

# **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W TERAPII DOROSŁYCH  
PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ  
MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, U KTÓRYCH  
WYKONANO SPLENEKTOMIĘ**

Wersja 1.00



Projekt zakończono: październik 2013

W grudniu 2013 roku dokument zaktualizowano w obszarach uwzględniających: status rejestracyjny i refundacyjny ocenianych opcji terapeutycznych, rekomendacje finansowe agencji HTA, aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Kierownik projektu:

Autorzy:

analiza wytycznych praktyki klinicznej, analiza rzeczywistej praktyki klinicznej, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego

problem zdrowotny, analiza wytycznych praktyki klinicznej, charakterystyka interwencji i komparatorów, wstępna analiza kliniczna

analiza rzeczywistej praktyki klinicznej, rekomendacje finansowe

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa:

Kontrola merytoryczna:

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**GSK Services Sp. z o.o.**

ul. Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

## SPIS TREŚCI

<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>10</b>
2.1. Definicja .....	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Rozpoznanie .....	11
2.4. Etiologia .....	11
2.5. Patogeneza .....	12
2.6. Powikłania i rokowanie.....	12
2.7. Leczenie ITP .....	13
2.7.1. Leczenie farmakologiczne.....	13
2.7.2. Leczenie inwazyjne .....	15
2.7.3. Leczenie ratunkowe .....	16
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH</b> .....	<b>17</b>
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce .....	17
3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie.....	19
3.2.1. Wytyczne organizacji i towarzystw hematologicznych .....	19
3.2.2. Wytyczne NICE .....	21
3.3. Podsumowanie wytycznych .....	22
<b>4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE I W EUROPIE</b> .....	<b>24</b>
4.1. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Polsce na podstawie badania ankietowego .....	24
4.2. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Polsce na podstawie opinii eksperta .....	25
4.3. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Polsce na podstawie informacji opublikowanych przez AOTM .....	25
4.4. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Europie .....	26
4.5. Podsumowanie.....	27
<b>5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów</b> .....	<b>28</b>
5.1. Eltrombopag (Revolade®) .....	28

5.2. Romiplostym (Nplate®).....	29
5.3. Rytuksymab (MabThera®).....	30
<b>6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA .....</b>	<b>33</b>
6.1. Cel i metodyka .....	33
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej .....	33
6.2.1. Eltrombopag.....	34
6.2.2. Romiplostym .....	37
6.2.3. Rytuksymab .....	38
6.3. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej .....	38
<b>7. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>40</b>
7.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	40
7.2. Rekomendacje finansowe .....	40
<b>8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW .....</b>	<b>44</b>
<b>9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>46</b>
9.1. Populacja docelowa .....	46
9.2. Interwencja .....	46
9.3. Komparatory.....	46
9.4. Punkty końcowe .....	46
<b>10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>48</b>
10.1. Analiza kliniczna.....	48
10.2. Analiza ekonomiczna .....	48
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	49
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>50</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>54</b>
<b>13. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>55</b>
<b>14. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>56</b>
<b>15. ANEKS .....</b>	<b>57</b>
15.1. Wyniki badania ankietowego .....	57

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASH</b>	A amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>The American Society of Hematology</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CI95%</b>	95-procentowy przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>DB</b>	Badanie podwójnie zaślepienie ( <i>Double blind Study</i> )
<b>ELT</b>	Eltrombopag
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>F</b>	Faza (badania klinicznego)
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FU</b>	Okres badania, w którym pacjenci nie otrzymują interwencji, a jedynie podlegają obserwacji ( <i>Follow-up</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de santé</i> )
<b>HSC</b>	Hematopoetyczne komórki macierzyste ( <i>Hematopoietic stem cells</i> )
<b>IgA</b>	Immunoglobulina typu A ( <i>Immunoglobulin type A</i> )
<b>IgG</b>	Immunoglobulina typu G ( <i>Immunoglobulin type G</i> )

<b>IgM</b>	Immunoglobulina typu M ( <i>Immunoglobulin type M</i> )
<b>INAHTA</b>	Międzynarodowa Sieć Agencji HTA ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
<b>ITP</b>	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna ( <i>Primary Immune Thrombocytopenia</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem ( <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>IV</b>	Dożylnie ( <i>Intravenous</i> )
<b>IVIG</b>	Dożylne immunoglobuliny ( <i>Intravenous Immune Globulin</i> )
<b>mc</b>	Masa ciała
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>ns</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>p</b>	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju ( <i>p value</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska Agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefit Advisory Committee</i> )
<b>PG</b>	Badanie w grupach równoległych ( <i>Parallel study</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PLT</b>	Płytki krwi ( <i>Platelets</i> )
<b>PML</b>	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive multifocal leukoencephalitis</i> )
<b>RAISE</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )

<b>ROM</b>	Romiplostym
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>TPO-R</b>	Receptor dla trombopoetyny ( <i>Thrombopoietin Receptor</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku **o finansowanie eltrombopagu (Revolade®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), u których wykonano splenektomię.**

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną eltrombopagu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego eltrombopagu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania eltrombopagu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. przedstawienie kosztów terapii eltrombopagiem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać eltrombopag w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie eltrombopagu ze środków publicznych.

### 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Nieodpłatny dostęp do nowoczesnych terapii ITP w naszym kraju jest silnie ograniczony. Przyczyną tych ograniczeń jest przede wszystkim brak finansowania przez państwo nowoczesnych technologii, umożliwiających skuteczną i bezpieczną terapię pacjentów.

Przewlekła pierwotna ITP to choroba autoimmunologiczna, charakteryzująca się trwale obniżonym poziomem płytek krwi (trombocytopenia) oraz krwawieniami z błon śluzowych i skóry. Krwawienia mogą mieć charakter łagodny (siniaki, plamica) lub ciężki (krwawienia wewnątrzczaszkowe i z przewodu pokarmowego), w tym także zagrażający życiu pacjenta. Obecnie za główny cel terapii przewlekłego ITP przyjmuje się wzrost liczby płytek krwi do poziomu określanego jako bezpieczny hemostatycznie, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Zgodnie z aktualnymi standardami



postępowania terapeutycznego w I linii leczenia przewlekłej ITP stosuje się GKS, a w razie niepowodzenia tej formy terapii preferowaną opcją terapeutyczną jest splenektomia. Do czasu pojawienia się na rynku farmaceutycznym agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R) postępowanie terapeutyczne w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań zarówno do I jak i II linii leczenia, budziło wśród ekspertów klinicznych sporo kontrowersji, które wynikały przede wszystkim z braku dowodów naukowych potwierdzających efektywność kliniczną dostępnych opcji oraz z powodu ich wysokiej toksyczności. Preparaty z grupy agonistów TPO-R - w przeciwieństwie do innych opcji terapeutycznych - nie wykazują działania immunosupresyjnego, przez co zapoczątkowały nowy standard leczenia przewlekłej ITP i są obecnie zalecane u pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do wcześniejszych linii leczenia. [1]

Eltrombopag jest lekiem należącym do grupy agonistów TPO-R, którego działanie polega na inicjacji kaskad sygnałowych podobnych, lecz nie identycznych, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę. Wynikiem uruchomienia szlaku sygnalizacyjnego jest zapoczątkowanie procesu proliferacji i różnicowania się megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym, a tym samym zwiększenie liczby płytek krwi. Przeprowadzone randomizowane badania kliniczne, m.in. wśród pacjentów po zabiegu splenektomii, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia GKS, immunoglobulinami), potwierdzają skuteczność kliniczną oraz korzystny profil bezpieczeństwa eltrombopagu. [2, 3]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, finansowanie eltrombopagu ze środków publicznych pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, a tym samym poprawi ich rokowanie oraz jakość życia.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna plamica małopłytkowa, immunologiczna plamica małopłytkowa, choroba Werlhofa, ITP) jest chorobą autoimmunologiczną, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi. [4] Przeciwciała rozpoznają antygeny błonowe oraz płytkowe glikoproteiny (IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV) i łączą się z nimi, wywołując w konsekwencji niszczenie płytek krwi i zmniejszenie ich liczby (trombocytopenia). [5] Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, a także krwawienia o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet). [9]

W zależności od czasu trwania choroby wyróżnia się następujące fazy ITP:

- nowo rozpoznana ITP – czas trwania do 3 mies. od diagnozy,
- przetrwała ITP – trwająca od 3 do 12 mies. u pacjentów, którzy nie osiągnęli spontanicznej remisji lub nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie w tym czasie,
- przewlekła ITP – trwająca powyżej 12 mies. [6, 7]

### 2.2. Epidemiologia

ITP jest jedną z rzadziej występujących chorób autoimmunologicznych, a dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania tej choroby są ograniczone. Roczna zachorowalność na ITP w populacji dorosłych oscyluje w szerokich granicach, w zależności od badania.

Pierwsze retrospektywne badanie przeprowadzone zostało w Danii w latach 1979–1999. Obejmowało 370 tys. osób w wieku powyżej 15 lat. Roczna zachorowalność na ITP w tej populacji wynosiła 2,64/100 tys., wzrastała z wiekiem do ponad 4,5/100 tys. w grupie powyżej 60 r.ż. i była nieznacznie wyższa u kobiet, przy czym po 60 r.ż. różnice zależne od płci zanikały. [8]

Drugie, prospektywne badanie epidemiologiczne objęło 3 mln dorosłych mieszkańców północnej Anglii, gdzie roczną zachorowalność na ITP określono na 1,6/100 tys. osób. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci, z wyjątkiem grupy w wieku 45–59 lat, w której obserwowano większą zachorowalność u kobiet. [9] Średnia wieku w momencie rozpoznania w obu badaniach wynosiła 56 lat.

W 2002 roku przeprowadzono badanie na podstawie danych ubezpieczeniowych w stanie Maryland w USA, wykazując, że częstość występowania ITP w populacji ogólnej (dzieci i dorośli łącznie)

wynosiła 9,5/100 tys. Zauważono wzrost chorobowości zależny od wieku – w populacji poniżej 34. roku życia utrzymywała się na poziomie <10/100 tys., pomiędzy 35. a 54. rokiem życia na poziomie 11/100 tys., natomiast w populacji w wieku 55–64 lat chorowało 16 osób na 100 tys. We wszystkich grupach wiekowych przewagę stanowiły kobiety. W całej grupie, obejmującej 454 chorych, stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosił 1,9:1, hospitalizowano 20% chorych, a splenektomię wykonano u 8 pacjentów w wieku 18–62 lat. [10]

Dane na temat epidemiologii i sposobów leczenia ITP w Polsce są ograniczone. Pochodzą z badania ankietowego PLATE, którego celem była m.in. ocena częstości występowania i stopnia zaawansowania przewlekłej ITP w Polsce. Badanie przeprowadzono w 42 ośrodkach, do których w okresie od października 2007 r. do września 2008 r. zgłosiło się 1331 pacjentów. Na tej podstawie oszacowano, że roczny wskaźnik zapadalności na ITP w Polsce wynosi 3,5/100 tys., a zatem jest zbliżony do wyników uzyskanych w populacji duńskiej oraz 2-krotnie wyższy niż w badaniu przeprowadzonym w Anglii.

Zgodnie z badaniem PLATE w 42 analizowanych ośrodkach było zarejestrowanych łącznie 3228 chorych na ITP. Z tej grupy 41% chorych nie było leczonych, 32% otrzymywało glikokortykosteroidy, w niewielkiej grupie chorych stosowano inne leki (danazol, dożylnie immunoglobuliny, rytuksymab), natomiast u 16% chorych wykonano splenektomię. W okresie 1-roczonej obserwacji splenektomię wykonano u 197 chorych (5%), najczęściej (u 55% chorych) z powodu oporności na glikokortykosteroidy. Zabieg ten okazał się nieskuteczny u 29% chorych. [11]

### 2.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie ITP opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu spadku liczby płytek krwi poniżej 100 tys./mm<sup>3</sup> (norma 150–450 tys./mm<sup>3</sup>) [4, 6, 7] oraz wykluczeniu takich jej przyczyn jak: białaczka, mielodysplazja, zanik szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna lub działania niepożądane będące następstwem leczenia innych schorzeń. Należy podkreślić, że pojedynczy wynik badania laboratoryjnego bądź objawy kliniczne nie mogą być podstawą do rozpoznania ITP. [4, 6, 7]

Rozpoznanie ITP powinno być potwierdzone przez wywiad, badanie fizykalne oraz laboratoryjne i diagnostykę specjalistyczną. Jeśli istnieje podejrzenie występowania innych przyczyn małopłytkowości, wykonuje się także biopsję aspiracyjną szpiku. [4, 6, 7]

### 2.4. Etiologia

Przyczyną wystąpienia ITP jest niszczenie płytek krwi, będące następstwem reakcji immunologicznej. Przeciwciała inicjujące reakcję niszczenia płytek krwi należą najczęściej do klasy IgG, zdecydowanie rzadziej do klasy IgA i IgM. [4] Wykazano, że klasa przeciwciał może mieć wpływ na przebieg kliniczny choroby. U chorych z przeciwciałami klasy IgM objawy są zazwyczaj cięższe, a reakcja na leczenie gorsza. [12] U pacjentów ze stwierdzoną małopłytkowością istniejące przeciwciała są najczęściej

związane z błoną komórkową płytek krwi, choć u 58% pacjentów można je oznaczyć również w surowicy krwi. [13]

## 2.5. Patogeneza

W początkowej fazie trwania choroby miejscem syntezy przeciwciał jest śledziona, a po kilku tygodniach również szpik. [14] Jak dotąd nie ustalono czynników mogących stymulować ich produkcję. Wśród rozważanych przyczyn wymienia się molekularną mimikrę, będącą następstwem infekcji wirusowych (HIV, HCV, VZV, HP) [15] oraz zakażenia *Helicobacter pylori*. [4, 15] Przeciwciała powstające po infekcjach wirusowych reagują krzyżowo z glikoproteinami GPIIb/IIIa. [4, 12, 15] Alternatywnym procesem prowadzącym do niszczenia płytek krwi może być aktywacja układu dopełniacza (składowa C3). [12]

