



**PRODUKT LECZNICZY REVOLADE® (ELTROMBOPAG Z OLAMINĄ,  
TABLETKI POWLEKANE) W LECZENIU PACJENTÓW  
PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ  
MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, wrzesień 2016

<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>		
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>		
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM .....	11
2.1. DEFINICJA JEDNOSTKI CHOROBOWEJ .....	12
2.2. KLASYFIKACJA .....	12
2.3. OBJAWY .....	13
2.4. PATOGENEZA .....	15
2.5. ROZPOZNIANIE .....	15
2.6. ROKOWANIE I CZYNNIKI RYZYKA.....	17
2.7. EPIDEMIOLOGIA .....	18
2.8. CEL I SPOSOBY LECZENIA .....	23
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i> ) .....	29
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	42
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	44
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	45
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	53
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ .....	54
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	54
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	56
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE .....	60
7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE .....	60
7.2. ASPEKTY KOSZTOWE .....	61
8. BIBLIOGRAFIA .....	64
9. SPIS TABEL .....	67

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AIEOP</b>	wł. <i>Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica</i> ; Włoska organizacja ds. Hematologii i Onkologii Dziecięcej
<b>ASH</b>	ang. <i>American Society of Hematology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>cITP</b>	ang. <i>chronic immune thrombocytopenic purpura</i> ; Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna
<b>EBM</b>	ang. <i>evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HIV</b>	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICIS</b>	ang. <i>Intercontinental Cooperative ITP Study Group</i>
<b>IL</b>	Interleukina
<b>IgG, IgM, IgA</b>	Immunoglobulina klasy G, M oraz A
<b>Interwencja wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
<b>IWG</b>	ang. <i>International Working Group</i> ; Międzynarodowa grupa badawcza
<b>ITP</b>	ang. <i>immune thrombocytopenic purpura</i> ; Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
<b>KCE</b>	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
<b>MMR</b>	ang. <i>measles-mumps-rubella</i> ; Szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce
<b>NCPE</b>	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PICO</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PLATE</b>	Akronim badania ankietowego oceniającego częstość występowania, stopień zaawansowania i metody leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Polsce
<b>QoL</b>	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>SUKL</b>	ang. <i>State Institute for Drug Control</i> ; Czeska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Technologia wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>ZonMw</b>	ang. <i>The Netherland Organisation for Health Research and Development</i> ; Holenderska Agencja Oceny Technologii Medycznych

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane) stosowanego w połączeniu ze standardową opieką obejmującą inne schematy terapeutyczne stosowane, w celu utrzymania odpowiedniego poziomu płytek krwi (trombocytów), ale przede wszystkim leczenie doraźne, wdrażane zazwyczaj w sytuacjach nagłego obniżenia poziomu płytek krwi lub wystąpienia krwawienia.

Produkt leczniczy Revolade® zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku  $\geq 1$ . roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (m.in. terapię glikokortykosteroidami i immunoglobulinami) [4].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)”.

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci pediatryczni w wieku  $\geq 1$ . roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na standardowe leczenie (m.in. glikokortykosteroidami, immunoglobulinami),

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi doustne podanie eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane),

**(C) komparator** tj. standardowa opieka / schemat placebo,

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, takie jak: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi  $50 \times 10^9$ /litr lub więcej w określonym czasie leczenia (hematologiczna/ płytkowa odpowiedź na leczenie), czas trwania odpowiedzi płytkowej, zmniejszenie objawów krwawień, w tym krwawień określonych jako istotne klinicznie, zmniejszenie intensywności lub zakończenie standardowego leczenia towarzyszącego, konieczność zastosowania leczenia doraźnego ("ratunkowego"), a także jakość życia (ang. *quality of life*; QoL). Wyniki zdrowotne z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa obejmują ryzyko wystąpienia: określonych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *primary immune thrombocytopenia*; ITP) jest nabytą chorobą hematologiczną o podłożu autoimmunologicznym przebiegającą z izolowanym obniżeniem liczby płytek krwi (we krwi obwodowej do poziomu  $< 100 \times 10^9$ /litr), będącym wynikiem zarówno niszczenia płytek krwi, jak i zahamowania/ upośledzenia ich produkcji w szpiku kostnym przy braku znanych czynników wywołujących i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością [5], [10]. Naturalny przebieg ITP jest zmienny i nieprzewidywalny. U dzieci choroba ma najczęściej przebieg krótkotrwały i łagodny, a w co najmniej 2/3 przypadków następuje samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy od rozpoznania [12], [17]. Według innych źródeł, samoistne remisje stwierdza się u około 80% pacjentów pediatrycznych już pomiędzy 2. a 8. tygodniem trwania choroby, a w około 20% przypadkach pierwotna ITP trwa u dzieci dłużej niż 12 miesięcy [9]. Pierwotna małopłytkowość u dzieci typowo objawia się w sposób ostry z nagłym wystąpieniem krwawień skórno-słuzówkowych oraz izolowaną trombocytopenią, jakkolwiek z niewieloma innymi symptomami. U większości dzieci ciężką trombocytopenię stwierdza się w przypadku

