rozliczona [PLN]
Liczba pacjentów i koszt w programie	40	837 314	815 213	61	2 631 269	2 571 583	93	3 817 967	3 665 083	101	2 524 760	2 189 934
Liczba pacjentów i koszt leczonych w ramach programu "Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną" leczonych za pomocą substancji Eltrombopagum	40	837 314	815 213	61	2 631 269	2 571 583	88	3 737 433	3 601 191	82	1 942 282	1 794 438
Liczba pacjentów i koszt leczonych w ramach programu "Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną" leczonych za pomocą substancji Romiplostimum	0	0	0	0	0	0	9	80 533	63 892	19	582 478	395 496
Liczba pacjentów i koszt świadczenia "Diagnostyka w programie leczenia pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną"	39	21 855	18 391	54	53 915	53 566	89	91 458	81 251	-	94 807	93 761
Liczba pacjentów i koszt świadczenia "Diagnostyka w programie leczenia pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną" leczonych za	39	21 856	18 391	54	53 915	53 566	84	88 938	78 847	53	84 304	84 304

<b>pomocą substancji Eltrombopagum</b>													
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "Diagnostyka w programie leczenia pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną" leczonych za pomocą substancji Romiplostimum</b>	0	0	0	0	0	0	9	6 574	5 063	15	10 503	9 457	
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci" w ramach programu</b>	15	88 150	88 150	20	54 620	46 508	18	65 436	29 203	-	32 988	30 285	
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci" w ramach programu leczonych za pomocą substancji Eltrombopagum</b>	15	88 150	88 150	20	54 620	46 508	17	64 896	28 662	7	9 734	8 653	
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci" w ramach programu leczonych za pomocą substancji Romiplostimum</b>	0	0	0	0	0	0	3	36 234	2 163	10	23 254	21 632	
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu" w ramach programu</b>	23	58 406	57 968	29	105 618	104 644	41	135 308	125 573	-	133 848	112 432	
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu" w ramach programu leczonych za pomocą substancji Eltrombopagum</b>	23	58 406	57 968	29	105 618	104 644	37	119 246	111 458	32	73 495	65 707	
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "hospitalizacja w</b>	0	0	0	0	0	0	7	21 902	19 469	11	60 353	46 725	



<b>trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu" w ramach programu leczonych za pomocą substancji Romiplostimum</b>												
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" w ramach programu</b>	17	5 948	4 867	38	27 688	27 688	57	35 476	35 476	-	22 497	22 497
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" w ramach programu leczonych za pomocą substancji Eltrombopagum</b>	17	5 949	4 867	38	27 688	27 688	56	34 719	34 719	47	18 387	18 387
<b>Liczba pacjentów i koszt świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" w ramach programu leczonych za pomocą substancji Romiplostimum</b>	0	0	0	0	0	0	2	1 406	1 406	8	4 110	4 110

Zgodnie z opinią ekspertów zmiana leczenia z eltrombopagu na leczenie romiplostymem w omawianej populacji nie powinna generować dodatkowych kosztów. Zakładając, że romiplostym stosuje stały odsetek wszystkich pacjentów leczonych w PL B.98 (10%) koszty leczenia eltrombopagiem sprawozdane i rozliczone powinny być 10-krotnie wyższe niż w przypadku leczenia romiplostymem. Sumarycznie, wartości sprawozdane eltrombopagu w 2020 roku były 27,5 razy wyższe, natomiast wartości rozliczone prawie 42 razy wyższe. Wyniki te obarczone są jednak dużą niepewnością – w 2020 roku romiplostym był refundowany jedynie przez ostatnie 4 miesiące roku, dane są niedojrzałe. Potwierdzają to ekstrapolowane dane na 2021 rok. W celu oszacowania kosztów wynikających z finansowania romiplostymu oraz eltrombopagu w ramach programu lekowego w całym roku 2021, dwukrotnie przemnożono wartości dla pierwszego półrocza roku 2021. Stosunek wartości sprawozdanych oraz rozliczanych tych dwóch substancji względem siebie uległ gwałtownemu obniżeniu, co zostało przedstawione w tabeli poniżej. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku wprowadzenia proponowanej zmiany w Programie Lekowym, stosunek stosowania eltrombopagu do romiplostymu nie powinien ulec znaczącej zmianie ze względu na sposób podawania tych substancji. Eltrombopag jest stosowany doustnie, zatem leczenie zazwyczaj zaczyna się właśnie od tego leku – zmiana na leczenie romiplostymem następuje dopiero w sytuacji nieprzebiegania zaleceń lekarskich lub nieskuteczności leczenia. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego, profesora Jana Styczyńskiego zmiana może spowodować „jednorazowy (rozłożony na kilka miesięcy) wzrost liczby pacjentów o około 10. Natomiast w następnych latach liczba pacjentów powróci do stanu określonego we wskazaniu: rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy)”. Przyjmując to założenie, przedstawiono obliczenia na przyszły rok w przypadku przejścia 10 pacjentów z leczenia eltrombopagiem na romiplostym w danym wskazaniu.