Trombocyty opłaszczone przeciwciałami indukują proces fagocytozy receptorowej, odbywający się przy udziale makrofagów głównie w śledzionie. Przebieg kliniczny choroby uzależniony jest od takich czynników jak: stężenie przeciwciał, stopień aktywacji receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin obecnych na komórkach makrofagów oraz nasilenie procesu trombocytopeny. [4]

## 2.6. Powikłania i rokowanie

Naturalny przebieg choroby u pacjentów dorosłych jest zmienny, nieprzewidywalny i zwykle poważniejszy niż u dzieci. [14] Znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje, a spontaniczna poprawa występuje u mniej niż 5% chorych nieleczonych. [9, 16] Badania wskazują jednak, że choć główną przyczyną powikłań ITP są krwawienia, to śmiertelność z tego powodu nie przekracza 1%, a choroba w większości przypadków nie ma gwałtownego przebiegu i zazwyczaj nie zagraża życiu chorych. [1] U pacjentów dorosłych ITP ma charakter przewlekły, z okresami remisji oraz zaostrzeń. Nasilenie objawów jest zmienne i waha się od łagodnych, przyjmujących postać niewielkich rozmiarów zasinień skórnych i krwawień z dziąseł, do zagrażających życiu krwotoków do centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego. [15]

Powyższa charakterystyka nie dotyczy jednakże pacjentów z ITP oporną na leczenie, tj. tych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania terapii pierwszej (GKS, immunoglobuliny) i drugiej linii (splenektomii). [17] Pacjenci ci mają znacząco zwiększone ryzyko zgonu, zwykle na skutek ciężkich krwawień, lecz także na skutek powikłań związanych z leczeniem (sepsa). [1, 18] Wykazano, że u nowo zdiagnozowanych pacjentów ryzyko zgonu jest 1,5 razy wyższe niż w populacji ogólnej (RR = 1,5 CI95% [1,1; 2,2]), natomiast w przypadku chorych, którzy 2 lata po postawieniu diagnozy w dalszym ciągu mają bardzo niską liczbę płytek ( $<30\ 000/\text{mm}^3$ ), ryzyko to wzrasta ponad 4-krotnie w porównaniu z populacją ogólną (RR = 4,2 CI95% [1,7-10,0]). [18]

Przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie zależą od wielu czynników, m.in. od aktywności receptora dla fragmentu Fc immunoglobulin w obrębie makrofagów, stężenia przeciwciał

przeciwpłytkowych oraz od rodzaju tych przeciwciał. Określenie rodzaju przeciwciał ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko GP Ib/IX, które należą najczęściej do klasy M, mają cięższe objawy skazy i znacznie gorzej reagują na leczenie niż pacjenci, u których przeważają immunoglobuliny klasy G. [19]

## 2.7. Leczenie ITP

Leczenie ITP jest dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta i uzależnione jest od wielu czynników, takich jak: występowanie krwawień, predyspozycje pacjenta, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych. **Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.** W leczeniu przewlekłej ITP wykorzystywane są zarówno metody farmakologiczne, jak również inwazyjne. Ponadto w stanach nagłych, tj. w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, inwazyjnego badania diagnostycznego lub po urazie przebiegającym z masywnym krwawieniem, stosowane jest leczenie ratunkowe. [4, 20]

### 2.7.1. Leczenie farmakologiczne

**Glikokortykosteroidy** stosowane są jako standardowe leczenie początkowe. Szacuje się, że około 2/3 pacjentów odpowiada na kortykosteroidy, ale trwałą remisję choroby uzyskuje tylko 1/3 leczonych. Nawrót małopłytkowości jest częsty w przypadku redukcji dawki. Długoterminowa remisja po odstawieniu kortykosteroidów uzyskiwana jest zaledwie u 10–20% pacjentów. Do najczęściej stosowanych glikokortykosteroidów należą prednizon, metyloprednizon oraz deksametazon. [20]

### Immunoglobuliny

Dożylna immunoglobulina (IVIg) - stosowane są głównie w ramach tzw. terapii ratunkowej w przypadkach, gdy wymagane jest szybkie podniesienie liczby płytek z powodu wystąpienia objawów klinicznych lub przed planowanym zabiegiem. IVIg skutecznie zwiększają liczbę płytek krwi u 75% pacjentów, ale uzyskiwany efekt utrzymuje się tylko przez 3–4 tygodnie. Brak danych o odległych korzyściach (np. długotrwałych remisjach) po zastosowaniu IVIg. [7, 20]

Immunoglobuliny anty-D - mogą być stosowane u pacjentów Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii. Z kolei nie należy ich stosować w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną niedokrwistością autohemolityczną. Immunoglobuliny anty-D mogą stanowić skuteczną alternatywę dla IVIg, można je podawać krócej, a uzyskana odpowiedź utrzymuje się nieco dłużej. [7]

## **Leki immunosupresyjne**

Cyklofosfamid - podanie cyklofosfamid u pacjentów opornych na leczenie kortykosteroidami i/lub splenektomię prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 25–85% z nich, nie można jednak wykluczyć, że wyższy procent odpowiedzi może mieć związek z przyjmowaniem jednocześnie innych form leczenia ITP. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z terapią cyklofosfamidem jest neutropenia. [7]

Azatiopryna - prowadzi do uzyskania odpowiedzi całkowitej u niemal 50% pacjentów. Odpowiedź występuje średnio po 4 miesiącach i utrzymuje się średnio przez 2 lata. Leczenie jest dobrze tolerowane. Dane te pochodzą jednak z pojedynczych badań, przeprowadzonych na niewielkich grupach pacjentów. Ocena skuteczności terapii powinna być dokonywana najwcześniej po upływie 4 miesięcy ze względu na opóźniony efekt działania leku. [7]

Cyklosporyna A - dane na temat jej wysokiej skuteczności w leczeniu ITP (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu) pochodzą z badań obejmujących niewielkie grupy chorych. Efekt terapeutyczny (zwiększenie liczby płytek) następuje zwykle po 3–4 tygodniach leczenia. Cyklosporyna A nie powinna być stosowana u osób z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane. [7]

Mykofenolan mofetilu - selektywny inhibitor proliferacji limfocytów T i B. Zwykle dobrze tolerowany. Odpowiedź na leczenie można uzyskać u 40–80% pacjentów. Zwiększenie liczby płytek krwi następuje zwykle po 4–6 tygodniach. Po zaprzestaniu terapii dochodzi zazwyczaj do nawrotu ITP. [7]

Rytuksymab - w ITP stosowany dożylnie przez 4 tygodnie, w dawkach powtarzanych co 1 tydzień. Około 60% pacjentów z ITP uzyskuje odpowiedź na leczenie, zwykle po 1–8 tygodniach od podania pierwszej dawki. Leku nie należy stosować u chorych z aktywnym zapaleniem wątroby typu B. Leczenie rytuksymabem związane jest z występowaniem działań niepożądanych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zaobserwowano jednak ponad 50 przypadków postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u chorych na chłoniaki złośliwe leczonych rytuksymabem, stąd konieczność ścisłego monitorowania pacjentów leczonych tym lekiem. Preparat nie posiada rejestracji w ITP. [7, 20]

## **Inne leki**

Alkaloidy Vinca – dane naukowe na dotyczące skuteczności stosowania alkaloidów vinca w terapii ITP są bardzo ograniczone. Niemniej jednak dostępne doniesienia wskazują na zwiększenie liczby płytek krwi po ok. 7–10 dniach od rozpoczęcia terapii. W zależności od badania obserwowano znaczne rozbieżności w odsetku odpowiedzi na leczenie (10–75%), co może mieć związek z małymi liczebnościami prób klinicznych. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się zwykle od 3 do 8 tygodni. [7]

Danazol - mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. Zwiększenia liczby płytek krwi można oczekiwać u ponad 60% leczonych. Efekt terapeutyczny obserwowano po ok. 2 tygodniach leczenia.

Stosowanie danazolu związane jest często z występowaniem działań niepożądanych (zwiększenie masy ciała, nadciśnienie, nudności i inne). [7]

Dapson – jego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. U ok. 40% chorych można uzyskać długotrwałą remisję. Odpowiedź na leczenie pojawia się po ok. 3 tygodniach od zastosowania. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane. Lek nie jest dostępny w Polsce. [7]

Alemtuzumab – doniesienia naukowe wskazują na jego potencjalną skuteczność w leczeniu ciężkich i opornych postaci ITP. Może on jednak powodować ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu immunosupresję. Zwykle wymaga wydłużonej profilaktyki przeciwwirusowej, przeciwgrzybiczej i przeciwbakteryjnej. [4, 21]

Leczenie skojarzone – opiera się na jednoczesnym podaniu leków stosowanych w razie nieskuteczności glikokortykosteroidów i splenektomii, bądź w przypadku przeciwwskazań do tych metod leczenia. W ramach leczenia skojarzonego można zastosować cyklofosamid, prednizon, winkrystynę, azatioprynę lub etopozyd.

### **Agoniści TPO-R**

Działanie leków należących do tej grupy polega na zwiększaniu liczby płytek krwi w wyniku stymulacji szpiku. Preparaty należące do tej grupy leków stanowią ważną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z ITP, u których występują przeciwwskazania do zabiegu splenektomii, jak również wśród pacjentów, u których splenektomia nie przyniosła oczekiwanych efektów terapeutycznych. [21]

Eltrombopag - lek podawany doustnie. Prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u ponad 80% chorych. Po odstawieniu leku liczba płytek krwi wracała do wartości wyjściowej po około 2 tygodniach, stąd konieczność przewlekłego stosowania. Lek jest dobrze tolerowany. Liczba i stopień ciężkości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem eltrombopagu są zbliżone do placebo. Skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu potwierdzono w badaniach z randomizacją. [7, 20]

Romiplostim - lek podawany podskórnym. Zwiększa liczbę płytek krwi w sposób zależny od dawki. Prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u ponad 75% chorych. W połowie przypadków liczba płytek krwi utrzymuje się w zakresie 50 tys./mm<sup>3</sup> przez okres do 5 lat. Jest lekiem dobrze tolerowanym. Jego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach z randomizacją. [7, 20]

### **2.7.2. Leczenie inwazyjne**

Splenektomia - brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub konieczność stosowania zbyt wysokich dawek tych leków stanowi wskazanie do wykonania splenektomii. Około 2/3 pacjentów po splenektomii uzyskuje normalizację płytek krwi, z tego u większości efekt utrzymuje się przez dłuższy czas. Zabieg związany jest z ryzykiem powikłań okołozabiegowych, wczesne komplikacje występują nawet u 26% pacjentów, natomiast późne u 5% chorych. U pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu splenektomii

konieczna jest kontrola obecności dodatkowej tkanki śledzionowej, a w przypadku jej stwierdzenia - usunięcie w trakcie planowanego zabiegu. [7, 20]

Przeszczep komórek hematopoetycznych (HSC) – metoda ta powinna być stosowana tylko w przypadku ITP o ciężkim przebiegu, nieodpowiadającej na inne leczenie lub ze względu na duże ryzyko powikłań. Dostępne są jedynie pojedyncze opisy pacjentów z przewlekłą, oporną ITP, u których uzyskano remisję po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. [21]

### **2.7.3. Leczenie ratunkowe**

W ramach leczenia ratunkowego stosuje się dożylnie metyloprednizolon w dobowej dawce 1 g przez 3 dni lub IVIG w dobowej dawce 1 g/kg mc. przez 2 dni. W przypadku groźnych powikłań krwotocznych leki te można stosować łącznie. Szczegółowy opis terapii IVIG znajduje się w Rozdz. 2.7.1. W stanach zagrażających życiu wskazane jest przetaczanie płytek krwi łącznie z podaniem IVIG. [4]



### 3. ANALIZA WYTYCZNYCH

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ITP

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PTH</b> (Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów)	Postępowanie w leczeniu ITP	2010	[21]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>ASH</b> (The American Society of Hematology)	Postępowanie w leczeniu ITP	2011	[22]
<b>ICR</b> (International consensus report)	Postępowanie w leczeniu ITP	2010	[7]
<b>NICE</b> (The National Institute for Health and Care Excellence)	Stosowanie eltrombopagu w leczeniu ITP	2013	[23]
	Stosowanie romiplostymu w leczeniu ITP	2011	[24]

#### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

Zgodnie z wytycznymi PTH **głównym celem leczenia ITP jest ochrona chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami** poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Terapia ITP powinna być prowadzona w sposób zapewniający pacjentowi normalną jakość życia oraz aktywność zawodową. Zgodnie z zaleceniami PTH do leczenia kwalifikuje się pacjentów, u których liczba płytek krwi spadła  $<30$  tys./mm<sup>3</sup> i/lub u których wystąpiły objawy skazy krwotocznej. Chorzy z liczbą płytek  $>50$  tys./mm<sup>3</sup> zwykle nie wymagają leczenia, z wyjątkiem pacjentów, u których występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień, takie jak: zaburzenia czynności płytek krwi i/lub inne defekty hemostazy, urazy, zabiegi chirurgiczne, konieczność stosowania antykoagulantów lub leków przeciwplatekcyjnych, zawód lub styl życia predysponujący do urazu. [21]

Wybór leczenia powinien być zindywidualizowany i uzależniony od wielu czynników, w tym od objawów przedmiotowych i podmiotowych. U pacjentów bez wskazań nagłych **leczeniem pierwszego wyboru są GKS**. W ramach terapii GKS stosuje się: prednizon, deksametazon lub metyloprednizolon. Pozostałe opcje terapeutyczne, takie jak: IVIG, IV anty-D, stosowane są w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub braku skuteczności GKS. Do leczenia II linii kwalifikują się pacjenci, u których postępowanie I linii nie doprowadziło do trwałego zwiększenia liczby płytek krwi. W ramach terapii II linii stosuje się leczenie chirurgiczne (splenektomia) lub leczenie farmakologiczne. PTH **w ramach leczenia farmakologicznego zaleca stosowanie agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym)** ze względu na potwierdzoną w kontrolowanych badaniach klinicznych skuteczność kliniczną. Przewlekła terapia agonistami TPO-R zapewnia utrzymanie odpowiedzi na leczenie, a także umożliwia redukcję lub przerwanie terapii dodatkowych ITP. Jako ograniczenie terapii agonistami TPO-R PTH wskazało nawroty małopłytkowości po zaprzestaniu terapii. W ramach terapii II linii PTH zaleca także stosowanie **rytuksymabu**, z zastrzeżeniem, że jego skuteczność kliniczna dotychczas nie została potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych, niemniej jednak wyniki licznych badań niekontrolowanych wskazują na jego przydatność w leczeniu ITP. Pozostałe opcje terapeutyczne, tj. leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna, mogą być stosowane jedynie w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP. Stosowanie danazolu i dapsonu PTH ogranicza do populacji w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii. **Zgodnie z zaleceniami PTH leczenie chorych z ITP oporną na leczenie I i II linii, w tym po zabiegu splenektomii, polega na zastosowaniu agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym)**. Według PTH terapia agonistami TPO-R to najskuteczniejsza forma leczenia w tej grupie pacjentów. Dowody na skuteczność pozostałych opcji terapeutycznych (chemioterapia wielolekowa, alemtzumab, przeszczepienie komórek hematopoetycznych) są ograniczone, a ich stosowanie obciążone znaczną toksycnością. Z tego względu PTH rekomenduje rozważenie tych form terapii jedynie w przypadku opornej ITP o ciężkim przebiegu.