zmniejszenia liczby płytek krwi do poziomu poniżej  $20 \times 10^9$ /litr, jednak poważne lub zagrażające życiu krwawienia występują rzadko [7]. Pomimo braku pełnych danych odnośnie częstości występowania ITP, oszacowano że roczna zachorowalność wynosi 100 przypadków na 1 milion osób, przy czym 50% zachorowań pojawia się u dzieci [7], [14], [15]. W 60-80% przypadków ITP pozostaje chorobą o łagodnym przebiegu i samoograniczającą się, jednak u około 10-30% (inne źródła wskazują na około 20%) dzieci choroba przybiera postać przewlekłą. Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna może wystąpić u dzieci w każdym wieku, niemniej częściej rozpoznawana jest u dzieci powyżej 10. roku życia, a niektóre badania wskazują na wyższą częstość występowania u nastoletnich dziewcząt [7], [15].

Podstawowym celem leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest uzyskanie bezpiecznej liczby płytek krwi i tym samym zabezpieczenie chorego przed poważnymi krwawieniami. Istotne jest również zredukowanie ryzyka potencjalnych działań niepożądanych zastosowanej terapii i zapewnienie choremu dobrej jakości życia [5], [9]. Aktualnie nie istnieje żaden standard postępowania terapeutycznego u dzieci z objawową, przewlekłą ITP, a wybór terapii jest w dużej mierze oparty o potrzeby chorego, jego wiek, poziom aktywności fizycznej, doświadczenie lekarza prowadzącego, jak i dane dotyczące danej terapii, niejednokrotnie pochodzące tylko z opisów przypadku lub opinii eksperta [6], [7]. W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się najczęściej: glikokortykosteroidy oraz dożylnie immunoglobuliny. W przypadku terapii drugiego rzutu dostępny jest szereg preparatów o zróżnicowanym mechanizmie działania, niemniej dla większości z nich zarówno europejska agencja EMA, jak i amerykańska FDA nie zatwierdziły wskazania do stosowania w ITP. Do takich preparatów należą leki immunosupresyjne i cytostatyki, takie jak: mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklofosfamid, a także: dapson, danazol, przeciwciała monoklonalne (tj. rytuksymab) lub alkaloidy barwinka np. winkrystyna. Liczba i jakość dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ww. terapii w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci i młodzieży jest niesatysfakcjonująca; żadna w nich nie zapewnia zadowalającej długotrwałej poprawy, a

większość z nich cechuje się znaczną toksycznością [6], [7], [12], [13]. Nową grupą leków o wiarygodnie udokumentowanej efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu są agoniści receptora dla trombopoetyny reprezentowani przez eltrombopag i romiplostym [41].

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez ekspertów z *Intercontinental Cooperative ITP Study Group* [11] oraz *International consensus report* [12], jak i wytycznych Polskiej Grupy ds. Hemostazy [39] podkreślono dobrą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa agonistów receptora dla trombopoetyny, w tym eltrombopagu stosowanego w leczeniu przewlekłej ITP. Należy jednak podkreślić, że informacje te odnosiły się do terapii pacjentów dorosłych, ponieważ w momencie publikacji ww. wytycznych nieznanymi były jeszcze efekty kliniczne stosowania agonistów receptora dla trombopoetyny u dzieci.