**Tabela 12. Koszty generowane przez obecny zapis programu lekowego B.98 oraz oszacowane koszty wynikające z wprowadzonej zmiany PL [PLN]**

	2018		2019		2020		2021		Zmiana w PL (+10 pacjentów leczonych romiplostymem -10 eltrombopagiem)		Różnica Zmiana w PL vs. 2021	
	wartość sprawozd ana	wartość rozliczon a	wartość sprawozd ana	wartość rozliczon a	wartość sprawozd ana	wartość rozliczon a	wartość sprawozd ana	wartość rozliczon a	wartość sprawozd ana	wartość rozliczon a	wartość sprawozd ana	wartość rozliczon a
<b>eltrombop ag</b>	1 011 676	984 592	2 873 113	2 803 993	4 045 234	3 854 880	4 256 400	3 923 023	3 986 137	3 673 316	-270 263	-249 707
<b>romiplosty m</b>	-	-	-	-	146 651	91 994	1 359 396	954 840	1 701 045	1 192 439	341 649	237 599
<b>stosunek kosztów eltrombop ag/ romiplosty m</b>	-	-	-	-	27,58	41,90	3,13	4,11	2,34	3,08	-	
<b>Koszt sumaryczn y</b>	1 011 676	984 592	2 873 113	2 803 993	4 191 884	3 946 874	<b>5 615 800</b>	<b>4 877 863</b>	<b>5 687 182</b>	<b>4 865 754</b>	<b>71 382</b>	<b>-12 108</b>

Zgodnie z danymi uzyskanymi od NFZ oraz przy uwzględnieniu założenia o przejściu części pacjentów z leczenia eltrombopagiem na leczenie romiplostymem, w ciągu pierwszego roku proponowana zmiana w zapisie Programu Lekowego B.98 będzie generowała dodatkowe wydatki na poziomie 71 382 PLN zgodnie

---

z wartościami sprawozdanymi w programie lekowym oraz oszczędności na poziomie 12 108 PLN zgodnie z wartościami rozliczonymi w programie lekowym. W przypadku uwzględnienia perspektywy półrocznej (różnica między rozpoczęciem leczenia ITP w postaci przetrwałej a przewlekłej) oszczędności oraz koszty te będą o połowę niższe. W ramach analizy wpływu na wydatki płatnika publicznego należy również zwrócić uwagę na potencjalne ograniczenia kosztów wynikające z nieskutecznego leczenia innymi lekami w miejsce romiplostymu, a także ograniczenia czasu choroby oraz liczby hospitalizacji.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej romiplostym stosowanej w ramach programu lekowego w zakresie wskazania „rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)”.

Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii dot. oceny zasadności wprowadzenia wyżej wymienionej zmiany w programie lekowym: 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 – 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.

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3-3,5/100 000, a chorobowość na 9,5-12/100 000. 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.

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%.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi 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.

### Analiza skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Grainger 2021) badań spełniających kryteria włączenia i przedstawiający wyniki dotyczące omawianej populacji.