W ramach leczenia ratunkowego stosuje się wysokie dawki GKS w terapii skojarzonej z IVIG, transfuzję płytek krwi a także: anty-D, alkaloidy Vinca, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii, splenektomię lub koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa. [21] Podsumowanie wytycznych PTH zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
**Podsumowanie wytycznych PTH dotyczących leczenia ITP w populacji dorosłych [21]**

Linia leczenia	Interwencja	Dodatkowe uwagi
I linia	<b>GKS</b> (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon)	Leczenie pierwszego wyboru
	<b>IVIG</b>	Przeciwwskazania, nietolerancja lub brak skuteczności GKS
	<b>IV anty-D</b>	Przeciwwskazania, nietolerancja lub brak skuteczności GKS Pacjenci Rh(+), bez splenektomii
II linia	<b>Leczenie chirurgiczne (splenektomia)</b>	Oporność na GKS. U pacjentów ze wzrostem PLT po splenektomii, u których późniejszym okresie wystąpił nawrót małopłytkowości należy poszukiwać dodatkowej tkanki

Linia leczenia	Interwencja	Dodatkowe uwagi
		śledzionowej
	<b>Agoniści TPO-R</b> (eltrombopag, romiplostym)	Skuteczność kliniczna udowodniona w kontrolowanych badaniach klinicznych. Przerwanie leczenia w większości prowadzi do nawrotu małopłytkowości
	<b>Rytuksymab</b>	Dane z licznych badań niekontrolowanych wskazują na możliwą skuteczność kliniczną rytuksymabu u pacjentów po nawrocie ITP, jak i z oporną ITP. Przed rozpoczęciem terapii konieczne wykluczenie WZW-B
	<b>Immunosupresja</b> (mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna, danazol, dapson, cyklosporyna A)	Znajdują zastosowanie w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP. Danazol i dapson stosuje się u pacjentów w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii. Istotnym ograniczeniem terapii cyklosporyną A ± prednizon są działania niepożądane.
<b>III linia</b>	<b>Agoniści TPO-R</b> (eltrombopag, romiplostym)	Skuteczność kliniczna udowodniona w kontrolowanych badaniach klinicznych. Przerwanie leczenia w większości prowadzi do nawrotu małopłytkowości
	<b>Pozostałe opcje terapeutyczne</b> (alemtzumab, chemioterapia, przeszczep)	Ograniczone dowody naukowe na temat skuteczności klinicznej, wysoka toksyczność terapii
<b>Leczenie ratunkowe</b>	<b>wysokie dawki GKS + IVIG, transfuzja płytek krwi</b> , a także: anty-D, alkaloidy Vinca, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii, splenektomia ze wskazań nagłych, koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa	Stosowane niezależnie od linii leczenia;

## 3.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

### 3.2.1. Wytyczne organizacji i towarzystw hematologicznych

Odnaleziono łącznie 2 dokumenty zawierające wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez towarzystwa naukowe i organizacje działające za granicą. Odnalezione dokumenty prezentują zasadniczo spójny algorytm postępowania terapeutycznego stąd też, ich analizę przeprowadzono w sposób zbiorczy. [7, 22]

Wytyczne zagraniczne podobnie jak wytyczne polskie za główny cel terapii ITP przyjęły uzyskanie liczby płytek krwi wystarczającej do zapewnienia odpowiedniej hemostazy. Według wytycznych zagranicznych decyzja o rozpoczęciu leczenia ITP podejmowana jest indywidualnie w zależności od występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych. Wytyczne sugerują rozpoczęcie terapii chorych, u których liczba płytek krwi spadła  $<30 \text{ tys./mm}^3$ . Chorzy z liczbą płytek  $>50 \text{ tys./mm}^3$  zwykle nie wymagają leczenia, z wyjątkiem pacjentów, u których występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień, takie jak: zaburzenia czynności płytek krwi i/lub inne defekty hemostazy, urazy, zabiegi chirurgiczne, konieczność stosowania antykoagulantów, zawód lub styl życia predysponujący do urazu. [7, 22]

W ramach leczenia I linii **wytyczne zalecają stosowanie GKS** (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon). Pozostałe formy terapii IVIG oraz IV anty-D zalecane są w przypadku

przeciwwskazań do GKS. Niepowodzenie terapii I linii stanowi wskazanie do zastosowania **leczenia drugoliniowego**, opcjami preferowanymi są: **splenektomia** (leczenie chirurgiczne), a u pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu rekomendowane jest zastosowanie **agonistów TPO-R** (eltrombopag, romiplostym). Wytyczne ASH dopuszczają także możliwość stosowania rytuksymabu u pacjentów z ryzykiem krwawienia, u których co najmniej jeden rodzaj terapii (GKS, IVIG) okazał się nieskuteczny. Pozostałe formy terapii (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A, mykofenolan mofetilu, alkaloidy vinca, danazol, dapson) mogą być wykorzystane w przypadku niepowodzenia wcześniej wymienionych opcji terapeutycznych. W **III linii leczenia**, po nieskuteczności splenektomii wytyczne zagraniczne rekomendują stosowanie **agonistów TPO-R** (eltrombopag, romiplostym). Ponadto wytyczne ASH sugerują zastosowanie **rytuksymabu**. Zdaniem ekspertów ICR alternatywne metody leczenia (alemtzumab, chemioterapia, przeszczep komórek krwiotwórczych) ze względu na niepotwierdzoną skuteczność kliniczną oraz dużą toksyczność powinny być rozważane jako ostatnia opcja terapeutyczna.

W przypadkach nagłych w ramach **leczenia ratunkowego** zaleca się doraźne podanie kombinacji I linii terapii (wysokie dawki GKS lub IVIG) i/lub przeprowadzenie transfuzji płytek krwi. Jako dodatkowe opcje mogą być stosowane IV anty-D, winkrystyna, leki anty-fibrynolityczne w połączeniu z terapią I linii lub splenektomia. [7, 22] Podsumowanie międzynarodowych wytycznych przedstawiono poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Podsumowanie międzynarodowych wytycznych (ASH, ICR) dotyczących leczenia ITP w populacji dorosłych [7, 22]**

Linia leczenia	Interwencja	Wskazanie / Dodatkowe uwagi
I linia	<b>GKS</b> (prednizon, metyloprednizon, deksametazon)	Standardowe leczenie początkowe
	<b>IVIG</b>	Przeciwwskazania do GKS lub w celu szybkiego podniesienia liczby płytek krwi
	<b>IV anty-D</b>	Przeciwwskazania do GKS, pacjenci Rh(+), bez splenektomii
II linia	<b>Leczenie chirurgiczne (splenektomia)</b>	Opcja terapeutyczna z najwyższym prawdopodobieństwem powodzenia terapii
	<b>Agoniści TPO-R</b> (eltrombopag, romiplostym)	Skuteczność kliniczna udowodniona w kontrolowanych badaniach klinicznych. Przerwanie leczenia w większości prowadzi do nawrotu małopłytkowości
	<b>Rytuksymab</b>	Dane z licznych badań niekontrolowanych wskazują na możliwą skuteczność kliniczną rytuksymabu u pacjentów po nawrocie ITP, jak i z oporną ITP. Przed rozpoczęciem terapii konieczne wykluczenie WZW-B
III linia	<b>Immunosupresja</b> (mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, azatiopryna, danazol, dapson, cyklosporyna A)	Stosowane w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP. Danazol i dapson stosuje się u pacjentów w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii. Istotnym ograniczeniem terapii cyklosporyną A ± prednizon są działania niepożądane.
	<b>Agoniści TPO-R</b> (eltrombopag, romiplostym)	Skuteczność kliniczna udowodniona w kontrolowanych badaniach klinicznych. Przerwanie leczenia w większości prowadzi do nawrotu małopłytkowości

Linia leczenia	Interwencja	Wskazanie / Dodatkowe uwagi
	<b>Rytuksymab</b>	Dane z licznych badań niekontrolowanych wskazują na możliwą skuteczność kliniczną rytuksymabu u pacjentów po nawrocie ITP, jak i z oporną ITP. Przed rozpoczęciem terapii konieczne wykluczenie WZW-B
	<b>Pozostałe leczenie</b> (alemtuzumab, chemioterapia, przeszczep)	Ograniczone dowody naukowe na temat skuteczności klinicznej, wysoka toksyczność terapii
<b>Leczenie ratunkowe</b>	<b>wysokie dawki GKS lub IVIG, transfuzja płytek krwi</b> , a także: IV anty-D, winkrystyna, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii	–

### 3.2.2. Wytyczne NICE

Wytyczne opublikowane przez NICE, w przeciwieństwie do wyżej opisanych dokumentów opracowanych przez towarzystwa i organizacje zajmujące się tematyką hematologiczną, zostały przygotowane dla pojedynczych technologii lekowych (eltrombopag i romiplostym) i nie zawierają całości algorytmu postępowania w przewlekłym ITP. Zgodnie z wytycznymi NICE, zarówno eltrombopag jak i romiplostym należy stosować zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (II i III linia), pod warunkiem, że:

- u pacjenta stwierdza się oporność na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub
- u pacjenta występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej. [23, 24]

Opublikowane zalecenia uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a także zbliżoną efektywnością kosztową obu preparatów. Podsumowanie wytycznych NICE zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Podsumowanie wytycznych NICE dotyczących leczenia agonistami TPO-R pacjentów z przewlekłą ITP

Linia leczenia	Interwencja	Dodatkowe uwagi
<b>I linia</b>	BD	BD
<b>II linia</b>	<b>Agonista TPO-R</b> (eltrombopag, romiplostym)	U pacjentów opornych na standardowe leczenie oraz terapię ratunkową lub u pacjentów z ciężką postacią ITP i wysokim ryzykiem krwawień, którzy wymagają częstego leczenia ratunkowego
<b>III linia</b>	<b>Agonista TPO-R</b> (eltrombopag, romiplostym)	U pacjentów opornych na standardowe leczenie oraz terapię ratunkową lub u pacjentów z ciężką postacią ITP i wysokim ryzykiem krwawień, którzy wymagają częstego leczenia ratunkowego
<b>Leczenie ratunkowe</b>	BD	BD

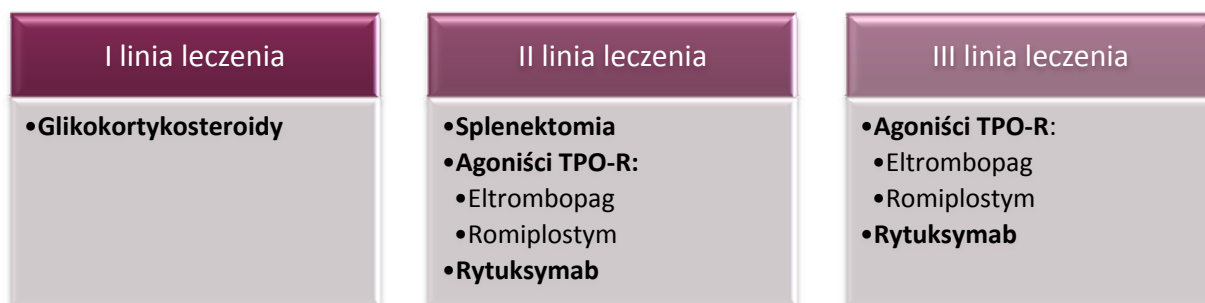
### 3.3. Podsumowanie wytycznych

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie opisują zasadniczo spójny algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłej ITP.

1. Głównym celem leczenia przewlekłej ITP jest ochrona pacjenta przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez utrzymanie odpowiedniej hemostazy, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia (PTH, ASH, ICR).
2. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których liczba płytek spadła poniżej 30 tys./mm<sup>3</sup>, natomiast chorzy z liczbą płytek >50 tys./mm<sup>3</sup> wymagają leczenia, jeśli występują u nich inne czynniki zwiększające ryzyko krwawień (PTH, ASH, ICR).
3. Podstawowym leczeniem I linii są GKS, dla których alternatywą w przypadku konieczności szybkiego podniesienia płytek są IVIG oraz IV anty-D (PTH, ASH, ICR).
4. W ramach terapii II linii zalecana jest splenektomia (ASH, ICR), a w przypadku przeciwwskazań do jej wykonania rekomenduje się zastosowanie terapii z wykorzystaniem agonistów TPO-R – eltrombopagu lub romiplostymu (PTH, ASH, ICR, NICE). Ponadto dopuszcza się stosowanie rytuksymabu (PTH, ASH, ICR). Leczenie immunosupresyjne może być rozważane w przypadku niepowodzenia ww. opcji terapeutycznych (PTH, ICR).
5. W przypadku nieskuteczności I i II linii leczenia, w tym także splenektomii, stosuje się leczenie za pomocą **agonistów TPO-R – eltrombopagu lub romiplostymu** (PTH, ASH, ICR, NICE). W tej linii leczenia niektóre wytyczne u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia sugerują zastosowanie **rytuksymabu** (ASH). Chemioterapia, alemtzumab oraz przeszczep komórek hematopoetycznych ze względu na niepotwierdzoną skuteczność oraz dużą toksyczność powinny być rozważane jedynie u pacjentów z ciężką ITP, jako ostanía opcja terapeutyczna.
6. W stanach nagłych zgodnie z wytycznymi polskimi i zagranicznymi stosuje się leczenie ratunkowe (PTH, ASH, ICR). W ramach leczenia ratunkowego wykorzystywane są zwykle: wysokie dawki GKS i IVIG, transfuzje płytek krwi, a także inne opcje: IV anty-D, winkrystyna, leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii lub splenektomia.
7. Podsumowując, w dalszej części analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory rozważone zostaną: **inni niż eltrombopag agoniści TPO-R (romiplostym) oraz rytuksymab**.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego ITP na podstawie wytycznych praktyki klinicznej**



## 4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE I W EUROPIE

Dane na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce i w Europie uzyskano na podstawie:

- badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy zajmujących się leczeniem ITP w Polsce,
- opinii eksperta klinicznego zajmującego się leczeniem ITP w Polsce,
- opinii ekspertów klinicznych powołanych przez AOTM,
- doniesień naukowych opublikowanych w czasopismach recenzowanych, opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną w Europie.