Opublikowane w 2015 roku badania RCT o akronimach PETIT oraz PETIT2 wskazały na wysoką skuteczność kliniczną eltrombopagu mierzoną m.in. zwiększeniem liczby płytek krwi w określonym okresie leczenia, zmniejszeniem częstości krwawień, a także redukcją konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej, w tym transfuzji płytek krwi, jak i udokumentowały dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa leku u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (m.in. terapię glikokortykosteroidami, immunoglobulinami) [46], [47].

Produkt leczniczy Revolade® zawierający eltrombopag został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (EMA) w dniu 11 marca 2010 roku. W dniu 4 kwietnia 2016 roku, produkt uzyskał rejestrację do stosowania w populacji pediatrycznej (od 1. roku życia) [4].

Do chwili obecnej (wrzesień 2016 rok), Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych eltrombopagu podawanego w populacji pacjentów pediatrycznych [3].

Niemniej, Rada Przejrzystości przy agencji AOTMiT uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade® stosowanego u pacjentów dorosłych z leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową [3].

Przeglądając strony internetowe światowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rekomendacji finansowych w odniesieniu do stosowania eltrombopagu u pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Brak informacji wynika z faktu, iż wskazanie do stosowania produktu w populacji pediatrycznej zostało zarejestrowane niedawno tj. w kwietniu 2016 roku. W zakresie leczenia pacjentów dorosłych, światowe agencje oceny technologii medycznych, takie jak: australijskie PBAC [21], brytyjskie NICE [25], francuskie HAS [31] oraz szkockie SMC [27] rekomendują współfinansowanie ze środków publicznych eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w terapii przewlekłej ITP. Agencje HTA, takie jak: kanadyjskie CADTH [23] oraz irlandzkie NCPe [35] nie rekomendują współfinansowania ze środków publicznych eltrombopagu w tym wskazaniu. Z kolei, niemieckie IQWiG [32], walijskie AWMSG [29], szwedzkie SBU [33], belgijskie KCE [36], czeskie SUKL [37] oraz holenderskie ZonMw [38] nie oceniały do tej pory (wrzesień 2016 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych eltrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W leczeniu ITP u pacjentów dorosłych produkt leczniczy Revolade® refundowany jest w 22 państwach w Europie.

Mając na uwadze projekt Programu lekowego [42], który zakłada stosowanie eltrombopagu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia, tj. podawanie glikokortykosteroidów (GKS) i dożylnych immunoglobulin, a także uwzględniając opinie ekspertów klinicznych, za odpowiednie komparatory do porównania z eltrombopagiem stosowanym w połączeniu ze standardową opieką nad pacjentem z przewlekłą

pierwotną małopłytkowością immunologiczną uznano samą standardową opiekę / schemat placebo.

#### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Obecnie (wrzesień 2016) produkt leczniczy Revolade® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [49], w związku z czym płatnik publiczny obecnie nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Revolade® w analizowanym wskazaniu uznano finansowanie w ramach programu lekowego. Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [50] produkt Revolade® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

Za finansowaniem produktu leczniczego Revolade® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- Revolade® to lek nowatorski niemający alternatywy w praktyce klinicznej z uwagi na odmienny mechanizm działania i zarejestrowane wskazanie w populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku refundacyjnym;
- objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade® w ramach programu lekowego pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych z analizowanej populacji, przy efektywnej kontroli wydatków z budżetu płatnika publicznego;
- stosowanie produktu leczniczego Revolade® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny będzie największy i ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Revolade® poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Revolade® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonoego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego).



Na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego cena zbytu netto jednego opakowania produktu leczniczego Revolade® została ustalona na poziomie: [REDACTED]

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych koszt produktu leczniczego Revolade® z perspektywy płatnika publicznego wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade<sup>®</sup>, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku  $\geq 1$ . roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (m.in. terapię glikokortykosteroidami i immunoglobulinami).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade<sup>®</sup> (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)”.