Autorzy przeglądu podkreślają, że pomimo braku badań randomizowanych skupiających się na leczeniu przetrwałej postaci ITP, zbiór odnalezionych dowodów naukowych potwierdza skuteczność wczesnego stosowania romiplostymu po wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub IVIg. Skuteczność stosowania we wczesnej oraz przetrwałej postaci ITP jest porównywalna do skuteczności stosowania w przewlekłej postaci ITP. Ponadto podejrzewa się, że romiplostym, pomimo możliwych w tej populacji spontanicznych remisji choroby, ma wpływ na stałą remisję lub utrzymujący się poziom płytek krwi pomimo zaprzestania leczenia ITP.

### Rekomendacje kliniczne

Odnosnie terapii za pomocą TPO-RA w wytycznych DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018 wyróżnione zostały substancje romiplostym oraz eltrombopag u dzieci 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 niezagrożające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii, sugeruje się zastosowanie TPO-RA zamiast rytuksymabu/splenektomia.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z danymi uzyskanymi od NFZ oraz przy uwzględnieniu założenia o przejściu części pacjentów z leczenia eltrombopagiem na leczenie romiplostymem, w ciągu pierwszego roku proponowana zmiana w zapisie Programu Lekowego B.98 będzie generowała dodatkowe wydatki na poziomie 71 382 PLN zgodnie z wartościami sprawozdanymi w programie lekowym oraz oszczędności na poziomie 12 108 PLN zgodnie z wartościami rozliczonymi w programie lekowym. W przypadku uwzględnienia perspektywy półrocznej (różnica między rozpoczęciem leczenia ITP w postaci przetrwałej a przewlekłej) oszczędności te będą o połowę niższe.

### **Opinia ekspertów klinicznych**

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych proponowana zmiana jest słuszna oraz uzasadniona. Poprawność zmiany potwierdzona jest treścią wytycznych ICR 2019. Bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania romiplostymu i eltrombopagu jest porównywalna zarówno w populacji z postacią przetrwałą, jak i przewlekłą ITP. Zmiana ta będzie korzystna zarówno dla pacjentów, jak i dla płatnika publicznego, ze względu na fakt ograniczenia kosztów nieskutecznego leczenia innymi lekami. Należy również zwrócić uwagę, że w obecnej sytuacji, w przypadku niepowodzenia leczenia eltrombopagiem w przetrwałej ITP pacjent zmuszony jest do powrotu do leczenia immunoglobulinami lub innymi lekami do czasu upływu 12 miesięcy, zanim pacjent będzie mógł rozpocząć leczenie romiplostymem. Stosunek stosowania romiplostymu i eltrombopagu nie powinien ulec zmianie ze względu na sposób podawania tych substancji. Eltrombopag jest stosowany doustnie, zatem leczenie zazwyczaj zaczyna się właśnie od tego leku – zmiana na leczenie romiplostymem następuje dopiero w sytuacji nieprzestrzegania zaleceń lekarskich lub nieskutecznego leczenia.

## 10. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- 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
- Grainger 2021** Grainger J., Kuhne T., et al., Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia, *Annals of Hematology* 2021 <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04590-0>
- 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
- Suntsova 2019** Suntsova E., Maschan A., et al., Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in a large tertiary center, 2019
- 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.]

### 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.
- Provan 2019** Provan D., Arnold D., et al., Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv* 2019

### 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 11.10.2021 r.]
- HPI Nplate** Highlights of prescribing information. Ulotka Nplate opublikowana przez FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125268s168lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125268s168lbl.pdf) [dostęp: 22.10.2021 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](http://www.nowapediatria.pl/wp-content/uploads/2019/04/np_2018_122-129.pdf) [dostęp: 01.10.2021 r.]
- Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

- OT.4331.22.2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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](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](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 Taryfikacji. 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](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](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.]
- Sotel 2018 Sotel J., Drabko K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci – analiza wyników leczenia w jednym ośrodku. *Pediatrya 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]
- Szczekli 2021 Gajewski P. i in. *Interna Szczeklika 2021* ISBN: 978-83-7430-653-9.