### 4.1. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Polsce na podstawie badania ankietowego

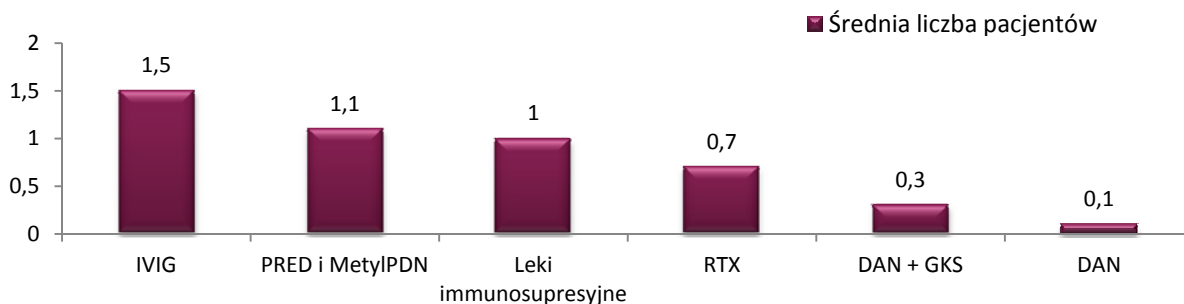
W badaniu ankietowym uczestniczyli lekarze prowadzący terapię dorosłych pacjentów z ITP. Badanie zostało zrealizowane w grudniu 2013 roku. Do badania włączono 10 lekarzy z 10 ośrodków hematologicznych w Polsce. Liczba pacjentów z przewlekłą ITP pozostających pod opieką jednego lekarza wynosiła średnio 23, w tym średnio 5 pacjentów po splenektomii.

Wyniki ankiety wskazują, że w Polsce po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, wykorzystywane są różnorodne opcje terapeutyczne, w tym: sterydy (prednizon i metyloprednizolon), immunoglobuliny, rytuksymab, danazol w monoterapii i terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami oraz inne leki immunosupresyjne. Wśród najczęściej stosowanych opcji wymienia się: glikokortykosteroidy, oraz immunoglobuliny (Wykres 1). Ankietowani lekarze jako powody zastosowania GKS we wspomnianej grupie pacjentów wskazywali: brak innych opcji terapeutycznych dostępnych na rynku (3 lekarzy), postępowanie zgodne z przyjętymi standardami leczenia (3 lekarzy), nie potrafili określić przyczyny takiego postępowania (4 lekarzy) lub wskazywali inny powód (1 lekarz). Jednocześnie 5 spośród ankietowanych lekarzy stwierdziło, że leczenie z wykorzystaniem glikokortykosteroidów stanowi terapię o niskiej lub bardzo niskiej skuteczności klinicznej, a szacowany na podstawie odpowiedzi lekarzy średni odsetek niepowodzeń wspomnianej terapii wynosi 75% pacjentów. Z kolei immunoglobuliny u pacjentów po splenektomii stosowane są jako leczenie ratunkowe, leczenie okołozabiegowe lub leczenie podtrzymujące (cykl systematycznego podawania) w zależności od potrzeb pacjenta. Szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w aneksie (Rozdz. 15.1).



**Wykres 1.**

**Średnia liczba pacjentów po nieskutecznej splenektomii, u których zastosowano poszczególne opcje terapeutyczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy**



#### 4.2. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Polsce na podstawie opinii eksperta

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ze względu na znaczne ograniczenia finansowe związane z leczeniem przewlekłej ITP niewiele opcji terapeutycznych jest dostępnych dla pacjentów chorych na przewlekłą ITP, którzy przeszli zabieg splenektomii. W opinii eksperta w przypadku niepowodzenia splenektomii najczęściej stosuje się niskie dawki glikokortykosteroidów w terapii przewlekłej, ze względu na mniejsze obciążenie pacjenta w porównaniu z innymi opcjami leczenia. Ograniczeniem do stosowania tej formy leczenia są jednak powikłania typowe dla sterydoterapii. Agoniści TPO-R nie są obecnie stosowani ze względu na brak refundacji, a zatem koszty tej terapii musiałyby być pokrywane ze środków własnych świadczeniodawców lub ze środków własnych pacjenta. Wg eksperta rytuksymab nie jest lekiem stosowanym standardowo w praktyce klinicznej ze względu na ograniczenia finansowe oraz potencjalne ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza u pacjentów z obniżoną odpornością. Dożylnie immunoglobuliny charakteryzują się stosunkowo wysoką skutecznością, jednakże z uwagi na wysokie koszty i konieczność częstego powtarzania wlewów są one zarezerwowane głównie dla kobiet ciężarnych oraz w leczeniu doraźnym stanów nagłych, wymagających szybkiego podniesienia liczby płytek krwi (np. krwotok domózgowy lub krwawienie do przewodu pokarmowego). Immunoglobuliny anti-D nie są stosowane u pacjentów z ITP w Polsce (jedyne dostępne tego typu preparaty podaje się kobietom w ciąży z konfliktem serologicznym). [25]

#### 4.3. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Polsce na podstawie informacji opublikowanych przez AOTM

Zgodnie z informacjami opublikowanymi w rekomendacjach AOTM z 2012 roku do opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, w Polsce zalicza się: rytuksymab, danazol, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna A). W niektórych przypadkach konieczne jest także stosowanie chemioterapii złożonej w schematach podobnych do tych stosowanych w przypadku nowotworów szpiku kostnego. Niemniej jednak leki immunosupresyjne oraz chemioterapia cechują się

niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, na który składają się m.in.: zaburzenia funkcjonowania szpiku kostnego, wtórne nowotwory oraz toksyczny wpływ na płód w przypadku terapii kobiet w ciąży. Według informacji opublikowanych przez AOTM **rytuksymab jest także najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z oporną ITP**. W rekomendacji wydanej przez prezesa AOTM nr 74/2012 podano także, że rytuksymab jest finansowany ze środków publicznych w omawianej populacji *off-label*. [26–31]

#### 4.4. Standardy postępowania klinicznego w ITP w Europie

W 2010 roku Rodeghiero i wsp. opublikowali dane dotyczące schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu ITP w krajach europejskich (Francja, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania). Publikacja składała się z dwóch części. W pierwszej przedstawiono wyniki badania, w którym uczestniczyło 34 lekarzy z różnych części Europy. Przy kwalifikacji lekarzy do badania uwzględniono liczbę leczonych przez nich pacjentów oraz liczbę prowadzonych badań klinicznych w tym wskazaniu. Następnie każdy z badaczy został poproszony o udostępnienie historii choroby 40 kolejnych dorosłych pacjentów, leczonych w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Łącznie przeanalizowano wyniki 610 pacjentów z ITP, zwracając szczególną uwagę na dane demograficzne, historię choroby, rodzaj stosowanej terapii oraz czynniki warunkujące jej wybór. Wyniki tej części badania wskazują, że spośród 610 pacjentów uwzględnionych w analizie 61% otrzymywało leczenie ITP. Do najczęstszych terapii należały kortykosteroidy (41%), IVIG (11%) oraz leki immunosupresyjne (9%). [32]

Kolejnym etapem badania było przeprowadzenie ankiety (panel Delphi) wśród 35 lekarzy hematologów oraz internistów, z których 34 brało udział w pierwszej części badania. Ankieta dotyczyła schematów leczenia oraz opinii na temat opcji terapeutycznych, ich skuteczności, bezpieczeństwa oraz potencjalnych działań niepożądanych, a także preferencji przy wyborze terapii oraz wpływu terapii na jakość życia pacjentów. [32]

Spółród ankietowanych lekarzy 45% wskazało, że głównym celem leczenia pacjentów z ITP jest osiągnięcie liczby płytek krwi większej lub równej 30 tys./mm<sup>3</sup>, redukcja ryzyka krwotoków oraz zapobieganie krwawieniom. Najczęściej stosowaną terapią są kortykosteroidy (25–65% w zależności od kraju), a następnie dożylna immunoglobulina (7–15%). Splenektomię przeprowadza się u 6% pacjentów, a transfuzję płytek krwi u 2%. [32]

Według 91% lekarzy w przypadku pacjentów przed zabiegiem splenektomii **I linię** terapii powinny stanowić kortykosteroidy, natomiast **II linię** – splenektomia (71% opinii), IVIg (66%), leki immunosupresyjne (33%) lub rytuksymab (28%). Jako **III linię** terapii najczęściej wskazywano rytuksymab (60%), leki immunosupresyjne (57%), splenektomię (46%), IVIg (34%) oraz kortykosteroidy (28%).

U pacjentów, **którzy przeszli zabieg splenektomii**, kolejną linią leczenia powinny być kortykosteroidy, choć zgoda na stosowanie ich w tej linii terapii nie była już tak duża (63%). [32] Drugą

linię terapii u pacjentów po splenektomii powinny stanowić leki immunosupresyjne (49%), rytuksymab (40%), IVIg (29%), cyklofosfamid (22%) i danazol (13%). W trakcie dyskusji nie uzyskano zgody w kwestii interwencji, które powinny stanowić trzecią linię terapii u pacjentów po splenektomii. [32]

Za najbardziej skuteczną opcję terapeutyczną uczestnicy panelu uznali splenektomię (88% ankietowanych) oraz kortykosteroidy (84%). [32]

#### 4.5. Podsumowanie

Analiza rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce i w Europie wykazała, że o ile postępowanie I i II linii leczenia jest ugruntowane, o tyle brak jest wśród ekspertów klinicznych spójnego stanowiska odnośnie terapii pacjentów po niepowodzeniu kolejnych linii leczenia, w tym także po splenektomii. Wyniki przeprowadzonego w Polsce w 2013 roku badania ankietowego wśród lekarzy specjalistów z zakresu hematologii wykazały, że w przedmiotowej populacji pacjentów stosuje się: kortykosteroidy, IVIG, rytuksymab, leki immunosupresyjne oraz inne leki również w ramach terapii złożonych. Większość wymienionych powyżej opcji terapeutycznych wykazuje ograniczoną skuteczność kliniczną w docelowej populacji pacjentów, która nigdy nie została potwierdzona w ramach poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badań RCT. W przypadku kortykosteroidów istotnym aspektem ograniczającym przewlekłe stosowanie są typowe powikłania, natomiast leczenie IVIG ze względu na ograniczenia finansowane zarezerwowane jest do szczególnych przypadków klinicznych, obejmujących terapię kobiet w ciąży, leczenie ratunkowe lub przygotowanie do planowanych zabiegów medycznych. Stosowanie środków immunosupresyjnych z kolei ogranicza wysoka toksyczność terapii. Stosowanie nowoczesnych technologii, posiadających rejestrację (eltrombopag i romiplostym) w omawianym wskazaniu, jak również potwierdzoną w badaniach klinicznych skuteczność, jest silnie ograniczone i było finansowane w niektórych ośrodkach w ramach badań klinicznych lub ze środków własnych ośrodka. Według informacji zawartych w dokumentach opublikowanych przez AOTM, wśród opcji terapeutycznych najczęściej stosowanych w populacji pacjentów z oporną ITP wymienia się rytuksymab. AOTM wskazuje także, że lek ten jest finansowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu *off-label*.

Podsumowując, obecnie w Polsce brak jest ugruntowanego postępowania klinicznego w terapii pacjentów z przewlekłą ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, co wynika przede wszystkim z braku finansowania agonistów TPO-R, czyli jedynej grupy leków o udowodnionej skuteczności w tej grupie chorych. Stosowanie innych opcji terapeutycznych w praktyce klinicznej stanowi jedynie rozwiązanie tymczasowe i w świetle zebranych informacji należy traktować je jako **najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, Best Supportive Care)**. Według danych opublikowanych przez AOTM do najczęściej stosowanych leków u pacjentów z przewlekłym ITP po zabiegu splenektomii zaliczany jest **rytuksymab**.