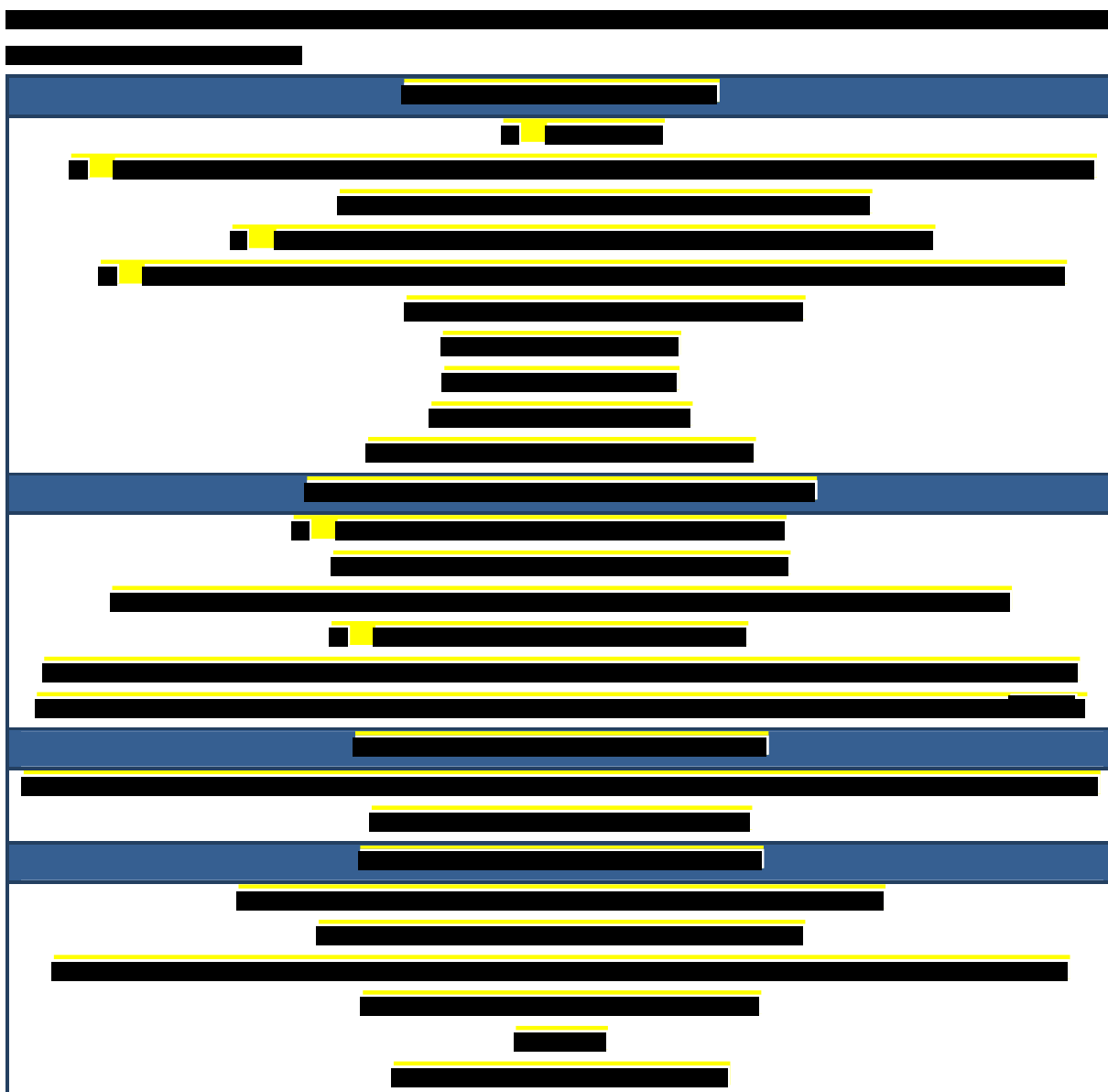
W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