## 11. Załączniki

### 11.1. Załącznik nr 1

Tabela 13. 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><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 1-18 lat;</li> <li>rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) lub przetrwałej (rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) – eltrombopag lub romiplostym;</li> <li>niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP.</li> </ol> <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 niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></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>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 <math>250 \times 10^9/l</math>, konieczne jest odstawienie leku lub modyfikacja jego dawki.</p> <p><b>1. Dawkowanie eltrombopagu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– 50 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 6-17 lat,</li> <li>– 25 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz dla pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego;</li> </ul> </li> <li>maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg;</li> <li>dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta.</li> </ol> <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek <math>\geq 50</math> tys/<math>\mu l</math>.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek;</li> <li>parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina);</li> <li>badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do eltrombopagu;</li> <li>biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z oceną prawidłowości obrazu i morfologii megakariocytów;</li> <li>test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – jeśli dotyczy.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>badania przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie braku odpowiedzi:             <ol style="list-style-type: none"> <li>wykonywane co 1 tydzień (dla wszystkich):                 <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek,</li> </ul> </li> <li>wykonywane co 2 tygodnie (dotyczy leczenia eltrombopagiem):                 <ul style="list-style-type: none"> <li>– parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina);</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>badania przeprowadzane od 4 tygodnia leczenia u odpowiadających pacjentów:             <ol style="list-style-type: none"> <li>wykonywane co 1 miesiąc:</li> </ol> </li> </ol>



<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></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 <math>\geq 5</math> – dotyczy leczenia eltrombopagiem,  – wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 7</math> – 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 <math>\geq 4</math> 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 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia.</p>	<p><b>2. Dawkowanie romiplostymu</b></p> <p>1) romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne;</p> <p>2) początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> 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 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> mc./dawkę.</p> <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalające utrzymać liczbę płytek <math>\geq 50</math> tys/<math>\mu\text{l}</math>.</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><b>3. Monitorowanie programu</b></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 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data wyszukiwania: 14.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#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"	26,805
#2	child[Title/Abstract]	446 875
#3	"Child"[Mesh]	2 031 435
#4	"Infant"[MeSH Terms]	518 847
#5	"baby"[Title/Abstract] OR "babies"[Title/Abstract]	77 151
#6	"Adolescent"[MeSH Terms]	2 143 021
#7	"adolescen*"[Title/Abstract]	331 955
#8	"pediatric*"[Title/Abstract] OR "paediatric*"[Title/Abstract]	413 989
#9	"neonat*"[Title/Abstract] OR "newborn*"[Title/Abstract]	426 864
#10	"Child"[Title/Abstract] OR "Child"[MeSH Terms] OR "child*"[Title/Abstract] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Title/Abstract] OR "baby"[Title/Abstract] OR "babies"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*"[Title/Abstract] OR "pediatric*"[Title/Abstract] OR "paediatric*"[Title/Abstract] OR "neonat*"[Title/Abstract] OR "newborn*"[Title/Abstract]	4 485 539
#11	(#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND ("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")	7 793
#12	"amg 531" OR amg531 OR nplate OR romiplostim OR remiplistim^^	716
#13	("amg 531" OR amg531 OR nplate OR romiplostim OR remiplistim^^) AND ((#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND ("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"))	129

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – 14.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#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	45778

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	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 werlhofs disease or werlhof morbus or werlhof disorder or werlhof illness or werlhof sickness).af.	
#2	exp child/	2814298
#3	1 and 2	7252
#4	amg 531.ab,kf,ot,ti.	52
#5	amg531.ab,kf,ot,ti.	15
#6	nplate.ab,kf,ot,ti.	86
#7	romiplostim.ab,kf,ot,ti.	1450
#8	remiplistim^^.ab,kf,ot,ti.	0
#9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1505
#10	3 and 9	172

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 14.12.2021 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	713
#2	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	59 661
#3	child*	192 611
#4	infan*	69 923
#5	baby or babies	10 479
#6	adolescen*	149 300
#7	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	33 983
#8	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	108 630
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	310 047
#10	"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"	1 449
#11	amg 531 OR amg531 OR nplate OR romiplostim	227
#12	#9 AND #10	427
#13	#12 AND #11	43