## 5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

### 5.1. Eltrombopag (Revolade®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** środki przeciwkrwotoczne ATC: B02BX05. [2]

**Mechanizm działania:** Eltrombopag jest drobnocząsteczkowym, doustnym agonistą receptora dla trombopoetyny, który oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego TPO-R i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. [2]

**Wskazania do stosowania:** Eltrombopag wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia GKS, immunoglobuliny). Eltrombopag może być stosowany jako leczenie II rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. Ponadto eltrombopag zarejestrowany jest do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłym WZW-C, u których stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub kontynuację terapii opartej na interferonach. [2]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję zawartą w leku. [2]

**Dawkowanie:** Dawka leku dostosowywana jest indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Eltrombopag podawany jest doustnie w postaci tabletek w dobowej dawce 50 mg (zalecana dawka początkowa) lub 25 mg (w przypadku pacjentów pochodzenia azjatyckiego). Po rozpoczęciu leczenia dawkę leku należy tak dobrać, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ , przy czym nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg/dobę. Leczenie przerywa się, jeśli po 4 tyg. stosowania maksymalnej dawki leku liczba PLT nie zwiększy się do poziomu umożliwiającego uniknięcie klinicznie istotnego krwawienia lub gdy liczba PLT wzrośnie  $>250\ 000/\text{mm}^3$ . [2]

**Działania niepożądane:** Do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) oraz częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu eltrombopagu należą: bezsenność, bóle głowy, parestezje, zaćma, zespół suchego oka, nudności, biegunka, zaparcia, ból w nadbrzuszu, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby, wysypka, świąd, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kości, zmęczenie, obrzęki obwodowe. [2]

**Status rejestracyjny:** Eltrombopag (Revolade®) został dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 11 marca 2010 r. (EU/1/10/612/001, EU/1/10/612/002, EU/1/10/612/003). [2] Na terenie Stanów Zjednoczonych eltrombopag został zarejestrowany przez FDA 20 listopada 2008 roku pod nazwą handlową Promacta. [33]

**Status refundacyjny w Polsce:** Eltrombopag nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej ITP. [34] Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline.

## 5.2. Romiplostym (Nplate®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04. [35]

**Mechanizm działania:** Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem), które sygnalizuje i aktywuje za pomocą TPO-R wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. [35]

**Wskazania do stosowania:** Romiplostym wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia GKS i immunoglobulinami). Ponadto romiplostym można zastosować jako leczenie II rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana. [35]

**Dawkowanie:** Romiplostym podawany jest raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Dawka początkowa wynosi 1 µg/kg mc. W trakcie terapii dawka leku dostosowywana jest do potrzeb pacjenta, w zależności od poziomu PLT (zwiększana lub zmniejszana). Cotygodniową dawkę leku zwiększa się o 1 µg/kg mc. do czasu uzyskania  $PLT \geq 50\ 000/mm^3$ . Dawka maksymalna wynosi 10 µg/kg mc. Ocenę poziomu płytek przeprowadza się raz w tygodniu, do czasu uzyskania liczby płytek  $\geq 50\ 000/mm^3$  utrzymującej się przez okres co najmniej 4 tyg. bez dostosowywania dawki, a następnie raz w miesiącu.

Z kolei zmniejszenie cotygodniowej dawki leku o 1 µg/kg mc powinno mieć miejsce, jeśli poziom płytek przekroczy 200 tys./mm<sup>3</sup> w ciągu dwóch kolejnych tygodni. Leczenie przerywa się, jeśli PLT przekroczy 400 tys./mm<sup>3</sup>. Leczenie należy ponadto przerwać, gdy podawanie leku w najwyższej dopuszczalnej dawce przez 4 tygodnie nie spowoduje wzrostu PLT do wartości oczekiwanej (pozwalające uniknąć klinicznie istotnego krwawienia). [35]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję zawartą w leku. [35]

**Działania niepożądane:** Do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) oraz częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu romiplostimu należą: zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość, nadwrażliwość układu immunologicznego, obrzęk naczynioruchowy, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy,

objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania, stłuczenie, skurcze mięśni, bóle głowy, stawów, mięśni, kończyn, pleców oraz kości, zawroty głowy, migreny, parestezje, bezsenność, zatorowość płucna, świąd, wybroczyny, wysypka oraz nagłe zaczerwienie. [35]

**Status rejestracyjny:** Romiplostym (Nplate®) został dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 4 lutego 2009 (EU/1/08/497/00, 1 EU/1/08/497/003). [35] Na terenie Stanów Zjednoczonych romiplostym został zarejestrowany przez FDA 22 sierpnia 2008 roku. [36]

**Status refundacyjny w Polsce:** Romiplostym nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej ITP. [34] Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V.

### 5.3. Rytuksymab (MabThera®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02. [37]

**Mechanizm działania:** Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa, zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fc $\gamma$ , znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. [37]

**Wskazania do stosowania:** Rytuksymab nie posiada wskazania rejestracyjnego w leczeniu ITP, natomiast jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w przypadku wystąpienia chłoniaków niezłośliwych (NHL), przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). [37]

**Dawkowanie:** Terapia rytuksymabem powinna być prowadzona pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. [37] W zależności od wskazania rytuksymab stosuje się w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> (NHL, PBL) lub 1000 mg (RZS) w różnych schematach terapeutycznych. Rytuksymab może być podawany w monoterapii (NHL, RZS) lub w skojarzeniu z chemioterapią (NHL, PBL).

Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że rytuksymab w leczeniu ITP (*off-label*) najczęściej stosowany jest w schemacie 375 mg/m<sup>2</sup> na tydzień przez 4 tygodnie. [38–45]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję zawartą w leku. [37]



**Działania niepożądane:** Do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) oraz częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów z NHL, PBL lub RZS po zastosowaniu rytuksymabu należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B1, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd, pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień), obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, szumy uszne, ból ucha, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia sercowe, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, świąd, wysypka, łysienie, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność, zakażenie układu moczowego, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp, reakcje związane z wlewem dożylnym, hipercholesterolemia, migrena, rwa kulszowa, depresja, lęk, niestrawność, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG. [37] Raportowano również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) wśród pacjentów stosujących rytuksymab. [46–52]

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z oporną ITP leczonych rytuksymabem raportowano następujące działania niepożądane: gorączka, dreszcze, problemy z układem oddechowym, nudności, zawroty głowy, zapalenie płuc, hipogammaglobulinemia, wysypka, ból mięśni, tachykardia, bezobjawowa neutropenia, toczeń rumieniowy, pemfigoid klasyczny. [38–43]

**Status rejestracyjny:** Rytuksymab (MabThera®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 2 czerwca 1998 roku (EU/1/98/067/002) we wskazaniu obejmującym pacjentów z NHL, PBL, RZS. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 czerwca 2008. [37] Obecnie (grudzień 2013 roku) preparat nie posiada w Polsce pozwolenia na stosowanie w leczeniu ITP. [37]

**Status refundacyjny w Polsce:** Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku rytuksymab nie znalazł się w wykazie leków refundowanych w leczeniu przewlekłej ITP.

[34] Istnieją jednak opublikowane dokumenty (rekomendacji nr 74/2012 AOTM), w których wskazuje się rytuksymab jako lek refundowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej ITP (*off-label*).

[26] Podmiot odpowiedzialny: Roche Pharma AG. [37]



## 6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 6.1. Cel i metodyka

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu oraz potencjalnych komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą ITP po niepowodzeniu splenektomii.

W ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano najlepszych dostępnych dla danej opcji terapeutycznej dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia, które przedstawia tabela poniżej (Tabela 5). W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację wiarygodnych opracowań wtórnych (metaanalizy i przeglądy systematyczne). W przypadku ich braku do wstępnej analizy klinicznej kwalifikowano badania pierwotne będące randomizowanymi próbami klinicznymi. Danych poszukiwano w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, Cochrane Library, CRD) oraz poprzez analizę referencji wytycznych wydanych przez towarzystwa naukowe zajmujące się ITP. Uzupełniająco przeszukano także rejestr badań klinicznych (clinicaltrials.gov). Data ostatniego przeszukania przypada na 19 sierpnia 2013 r.

**Tabela 5.**  
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia do wstępnej analizy klinicznej
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą ITP, po nieskuteczności zabiegu splenektomii
Oceniane interwencje	Eltrombopag Romiplostim Rytuksymab BSC
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie Bezpieczeństwo
Metodyka	<b>Opracowania wtórne:</b> wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT <b>Badania RCT</b>

### 6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Przeszukanie baz informacji medycznej pozwoliło na identyfikację 6 opracowań wtórnych, niemniej jednak były one dedykowane populacji ogólnej pacjentów z ITP (po zabiegu splenektomii lub z zachowaną śledzioną) i tylko w nielicznych przeprowadzono analizę w warstwach, jednakże bez prezentacji danych liczbowych. [53–58] Zidentyfikowane opracowania wtórne uznano za niewystarczające do przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej, dlatego poszukiwano badań RCT. W wyniku niesystematycznego wyszukiwania w bazach informacji medycznej zidentyfikowano **4 badania RCT** opisane w 6 publikacjach, w tym:

- 3 badania RCT dla porównania ELT z BSC [59–63],
- 1 badanie RCT dla porównania ROM z BSC [64].

Nie odnaleziono badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań klinicznych zakwalifikowanych do wstępnej analizy klinicznej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Charakterystyka badań klinicznych zakwalifikowanych do wstępnej analizy klinicznej

Badanie	Metodyka badania	Porównanie	Nk vs Nb	OB [tyg.]	Populacja	Sponsor
<b>Eltrombopag</b>						
<b>Bussel 2007</b>	RCT, DB, PG, F II	ELT <sup>a</sup> vs BSC	88 vs 29	<b>12</b> (OI: 6; FU: 6)	ITP: <u>Populacja ogólna</u> (dostępne wyniki dla pts po SPL)	GSK
<b>Bussel 2009</b>	RCT, DB, PG, F III	ELT vs BSC	76 vs 38	<b>12</b> (OI: 6; FU: 6)	ITP: <u>Populacja ogólna</u> (dostępne wyniki dla pts po SPL)	GSK
<b>RAISE</b>	RCT, DB, PG, F III	ELT vs BSC	135 vs 62	<b>30</b> (OI: 26; FU: 4)	ITP: <u>Populacja ogólna</u> (dostępne wyniki dla pts po SPL)	GSK
<b>Romiplostym</b>						
<b>Kuter 2008a</b>	RCT, DB, PG, F III	ROM vs BSC	42 vs 21	<b>36</b> (OI: 24; FU: 12)	ITP: <u>Populacja po SPL</u>	Amgen
<b>Rytuksymab</b>						
<i>Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do wstępnej analizy klinicznej</i>						

OI – okres interwencji; FU – okres *follow-up*

a) Bussel 2007 to badanie 4-ramienne, w którym ELT w dawce 30, 50 i 75 mg/dobę porównywano z BSC.

### 6.2.1. Eltrombopag

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie odnaleziono żadnego badania RCT dedykowanego wyłącznie populacji pacjentów z przewlekłą ITP po niepowodzeniu splenektomii. Zidentyfikowano natomiast **3 badania RCT**, które przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów z przewlekłą ITP (pacjenci po zabiegu splenektomii oraz pacjenci z zachowaną śledzioną), a wyniki raportowano z uwzględnieniem ww. podgrup. Z tego względu wstępną analizę kliniczną w pierwszej kolejności przeprowadzono w populacji ogólnej z przewlekłą ITP, a następnie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP po niepowodzeniu splenektomii.

Odnalezione badania kliniczne stanowiły poprawnie zaprojektowane, zaślepione próby kliniczne fazy II (Bussel 2007) lub fazy III (Bussel 2009; RAISE), w których ELT porównywano z PLC w terapii dodanej do BSC. We wszystkich pracach przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją uwzględniającą: status splenektomii, terapie dodatkowe, których stosowanie zadeklarowano przed badaniem, oraz liczbę płytek krwi. W zidentyfikowanych badaniach uczestniczyło łącznie 428 pacjentów, w tym 299 w grupie ELT oraz 129 w grupie BSC. Odsetek pacjentów po splenektomii wahał się od 36% w badaniu RAISE do 47% w badaniu Bussel 2007. W badaniu Bussel 2007 oceniano 3 różne dawki ELT (30; 50; 75 mg/dobę) względem BSC. W pozostałych badaniach (Bussel 2009, RAISE) dawka ELT ustalana była indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi na leczenie. Dawka początkowa ELT wynosiła 50 mg/dobę, natomiast dawka maksymalna 75 mg/dobę. Dwa

spośród zidentyfikowanych badań to prace krótkoterminowe (Bussel 2007, Bussel 2009), w których okres obserwacji wynosił 12 tygodni (okres interwencji 6 tyg. + *follow-up* 6 tyg.), natomiast jedna praca (RAISE) była przeprowadzona w dłuższym horyzoncie czasowym, obejmującym 30-tygodniowy okres obserwacji, na który składało się 26 tygodni okresu interwencji oraz 4 tygodnie okresu *follow-up*. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki zaprezentowane w odnalezionych badaniach. W przypadku badania Bussel 2007, ze względu na wskazanie rejestracyjne, w analizie skuteczności klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawek 50 i 75 mg/dobę.

### **Populacja ogólna**

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie. Znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie ELT niż w grupie BSC obserwowano w zakresie:

- **odpowiedzi na leczenie**, zdefiniowanej jako liczba PLT > 50 tys./mm<sup>3</sup> lub liczba PLT w zakresie 50–400 tys./mm<sup>3</sup> w dowolnym momencie trwania badania;
- **odpowiedzi trwałej**, zdefiniowanej jako poziom PLT w zakresie 50–400 tys./mm<sup>3</sup> w czasie co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia;
- **odpowiedzi ogółem**, zdefiniowanej jako odpowiedź trwała lub odpowiedź przejściowa<sup>1</sup>.

Stosowanie ELT w terapii pacjentów z przewlekłym ITP istotnie statystycznie redukuje ryzyko krwawień o dowolnym stopniu nasilenia oraz krwawień istotnych klinicznie ( $p < 0,05$ ). Ocena profilu bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ELT i BSC (Tabela 7).

### **Populacja po splenektomii**

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów po zabiegu splenektomii. Znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie ELT niż w grupie BSC obserwowano w zakresie:

- **odpowiedzi na leczenie**, zdefiniowanej jako liczba PLT >50 tys./mm<sup>3</sup> lub liczba PLT w zakresie 50–400 tys./mm<sup>3</sup>;
- **odpowiedzi trwałej**, zdefiniowanej jako poziom PLT w zakresie 50–400 tys./mm<sup>3</sup> w czasie co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia.

Stosowanie ELT w terapii pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii istotnie statystycznie redukuje ryzyko istotnych klinicznie (stopień 2–4 wg WHO). Ocena profilu bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ELT a BSC (Tabela 8).

<sup>1</sup> Zdefiniowana jako poziom PLT w zakresie 50–400 tys./mm<sup>3</sup> w czasie co najmniej 4 kolejnych tygodni w dowolnym momencie trwania badania.