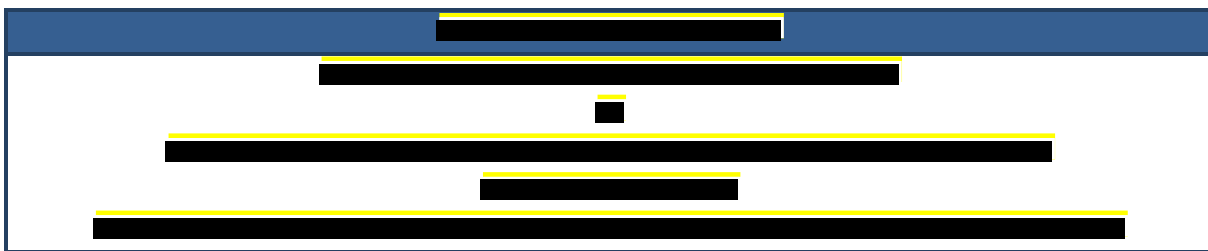
- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Revolade<sup>®</sup> zawierającego eltrombopag, tabletki powlekane) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących eltrombopagu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Revolade<sup>®</sup> (eltrombopag, tabletki powlekane) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Revolade®, eltrombopag, tabletki powlekane) [4] stanowią pacjenci pediatryczni w wieku  $\geq 1$ . roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (m.in. terapię glikokortykosteroidami i immunoglobulinami).

W tabeli poniżej przedstawiono propozycję opisu programu lekowego obejmującego leczenie pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną za pomocą eltrombopagu [42].





### 2.1. DEFINICJA JEDNOSTKI CHOROBOWEJ

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *primary immune thrombocytopenia; ITP*) jest nabytą chorobą hematologiczną o podłożu autoimmunologicznym przebiegającą z izolowanym obniżeniem liczby płytek krwi (we krwi obwodowej do poziomu  $<100 \times 10^9/\text{litr}$ ), będącym wynikiem zarówno niszczenia płytek krwi jak i zahamowania/ upośledzenia ich produkcji w szpiku kostnym przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość (trombocytopenię) i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością [5], [10].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna określana była do niedawna mianem idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*). Zmiana terminologii miała na celu podkreślenie faktu, że w większości przypadków schorzenie to ma charakter autoimmunologiczny, a nie idiopatyczny, a ponadto wielu pacjentów wykazuje brak lub minimalne objawy plamicy/ skazy krwotocznej [17].

### 2.2. KLASYFIKACJA

Pierwotną małopłytkowością immunologiczną określa się izolowaną trombocytopenię (obniżenie liczby płytek krwi o  $<100 \times 10^9/\text{litr}$ ) o nieznannej przyczynie, występującą bez jednoczesnej niedokrwistości i neutropenii, a także rozpoznawaną poprzez wykluczenie innych schorzeń. Obok pierwotnej ITP wyróżnia się także wtórną małopłytkowość immunologiczną wywołaną i/lub występującą w przebiegu różnych schorzeń. Do przyczyn wtórnej małopłytkowości immunologicznej należą m.in.: zespół antyfosfolipidowy, trombocytopenia autoimmunologiczna ze współistniejącą anemią hemolityczną (Zespół Evansa), różne postacie niedoborów odporności, działania niepożądane niektórych leków, zakażenie wirusem cytomegalii, *Helicobacter pylori*, zapalenia wątroby typu C, HIV lub wirusem ospy wietrznej i półpaśca, zaburzenia limfoproliferacyjne, działania niepożądane po przeszczepie szpiku kostnego, poszczepienne działania niepożądane lub układowy toczень rumieniowaty [5], [10], [13].

W zależności od czasu trwania objawów pierwotnej małopłytkowości immunologicznej można wyodrębnić postać ITP:

- ostrą - o nagłym początku i utrzymującą się krócej niż 6 miesięcy,

- przewlekłą - utrzymującą się ponad 6 miesięcy [14], [17].

W 2009 roku Ekspercka Grupa Robocza (ang. *International Working Group; IWG*) zaproponowała nowe nazewnictwo faz pierwotnej małopłytkowości immunologicznej uwzględniające czas od momentu rozpoznania choroby, tj. wyróżniono:

- fazę wczesną – w przypadku nowo rozpoznanej ITP,
- fazę przetrwałą – utrzymującą się przez okres od 3 do 12 miesięcy od diagnozy,
- fazę trwałą czyli przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną trwającą dłużej niż 12 miesięcy od rozpoznania [5], [10].