**Tabela 7.**  
**Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (populacja ogólna)**

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT [n/N (%)]	BSC [n/N (%)]	RR [95% CI]	p*
<b>Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy)</b>						
Bussel 2007 <sup>a</sup>	PLT > 50 tys./mm <sup>3</sup>	6	40/53 (75)	3/27 (11)	<b>6,79 [2,31; 19,96]</b>	BD
Bussel 2009	PLT > 50 tys./mm <sup>3</sup>	6	43/73 (59)	6/37 (16)	<b>3,63 [1,70; 7,74]</b>	BD
<b>RAISE</b>	PLT = 50–400 tys./mm <sup>3</sup>	26	106/135 (79)	17/62 (27)	<b>2,86 [1,89; 4,33]</b>	<0,001
<b>Inne typy odpowiedzi na leczenie</b>						
<b>RAISE<sup>b</sup></b>	Odpowiedź ogółem	26	77/95 (81)	7/39 (18)	<b>4,52 [2,29; 8,90]</b>	BD
<b>RAISE<sup>b</sup></b>	Odpowiedź trwała	26	57/95 (60)	4/39 (10)	<b>5,85 [2,28; 15,02]</b>	BD
<b>Krwawienia</b>						
Bussel 2009	Stopnia 1–4 wg WHO	6	46/76 (61)	30/38 (79)	<b>0,77 [0,60; 0,98]</b>	0,021
<b>RAISE</b>	Stopnia 1–4 wg WHO	26	106/135 (79)	56/62 (93)	<b>0,87 [0,77; 0,98]</b>	<0,001
<b>RAISE</b>	Stopnia 2–4 wg WHO (istotne klinicznie)	26	44/135 (33)	32/62 (52)	<b>0,63 [0,45; 0,89]</b>	<0,001
<b>AEs ogółem</b>						
Bussel 2007 <sup>a</sup>	x	12	45/88 (51)	17/29 (59)	0,87 [0,60; 1,26]	BD
Bussel 2009	Stopnia 1–5 CTCAE	12	45/76 (59)	14/38 (37)	<b>1,61 [1,02; 2,54]</b>	BD
<b>RAISE</b>	Stopnia 1–5 CTCAE	30	118/135 (87)	56/61 (92)	0,95 [0,86; 1,05]	BD

\* Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) W ocenie skuteczności uwzględniono wyniki dla dawki 50 i 75 mg/dobę.

b) Analiza *post-hoc*.

c) W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki dla dawek 30; 50 i 75 mg/dobę.

**Tabela 8.**  
**Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla eltrombopagu w populacji z przewlekłą ITP (populacja po splenektomii)**

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT [n/N (%)]	BSC [n/N (%)]	RR [95% CI]	p*
<b>Odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy)</b>						
Bussel 2007 <sup>a</sup>	PLT > 50 tys./mm <sup>3</sup>	6	16/26 (62)	2/14 (14)	<b>4,31 [1,15; 16,10]</b>	BD
Bussel 2009	PLT > 50 tys./mm <sup>3</sup>	6	19/31 (62)	2/14 (15)	<b>4,29 [1,15; 15,95]</b>	BD
<b>RAISE</b>	PLT = 50–400 tys./mm <sup>3</sup>	26	bd/50	bd/21	<b>OR<sup>b</sup> = 6,02 [1,31; 27,57]</b>	0,002
<b>Inne typy odpowiedzi na leczenie</b>						
<b>RAISE<sup>c</sup></b>	Odpowiedź ogółem	26	19/37 (51)	1/12 (8)	6,16 [0,92; 41,30]	BD
<b>RAISE<sup>c</sup></b>	Odpowiedź trwała	26	26/37 (70)	2/12 (17)	<b>4,22 [1,17; 15,20]</b>	BD
<b>Krwawienia</b>						
<b>RAISE</b>	Stopnia 2–4 wg WHO (istotne klinicznie)	26	19/50 (38)	15/21 (70)	<b>0,53 [0,34; 0,83]</b>	0,041
<b>AEs ogółem</b>						
<b>RAISE</b>	Stopnia 1–5 CTCAE	30	49/50 (98)	20/20 (100)	0,99 [0,92; 1,08]	BD

\* Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) W ocenie skuteczności uwzględniono wyniki dla dawki 50 i 75 mg/dobę.

b) OR [99% CI] – podany przez autorów publikacji; sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów.

c) Analiza *post-hoc*.

## 6.2.2. Romiplostym

W wyniku wyszukiwania w bazach informacji medycznej odnaleziono jedną randomizowaną próbę kliniczną (Kuter 2008a), zaprojektowaną do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii romiplostymem, w całości dedykowaną populacji pacjentów z przewlekłą ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii.

Badanie RCT stanowiło poprawnie zaprojektowaną, zaślepioną próbę kliniczną III fazy, w której ROM porównywano z PLC w terapii dodanej do BSC. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa alokacji do grupy bez aktywnego leczenia, randomizację przeprowadzono w schemacie 2:1. Do badania zakwalifikowano łącznie 63 pacjentów, w tym 42 w grupie ROM oraz 21 w grupie BSC. Dawkę ROM ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg/tydz., natomiast dawka maksymalna 15 µg/kg/tydz. Okres obserwacji ustalono na 36 tygodni, w tym 24-tygodniowy okres interwencji oraz 12-tygodniowy *follow-up*, podczas którego pacjenci nie otrzymywali badanych interwencji. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki zaprezentowane w pracy Kuter 2008a.

Wyniki wstępnej analizy klinicznej opracowanej na podstawie wyników badania Kuter 2008a wskazują na istotną statystycznie przewagę ROM nad BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie. Znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie ROM niż w grupie BSC obserwowano w zakresie:

- **odpowiedzi trwałej**, zdefiniowanej jako poziom PLT > 50 tys./mm<sup>3</sup> w czasie co najmniej 6 tygodni w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia;
- **odpowiedzi przejściowej**, zdefiniowanej jako PLT > 50 tys./mm<sup>3</sup> w czasie co najmniej 4 tygodni bez odpowiedzi trwałej między 2 a 25 tygodniem badania;
- **odpowiedzi ogółem**, zdefiniowanej jako odpowiedź trwała lub przejściowa.

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka krwawień. Ocena profilu bezpieczeństwa wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a BSC (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla romiplostymu w populacji z przewlekłą ITP (populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM [n/N (%)]	BSC [n/N (%)]	RR [95% CI]	p*
<b>Odpowiedź na leczenie</b>						
<b>Kuter 2008a</b>	Odpowiedź ogółem	24	33/42 (79)	0/21 (0)	<b>34,28 [2,20; 533,41]</b>	<0,0001
<b>Kuter 2008a</b>	Odpowiedź trwała (pierwszorzędowy punkt końcowy)	24	16/42 (38)	0/21 (0)	<b>16,88 [1,06; 268,42]</b>	0,0013
<b>Kuter 2008a</b>	Odpowiedź przejściowa	24	17/42 (40)	0/21 (0)	<b>17,91 [1,13; 284,00]</b>	BD
<b>Krwawienia</b>						
<b>Kuter 2008a</b>	Stopnia ≥2	24	9/42 (21)	8/21 (38)	0,56 [0,25; 1,25]	NS

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM [n/N (%)]	BSC [n/N (%)]	RR [95% CI]	p*
Kuter 2008a	Stopnia $\geq 3$ (istotne klinicznie)	24	4/42 (10)	4/21 (19)	0,50 [0,14; 1,80]	NS
<b>AE ogółem</b>						
Kuter 2008a	x	36	42/42 (100)	20/21 (95)	1,06 [0,94; 1,19]	BD

\* Wartość p raportowana przez autorów badania.

### 6.2.3. Rytuksymab

Nie odnaleziono badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii rytuksymabem w populacji pacjentów z przewlekłą ITP po zabiegu splenektomii. Wytyczne praktyki klinicznej (PTH, ASH, ICR) oraz opracowanie wtórne (Arnold 2007) wskazują na dostępność dowodów naukowych o niższym poziomie wiarygodności, tj. badań nRCT. [7, 21, 22, 53]

## 6.3. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej

### Dostępność dowodów naukowych

1. W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano **4 randomizowane próby kliniczne**, spośród których **3 prace dotyczyły ELT i 1 dotyczyła ROM**.
2. Nie zidentyfikowano badań RCT dla ELT dedykowanych wyłącznie populacji pacjentów z przewlekłą ITP po niepowodzeniu splenektomii. Wspomniane powyżej odnalezione 3 randomizowane próby kliniczne przeprowadzone zostały w populacji obejmującej pacjentów z przewlekłą ITP niezależnie od przebytego zabiegu. Niemniej jednak w dostępnych publikacjach zaprezentowano wyniki dotyczące podgrupy pacjentów po splenektomii.
3. Jedno odnalezione badanie RCT dla ROM w całości dedykowane było pacjentom z przewlekłą ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii.
4. W odnalezionych pracach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ELT lub ROM w porównaniu z PLC w terapii dodanej do BSC.
5. **Nie odnaleziono badań RCT dla RTX** przeprowadzonych w populacji pacjentów z przewlekłą ITP po niepowodzeniu splenektomii.

### Wyniki wstępnej analizy klinicznej

1. Wyniki wstępnej analizy klinicznej potwierdzają skuteczność ELT zarówno w populacji ogólnej pacjentów z przewlekłym ITP, jak również w populacji po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. Wykazano, iż stosowanie ELT w porównaniu z BSC w sposób znamieny statycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz redukuje ryzyko krwawień, w tym także krwawień istotnych klinicznie.

2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej potwierdzają skuteczność ROM w terapii pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. Wykazano, iż stosowanie ROM w porównaniu z BSC w sposób znamienny statycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka krwawień.
3. Wyniki badań randomizowanych wskazują, iż oba preparaty – eltrombopag i romiplostym - cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
4. W przypadku rytuksymabu brak jest dowodów naukowych z najwyższego poziomu klasyfikacji, tj. badań RCT, pozwalających na wyciągnięcie wniosków dotyczących efektywności klinicznej tego leku w populacji pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu splenektomii.

## 7. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

### 7.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Żaden z preparatów należących do grupy agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym) nie jest obecnie refundowany w Polsce ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej ITP. Dane na temat statusu refundacyjnego rytuksymabu w leczeniu pacjentów z przewlekłym ITP są niejasne. Zgodnie z informacją zawartą w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia lek ten nie jest finansowany ze środków publicznych, niemniej jednak istnieją doniesienia wskazujące na dostępność tego leku w ramach innych form finansowania. [26, 34]

Tabela 10.  
Status refundacyjny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie w Polsce

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Finansowanie ze środków publicznych	Sposób finansowania	Źródło danych
Eltrombopag	Revolade®	GSK	NIE	ND	Obwieszczenie MZ [34]
Romiplostym	Nplate®	Amgen	NIE	ND	Obwieszczenie MZ [34]
Rytuksymab	MabThera®	Roche Pharma	NIEJASNE	ND	Obwieszczenie MZ [26, 34]

### 7.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i zagranicą, dotyczące finansowania agonistów TPO-R oraz rytuksymabu w terapii przewlekłej ITP. Odnaleziono łącznie 12 dokumentów opisujących rekomendacje finansowe w przedmiotowym wskazaniu.

#### Eltrombopag

Rada Przejrzystości AOTM oraz Prezes AOTM w swoich stanowiskach z 2012 r. uznali za niezasadne finansowanie produktu leczniczego **Revolade®** ze środków publicznych u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP. Stanowisko zostało uzasadnione brakiem dowodów naukowych potwierdzających zmniejszenie ryzyka poważnych krwawień po podaniu ELT oraz brakiem efektywności kosztowej ELT w porównaniu z terapią standardową. Niemniej jednak Rada Przejrzystości uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień w ramach programu lekowego uwzględniającego pacjentów przewlekłą ITP, u których występuje oporność na terapię standardową oraz splenektomię. Jako warunek utworzenia wspomnianego programu lekowego Rada Przejrzystości wskazuje obniżenie ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.



Z kolei większość zagranicznych agencji (NICE, NHS Scotland, PBAC, HAS) uznała za zasadne finansowanie produktu leczniczego **Revolade**® w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami), jak również dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. Dodatkowo agencje NICE i NHS Scotland zawężają populację do pacjentów z ciężką objawową ITP i wysokim ryzykiem krwawień. Swoje stanowiska agencje uzasadniły potwierdzoną skutecznością kliniczną eltrombopagu w porównaniu z placebo/terapią standardową, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz zbliżoną efektywnością kosztową w porównaniu z romiplostymem.

Spośród zagranicznych agencji HTA jedynie kanadyjska CADTH wydała negatywną rekomendację finansową dla produktu leczniczego **Revolade**®, uzasadniając to brakiem dowodów naukowych potwierdzających zmniejszenie istotnych klinicznie krwawień po podaniu ELT w porównaniu z BSC (GKS, leczenie immunosupresyjne, IVIG, leczenie ratunkowe) oraz brakiem badań RCT bezpośrednio porównujących ELT z pozostałymi komparatorami, tj. anty-D i rytuksymabem (Tabela 12). Należy podkreślić fakt, że przeprowadzenie eksperymentalnych badań porównujących ELT z wymienionymi powyżej komparatorami byłoby najpewniej niemożliwe ze względów formalnych. Zgodnie z zaleceniami anty-D mogą być stosowane w pierwszej linii przewlekłej ITP wyłącznie u pacjentów Rh-dodatnich z zachowaną śledzioną. Z kolei rytuksymab w leczeniu przewlekłej ITP stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym i - jako lek o niepotwierdzonej skuteczności we wskazaniu - nie może stanowić komparatora.

### **Romiplostym**

Rada Przejrzystości AOTM oraz Prezes AOTM w swoich stanowiskach z 2012 r. uznali za niezasadne finansowanie produktu leczniczego **Nplate**® ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłą ITP. Stanowisko zostało uzasadnione zbyt szerokimi kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, które nie uwzględniały wykonania splenektomii, oraz małą wiarygodnością danych klinicznych dotyczących skuteczności i efektywności kosztowej.

Z kolei zagraniczne agencje (NICE, NHS Scotland, PBAC, HAS) uznały za zasadne finansowanie produktu leczniczego **Nplate**® w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami), jak również dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. Dodatkowo agencje NICE i NHS Scotland zawężają populację do pacjentów z ciężką objawową ITP i wysokim ryzykiem krwawień. Swoje stanowiska agencje uzasadniły potwierdzoną skutecznością kliniczną romiplostymu w porównaniu z placebo, korzystnym profilem bezpieczeństwa (NICE, HAS) oraz potwierdzoną efektywnością kosztową (NICE, PBAC). Wyjątek pod tym względem stanowi kanadyjska agencja HTA (CADTH), która nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego **Nplate**® ze względu na brak efektywności kosztowej romiplostymu oraz niepewny profil bezpieczeństwa (Tabela 12).

## Rytuksymab

Żadna z agencji HTA nie poddawała ocenie zasadności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu, co z uwagi na brak rejestracji w omawianym wskazaniu wydaje się być zrozumiałe.

**Tabela 11.**  
Podsumowanie rekomendacji wybranych agencji HTA dotyczących finansowania leczenia przewlekłej ITP

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	PBAC	HAS	SBU
Eltrombopag	NR [26, 27, 30, 31]	R [23]	R [65]	NR [66]	R [67]	R [68]	BR
Romiplostym	NR [28, 29, 69, 70]	R [24]	R [71]	NR [72]	R [73]	R [74]	BR
Rytuksymab	BR	BR	BR	BR	BR	BR	BR

R) rekomendowany; NR) nierekomendowany; BR) brak rekomendacji.

**Tabela 12.**  
Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez agencje HTA, dotyczących finansowania preparatów stosowanych w leczeniu przewlekłej ITP

Agencja	Kraj	Rekomendacja	Szczegóły
<b>Eltrombopag</b>			
AOTM	Polska	Negatywna	Nie rekomenduje z uwagi na brak dowodów naukowych potwierdzających zmniejszenie ryzyka poważnych krwawień po podaniu ELT oraz brak efektywności kosztowej ELT w porównaniu z terapią standardową.
NICE	Wielka Brytania	Pozytywna	Rekomenduje ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną ELT w porównaniu z PLC, korzystny profil bezpieczeństwa oraz zbliżoną efektywność kosztową do ROM w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjenta stwierdza się oporność na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub</li> <li>u pacjenta występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej.</li> </ul>
NHS Scotland	Szkocja	Pozytywna	Rekomenduje ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną ELT w porównaniu z PLC w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym pod warunkiem, że u pacjenta występuje ciężka objawowa postać przewlekłej ITP lub wysokie ryzyko krwawień.
CADTH	Kanada	Negatywna	Nie rekomenduje z uwagi na brak dowodów potwierdzających zmniejszenie ryzyka krwawień istotnych klinicznie po podaniu ELT oraz brak badań RCT porównujących ELT bezpośrednio z anty-D oraz RTX.
PBAC	Australia	Pozytywna	Rekomenduje w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym ze względu na zbliżoną do ROM efektywność kosztową.
HAS	Francja	Pozytywna	Rekomenduje w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym.
<b>Romiplostym</b>			
AOTM	Polska	Negatywna	Nie rekomenduje z uwagi na zbyt szerokie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, które nie uwzględniały wykonania splenektomii, oraz mało wiarygodne dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz efektywności kosztowej.
NICE	Wielka Brytania	Pozytywna	Rekomenduje ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną ROM w porównaniu z PLC, korzystny profil bezpieczeństwa oraz efektywność kosztową w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjenta stwierdza się oporność na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe, lub</li> <li>u pacjenta występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej.</li> </ul>

Agencja	Kraj	Rekomendacja	Szczegóły
<b>NHS Scotland</b>	Szkocja	Pozytywna	Rekomenduje ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną ROM w porównaniu z PLC w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym pod warunkiem, że u pacjenta występuje ciężka objawowa postać przewlekłej ITP lub wysokie ryzyko krwawień.
<b>CADTH</b>	Kanada	Negatywna	Nie rekomenduje ze względu na brak efektywności kosztowej oraz niepewny profil bezpieczeństwa ROM.
<b>PBAC</b>	Australia	Pozytywna	Rekomenduje w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym ze względu na potwierdzoną efektywność kosztową.
<b>HAS</b>	Francja	Pozytywna	Rekomenduje w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym.
<b>Rytuksymab</b>			
Obecnie żadna z agencji HTA nie zajmowała się zasadnością finansowania RTX w leczeniu przewlekłego ITP.			

## 8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [75]

Przewlekła ITP to choroba autoimmunologiczna, charakteryzująca się trwale obniżonym poziomem płytek krwi oraz krwawieniami z błon śluzowych i skóry. Krwawienia mogą mieć charakter łagodny (siniaki, plamica) lub ciężki (krwawienia wewnątrzczaszkowe i z przewodu pokarmowego), w tym także zagrażający życiu. Nieleczona ITP może stanowić poważne zagrożenie dla życia pacjenta, a z kolei niewłaściwie dobrana terapia lub leczenie o wysokiej toksyczności może w sposób znaczący ograniczać jakość życia oraz wpływać niekorzystnie na aktywność zawodową pacjenta.

Obecnie brak jest uznanego narzędzia pozwalającego na przewidzenie ryzyka krwawienia u pacjentów z przewlekłą ITP. U niektórych pacjentów może występować ciężka postać ITP ( $<10 \text{ tys.}/\text{mm}^3$ ) bez jednoczesnych krwawień, podczas gdy u innych pacjentów ze stosunkowo wysoką liczbą płytek mogą występować poważne, nawracające krwawienia. Dlatego istotną kwestią w zakresie postępowania terapeutycznego u pacjentów z ITP jest decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce i na świecie do leczenia kwalifikują się pacjenci z liczbą płytek  $<30 \text{ tys.}/\text{mm}^3$ , u których występuje wysokie ryzyko krwawień. Pacjenci, u których liczba płytek przekracza  $50 \text{ tys.}/\text{mm}^3$ , na ogół nie wymagają leczenia, chyba że występują dodatkowe okoliczności zwiększające ryzyko krwawień. Obecnie za główny cel terapii przewlekłego ITP przyjmuje się wzrost liczby płytek krwi do poziomu określanego jako bezpieczny hemostatycznie, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.

Według standardów i wytycznych praktyki klinicznej leczenie przewlekłego ITP powinno być procesem zindywidualizowanym. Analiza wytycznych oraz praktyki klinicznej wykazała, że w przypadku odpornej ITP, tj. po niepowodzeniu splenektomii, wytyczne polskie i międzynarodowe **zalecają stosowanie agonistów TPO-R**. Leczenie z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych (alemtuzumab, chemioterapia złożona, przeszczep komórek hematopoetycznych) ze względu na niepotwierdzoną skuteczność kliniczną oraz wysoką toksyczność terapii powinny być rozważane jako ostatnia opcja terapeutyczna - jedynie u pacjentów z ciężką ITP. Ze względu na powyższe argumenty **alemtuzumab, chemioterapia złożona oraz przeszczep komórek hematopoetycznych nie stanowią komparatora dla eltrombopagu w ramach analiz HTA**.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na konkretny preparat TPO-R. W tym momencie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu zarejestrowane są dwa leki z grupy TPO-R: eltrombopag i romiplostym. Niemniej jednak w chwili obecnej żaden z nich nie jest finansowany

w leczeniu przewlekłego ITP po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia, w tym także splenektomii, ze względu na negatywne rekomendacje dotyczące finansowania wydane przez AOTM. Obecnie Polska należy do krajów, w których nieodpłatny dostęp do tych nowoczesnych i rekomendowanych przez zagraniczne wytyczne technologii jest silnie ograniczony. Pozytywne rekomendacje finansowe dla eltrombopagu i romiplostymu wydało większość zagranicznych agencji HTA, w tym NICE, NHS Scotland, HAS i PBAC. Zapisy wspomnianych rekomendacji i zasady udzielania świadczeń były identyczne dla obu leków. Wobec powyżej przytoczonych argumentów, wydaje się więc słuszne, że, aktywnym **komparatorem w ramach analiz HTA dla eltrombopagu powinien być romiplostym**.

Wytyczne opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne jako alternatywę dla terapii agonistami TPO-R wśród pacjentów z przewlekłą ITP po nieskuteczności splenektomii wymieniają **rytuksymab**. Lek ten wprawdzie w chwili obecnej nie posiada rejestracji w przedmiotowym wskazaniu, jednakże wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce wskazują, iż stanowi on jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej. Potwierdzeniem tej tezy jest również fakt, że w raporcie z oceny weryfikacyjnej dla produktów leczniczych Revolade® i Nplate® przeprowadzonej przez AOTM terapia z wykorzystaniem rytuksymabu w omawianej populacji pacjentów została wskazana jako najczęściej stosowana terapia standardowa. [26, 29] Również w dokumentach opublikowanych przez AOTM rytuksymab został wspomniany jako opcja terapeutyczna finansowana ze środków publicznych poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*)<sup>2</sup>. [26] Ze względu na powyższe argumenty **rytuksymab będzie stanowił komparator dla eltrombopagu w ramach analiz HTA**.

Analiza rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała, że o ile w przedmiotowej jednostce chorobowej postępowanie terapeutyczne w I i II linii leczenia jest ugruntowane, o tyle brak jest wśród ekspertów klinicznych spójnego stanowiska odnośnie terapii pacjentów po niepowodzeniu kolejnych linii leczenia, w tym także po nieskuteczności zabiegu splenektomii. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2013 roku oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują na kilka do kilkunastu potencjalnych preparatów, które stosuje się w Polsce w opornej ITP. Wśród nich wymienia się m.in. GKS, IVIG, RTX, danazol, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna), a także terapie złożone. Poza tym znaczna część pacjentów - z uwagi na wysoką toksyczność terapii - zapewne nie będzie stosowała leczenia przewlekłego, jedynie ograniczając się do leczenia ratunkowego. Pomimo niepotwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności większości z ww. sposobów postępowania, w sytuacji ograniczonej dostępności do nowoczesnych technologii (eltrombopag, romiplostym) stanowią one najlepszą terapię podtrzymującą (BSC; *Best Supportive Care*) w naszym kraju. Wobec powyższego **BSC, rozumiana jako dowolny z ww. wymienionych sposobów leczenia, również będzie stanowiła komparator dla eltrombopagu w analizach HTA**.

Podsumowując, komparatorami dla eltrombopagu w ramach analiz HTA będą: **romiplostym, rytuksymab oraz BSC** (najlepsza terapia podtrzymująca).

<sup>2</sup> Informacji tej nie potwierdzają Obwieszenia Ministra Zdrowia. [76]

## 9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 9.1. Populacja docelowa

Populację docelową do refundacji eltrombopagu stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), u których splenektomia nie przyniosła oczekiwanych efektów terapeutycznych. [77]

### 9.2. Interwencja

**Eltrombopag** – optymalna dawka leku dobierana jest indywidualnie do potrzeb pacjenta w zależności od odpowiedzi na leczenie. Dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę, natomiast dawka maksymalna 75 mg/dobę.

### 9.3. Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA będą:

- **BSC (*Best Supportive of Care*)** – najlepsza terapia podtrzymująca, rozumiana jako leczenie z wykorzystaniem: GKS, IVIG, leków immunosupresyjnych, transfuzji płytek krwi oraz inne lub brak terapii;
- **Romiplostim** – optymalna dawka leku dobierana jest indywidualnie do potrzeb pacjenta w zależności od odpowiedzi na leczenie. Dawka początkowa wynosi 1 µg/kg mc na tydzień, natomiast dawka maksymalna 10 µg/kg mc na tydzień;
- **Rytuksymab** – lek stosowany *off-label*.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 8.

### 9.4. Punkty końcowe

Podstawowym celem leczenia pacjentów z przewlekłą ITP jest osiągnięcie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi ( $>50 \text{ tys./mm}^3$ ), zapewniająca ochronę przed niebezpiecznymi krwawieniami. Parametr ten ma bezpośredni wpływ na codzienne funkcjonowanie oraz jakość życia pacjenta.

W ramach analiz HTA szczegółowo zostanie również przeanalizowany profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatorów.

Podsumowując, w ramach analiz HTA zostaną ocenione następujące punkty końcowe (w postaci dychotomicznej lub ciągłej), które przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej**

Skuteczność	Bezpieczeństwo
<ul style="list-style-type: none"><li>• Odpowiedź na leczenie,</li><li>• Krwawienia,</li><li>• Jakość życia,</li><li>• Zgon.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zdarzenia niepożądane ogółem oraz z podziałem na rodzaj AEs.</li></ul>

## 10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [78]

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa eltrombopagu. Populację docelową dla eltrombopagu stanowią pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostaną porównania eltrombopagu z BSC oraz romiplostymem i rytuksymabem. Wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że bezpośrednio wnioskowanie o efektywności klinicznej eltrombopagu oraz pozostałych opcji na podstawie badań RCT będzie możliwe jedynie w przypadku porównania z BSC. Spośród pozostałych opcji terapeutycznych jedynie romiplostym był oceniany w ramach badań RCT w porównaniu z BSC, co potencjalnie mogłoby umożliwić przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera. Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego zostanie poprzedzona analizą homogeniczności zidentyfikowanych badań. W przypadku stwierdzenia zbyt dużej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla poszczególnych opcji zostanie przeprowadzona ocena jakościowa. Wyniki wyszukiwania przeprowadzonego w ramach wstępnej analizy klinicznej wskazały na brak badań RCT dla rytuksymabu w przedmiotowej populacji pacjentów. Z tego względu w analizie klinicznej w ramach uzupełnienia zostaną przedstawione dowody naukowe o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji) dla rytuksymabu. W celu przedstawienia pełnego obrazu w analizie klinicznej zostaną również uwzględnione badania nierandomizowane dla pozostałych rozważanych opcji terapeutycznych, tj. dla ELT i ROM.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona także poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA oraz FDA, a także danych pochodzących z dłuższych okresów obserwacji.

### 10.2. Analiza ekonomiczna

Dane dotyczące efektów klinicznych pochodzą z analizy klinicznej, natomiast koszty terapii ustalone zostaną zgodnie z charakterystyką świadczeń związanych z realizacją programu lekowego według projektu tego programu, otrzymanego od Zamawiającego.



W przypadku stwierdzenia istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a komparatorem zostanie przeprowadzona analiza kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności, natomiast przy braku różnic między interwencjami zastosowanie znajdzie analiza minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania (bezpośredniego lub pośredniego) rozważanych interwencji przeprowadzona zostanie analiza kosztów-konsekwencji.

Analiza opracowana zostanie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent). Ze względu na przewlekły charakter choroby analiza wymagać będzie zastosowania wieloletniego lub dożywotniego horyzontu czasowego, co związane jest z koniecznością ekstrapolowania wyników odnalezionych badań klinicznych poza określony w nich okres obserwacji.

### **10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy będzie określenie zmian w systemie ochrony zdrowia po podjęciu decyzji o finansowaniu eltrombopagu ze środków publicznych. Najważniejszym elementem tej oceny będzie analiza wpływu na budżet, czyli określenie zmian w wydatkach płatnika w przypadku finansowania eltrombopagu.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej określona zostanie w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do projektowanego programu lekowego.

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawione zostaną wydatki ponoszone aktualnie na wszystkie metody leczenia u pacjentów z populacji docelowej (scenariusz istniejący) oraz prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu eltrombopagu (scenariusz nowy). W celu określenia scenariusza aktualnego wykorzystane zostaną wyniki badań ankietowych opisanych w Rozdz. 4.1.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):535–556.
2. ChPL REVOLADE (Eltrombopag). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001110/WC500089964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf).
3. Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, i in. A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(Suppl 2):25.
4. Szczeklik A, Bala M, Augustynowicz-Kopec E. *Interna Szczeklika*. Kraków 2012.
5. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and ... [Eur J Haematol Suppl. 2009] - PubMed result. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200301?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=9](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200301?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=9) (17.12.2009).
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, i in. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386–2393.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, i in. Wytyczne ICR. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168–186.
8. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94(3):909–913.
9. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, i in. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*. 2003; 122(6):966–974.
10. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(11):2377–2383.
11. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
12. Niesiobedzka-Kręzel Joanna. Małopłytkowość samoistna przewlekła: postępowanie standardowe i nowe sposoby leczenia. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17381821> (17.12.2009).
13. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversit... [Blood. 2009] - PubMed result. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=12](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=12) (17.12.2009).
14. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice gu... [Blood. 1996] - PubMed result. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez> (17.12.2009).
15. Management of immune thrombocytopenic purpura in a... [Mayo Clin Proc. 2004] - PubMed result. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15065616?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=3](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15065616?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3) (17.12.2009).
16. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, i in. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European Journal of Haematology*. 2006; 76(3):210–216.
17. George JN, Woolf SH, Raskob GE, i in. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1):3–40.
18. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, i in. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9):2549–2554.
19. Cines DB, Wilson SB, Tomaski A, i in. Platelet antibodies of the IgM class in immune thrombocytopenic purpura. *The Journal of Clinical Investigation*. 1985; 75(4):1183–1190.
20. Neunert C, Lim W, Crowther M, i in. Wytyczne ASH. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190–4207.
21. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytyczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds.Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120 (Suppl):
22. Neunert C, Lim W, Crowther M, i in. Wytyczne ASH. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190–4207.
23. Rekomendacje NICE w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14228/64570/64570.pdf>.

24. Rekomendacje NICE w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf>.
25. Opinia eksperta - podsumowanie spotkania w Klinice Hematologii. <http://hemofilia.republika.pl/>.
26. Rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE (25 mg). [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/REK/RP\\_74\\_2012\\_25\\_mg\\_Revolade.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/REK/RP_74_2012_25_mg_Revolade.pdf).
27. Rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE (50 mg). [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/REK/RP\\_75\\_2012\\_50\\_mg\\_Revolade.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/REK/RP_75_2012_50_mg_Revolade.pdf).
28. Rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE (500 ug). [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/078/REK/RP\\_83\\_2012\\_Nplate.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_83_2012_Nplate.pdf).
29. Rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE (250 ug). [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/078/REK/RP\\_84\\_2012\\_Nplate.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_84_2012_Nplate.pdf).
30. Rekomendacje Rady Przejrzystości AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE (50 mg). [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/SRP/U\\_299\\_S\\_84\\_Stanowisko\\_Revolade\\_%28eltrombopag%29\\_maloplytkowosc\\_50.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_%28eltrombopag%29_maloplytkowosc_50.pdf).
31. Rekomendacje Rady Przejrzystości AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE (25 mg). [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/SRP/U\\_300\\_S\\_85\\_Stanowisko\\_Revolade\\_%28eltrombopag%29\\_maloplytkowosc\\_25.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_300_S_85_Stanowisko_Revolade_%28eltrombopag%29_maloplytkowosc_25.pdf).
32. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, i in. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia - a European perspective. *European Journal of Haematology*. 2010; 84(2):160–168.
33. Eltrombopag rejestracja leku; FDA. WebContent, <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm129214.htm> (8.8.2013).
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032785>.
35. ChPL NPLATE (Romiplostym). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000942/WC500039537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf) (9.3.2012).
36. Romiplostym - rejestracja leku; FDA. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm129224.htm> (16.12.2009).
37. ChPL MEBTHERA (Rytuksymab). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human\\_med\\_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (9.8.2013).
38. Case DC, Hedlund JA, Ebrahim KS, i in. Rituximab Produces Long-Term Responses in Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005; 106(11):3977.
39. Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, i in. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Annals of Hematology*. 2007; 86(12):871–877.
40. Giagounidis AAN, Anhu J, Schneider P, i in. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *European Journal of Haematology*. 2002; 69(2):95–100.
41. Pasa S, Altintas A, Cil T, i in. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009; 27(3):329–333.
42. Patel VL, Mahevas M, Lee SY, i in. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119(1528-0020 (Electronic)):5989–5995.
43. Mahevas M, Ebbo M, Audia S, i in. Efficacy and safety of rituximab given at 1000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013; (1096-8652 (Electronic)):
44. Cervinek. Do we know an ideal patient with immune thrombocytopenia for rituximab treatment? *15th Congress of the European Hematology Association*. 2010;
45. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, i in. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. *Mayo Clinic*. 2003; 78(11):1340–1346.
46. Alert URPL. Ważna informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) i postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1096/original/Mabthera\\_PML\\_9\\_11\\_2009\\_fin\\_al.pdf?1283416674](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1096/original/Mabthera_PML_9_11_2009_fin_al.pdf?1283416674) (11.9.2013).

47. Alert FDA. Information for Healthcare Professionals: Rituximab (marketed as Rituxan). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126519.htm> (11.9.2013).
48. Alert FDA. Important drug warning. New safety information. Rituxan (rituximab). <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm134165.pdf> (11.9.2013).
49. Alert FDA. Important drug warning. New safety information. Rituxan (rituximab). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM187792.pdf> (11.9.2013).
50. Alert MHRA. Important Drug Warning. Updated Safety Information. Reports of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis (unapproved indications). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2030963.pdf> (11.9.2013).
51. Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on rituximab (MabThera) and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in patients treated for Autoimmune Diseases including Rheumatoid Arthritis. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con031205.pdf> (11.9.2013).
52. Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on rituximab (MabThera) and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in patients treated for Rheumatoid Arthritis. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con063059.pdf> (11.9.2013).
53. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, i in. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(1):25–33.
54. Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, i in. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *International journal of technology assessment in health care*. 2012; 28(3):249–258.
55. Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2011; 71(10):1333–1353.
56. Keating GM. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2012; 72(3):415–435.
57. Zeng Y, Duan X, Xu J, i in. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; (7):CD008235.
58. Zhang Y, Kolesar JM. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(11):1560–1576.
59. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
60. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, i in. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
61. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, i in. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763):393–402.
62. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, i in. Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study. *Blood*. 2010; 116(21):
63. Stasi R, Cheng G, Saleh MN, i in. Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the raise study. *Haematologica*. 2009; 94(s2):91.
64. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, i in. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610):395–403.
65. Rekomendacje NHS w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/eltrombopag\\_Revolade\\_FINAL\\_July\\_2010.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/eltrombopag_Revolade_FINAL_July_2010.pdf) (8.8.2012).
66. Rekomendacje CADTH w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Revolade\\_Oct-26-11\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Revolade_Oct-26-11_e.pdf) (12.3.2012).
67. Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/82191315F2AC6D68CA2578BD008356EF/\\$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/82191315F2AC6D68CA2578BD008356EF/$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (9.8.2011).
68. Rekomendacje HAS w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade\\_ct\\_8151.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade_ct_8151.pdf).
69. Rekomendacje Rady Przejrzystości AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE. [http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=666&searched=romiplostym&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=666&searched=romiplostym&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1).
70. Rekomendacje Rady Przejrzystości AOTM w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE.

71. Rekomendacje NHS w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim\\_Nplate\\_FINAL\\_May\\_2009\\_Amended\\_1\\_Sept\\_2009\\_fo\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim_Nplate_FINAL_May_2009_Amended_1_Sept_2009_fo_website.pdf) (8.8.2012).
72. Rekomendacje CADTH w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE. CADTH [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf).
73. Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/449317621D0D7917CA25774D0015BEB0/\\$File/Romiplostim%20Mar%2010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/449317621D0D7917CA25774D0015BEB0/$File/Romiplostim%20Mar%2010.pdf).
74. Rekomendacje HAS w sprawie finansowania produktu leczniczego NPLATE. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate\\_ct\\_6579.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate_ct_6579.pdf).
75. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
76. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w okresie od 1 stycznia 2012 do 1 listopada 2013. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_lecznictwo\\_otwarte\\_20111223.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_lecznictwo_otwarte_20111223.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/dzumzobw\\_leki\\_29122011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/dzumzobw_leki_29122011.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/akt\\_27022012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/akt_27022012.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_zal1pdf\\_24042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_zal1pdf_24042012.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_zal2pdf\\_24042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_zal2pdf_24042012.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_leki\\_28062012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/listalekow\\_obwieszczeniev\\_201208281829.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_4\\_26102012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_4_26102012.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal1\\_lekref\\_20121221.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal1_lekref_20121221.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_leki\\_22022013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_22022013.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/omz\\_leki\\_24042013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/omz_leki_24042013.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_p24062013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_p24062013.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_26082013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_26082013.pdf)  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_25102013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf)
77. Eltrombopag - charakterystyka produktu leczniczego; FDA. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2008/022291s000\\_SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_SumR.pdf) (15.12.2009).
78. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (3.1.2010).

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ITP .....	17
Tabela 2.	Podsumowanie wytycznych PTH dotyczących leczenia ITP w populacji dorosłych [21] .....	18
Tabela 3.	Podsumowanie międzynarodowych wytycznych (ASH , ICR) dotyczących leczenia ITP w populacji dorosłych [7, 22].....	20
Tabela 4.	Podsumowanie wytycznych NICE dotyczących leczenia agonistami TPO-R pacjentów z przewlekłą ITP.....	21
Tabela 5.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej.....	33
Tabela 6.	Charakterystyka badań klinicznych zakwalifikowanych do wstępnej analizy klinicznej .....	34
Tabela 7.	Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (populacja ogólna).....	36
Tabela 8.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla eltrombopagu w populacji z przewlekłą ITP (populacja po splenektomii).....	36
Tabela 9.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla romiplostymu w populacji z przewlekłą ITP (populacja po splenektomii).....	37
Tabela 10.	Status refundacyjny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie w Polsce .....	40
Tabela 11.	Podsumowanie rekomendacji wybranych agencji HTA dotyczących finansowania leczenia przewlekłej ITP .....	42
Tabela 12.	Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez agencje HTA, dotyczących finansowania preparatów stosowanych w leczeniu przewlekłej ITP .....	42
Tabela 13.	Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej .....	47
Tabela 14.	Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce w grudniu 2013 roku .....	57
Tabela 15.	Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce w grudniu 2013 roku w odniesieniu do leczenia farmakologicznego stosowanego u pacjentów po nieskutecznej splenektomii – wskazania lekarzy z podziałem na ośrodki.....	58

## 13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego ITP na podstawie wytycznych praktyki klinicznej .....	23
--	----



## 14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Średnia liczba pacjentów po nieskutecznej splenektomii, u których zastosowano poszczególne opcje terapeutyczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy .....	25
--	----



## 15. ANEKS

### 15.1. Wyniki badania ankietowego

Tabela 14.  
Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce w grudniu 2013 roku

Pytanie	Wynik ankiety
Liczba pacjentów znajdujących się pod opieką ośrodka	[Redacted]
Liczba pacjentów znajdujących się obecnie pod opieką lekarza	[Redacted]
Średnia liczba pacjentów pod opieką ośrodka/lekarza	[Redacted]
Struktura pacjentów po splenektomii, pod względem okresu wystąpienia nawrotu małopłytkowości	[Redacted]
Odsetek pacjentów znajdujących się obecnie pod opieką lekarza (z nawrotem małopłytkowości, po nieskutecznej splenektomii) w ciągu ostatnich 12 mies., którzy...	[Redacted]
Odsetek pacjentów po splenektomii ze szczególnym ryzykiem krwawień	[Redacted]
Średnia liczba pacjentów po nieskutecznej splenektomii, u których lekarz w ciągu ostatnich 12 mies. zastosował leczenie	[Redacted]
Odsetek pacjentów, u których po stwierdzeniu nieskuteczności pierwszego leczenia, po nieskutecznej splenektomii lekarz...	[Redacted]
Odsetek pacjentów po nieskutecznej splenektomii, u których lekarz wprowadził GKS jako pierwszy lub kolejny lek po nieskutecznej splenektomii	[Redacted]
Ocena skuteczności sterydoterapii u pacjentów po nieskutecznej splenektomii (liczba lekarzy)	[Redacted]
Odsetek pacjentów opornych na GKS	[Redacted]
Najczęstsze powody zastosowania GKS po nieskuteczności splenektomii	[Redacted]