**Tabela 2. Klasyfikacja faz pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) [5], [10].**

Faza ITP	Definicja
Wczesna (nowo rozpoznana)	W ciągu 3 miesięcy od rozpoznania
Przetrwała (utrzymująca się)	Od 3 do 12 miesięcy od rozpoznania
Przewlekła (trwała)	Po upływie 12 miesięcy od rozpoznania

Zarówno *International Working Group* [5] oraz *American Society of Hematology* [10] wyodrębniły także ciężką pierwotną małopłytkowość immunologiczną, którą stwierdza się u pacjentów z istotnymi klinicznie krwawieniami (krwawienie wymagające natychmiastowego leczenia lub wystąpienie nowego krwawienia wymagające dodatkowej interwencji terapeutycznej lub zwiększenia dawkowania standardowo stosowanego leku w celu opanowania objawów), a także oporną pierwotną małopłytkowość immunologiczną definiowaną jako ciężka postać ITP występująca pomimo splenektomii (brak odpowiedzi na splenektomię lub utrata odpowiedzi po wykonaniu splenektomii) [5], [10].

### 2.3. OBJAWY

Naturalny przebieg pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest zmienny i nieprzewidywalny. U pacjentów dorosłych początek choroby jest zazwyczaj bezobjawowy, bez chorób poprzedzających, a przebieg ITP jest zwykle przewlekły i znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. U dzieci pierwotna małopłytkowość immunologiczna ma najczęściej przebieg krótkotrwały i łagodny, a w co najmniej 2/3 przypadków obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy [12], [17]. Według innych źródeł, samoistne remisje stwierdza się u około 80% pacjentów pediatrycznych już pomiędzy 2. a 8. tygodniem trwania choroby, a w 20% przypadkach pierwotna ITP trwa u dzieci dłużej niż 12 miesięcy [9].

Zakres objawów przedmiotowych i podmiotowych pierwotnej małopłytkowości immunologicznej może być bardzo szeroki. Wielu pacjentów dorosłych albo nie wykazuje żadnych objawów skazy krwotocznej (skłonności do krwawień), albo objawy te są nieznaczne [17]. Pierwotna małopłytkowość u dzieci typowo objawia się w sposób ostry z nagłym wystąpieniem krwawień skórno-śluzówkowych oraz izolowaną trombocytopenią, jakkolwiek z niewieloma innymi symptomami. Wybroczyny na skórze oraz nietypowe lub łatwe siniaczenie mogą być rozległe, jednak wiele dzieci z ITP wykazuje niewielkie oznaki krwawienia pomimo istniejącej głębokiej trombocytopenii. Typowe objawy choroby obejmują: plamicę, krwawe wybroczyny na skórze, krwawienie z błony śluzowej nosa lub dziąseł, utrzymujące się objawy krwawienia po skaleczeniu lub innym urazie, krwimocz oraz w przypadku nastolatek – krwotok miesięczkowy. Współistnienie objawów, takich jak: gorączka, uczucie zmęczenia, utykanie, limfadenopatia oraz powiększenie śledziony (splenomegalia) jest atypowe i stanowi powód do dalszego procesu diagnozowania. W badaniu morfologicznym widoczna jest głęboka trombocytopenia z dużymi płytkami krwi, niemniej pozostałe parametry badania krwi pozostają w normie. U większości dzieci ciężką trombocytopenię stwierdza się w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do poziomu poniżej  $20 \times 10^9$ /litr, jednak poważne lub zagrażające życiu krwawienia nie występują często. Ze względu na krwawienia, u chorych może wystąpić anemia o łagodnym nasileniu, ale inne nieprawidłowości w badaniu morfologicznym krwi pozostają atypowe i jeśli wystąpią powinny być poddane dalszym badaniom [7].

Częstość i nasilenie powikłań krwotocznych u pacjentów z ITP zależy nie tylko od liczby płytek krwi, ale także od dodatkowych czynników, jakimi są: wiek, zakażenia, niewydolność nerek, przyjmowanie leków upośledzających układ hemostazy lub powodujących uszkodzenie śluzówki żołądka oraz narażający na urazy styl życia. Czynniki te powinny być uwzględniane przy podejmowaniu decyzji o wyborze odpowiedniego postępowania terapeutycznego [17].

U około 3% dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną występują istotne kliniczne objawy choroby, takie jak ciężkie krwawienia z błony śluzowej nosa, krwawienia z układu pokarmowego lub rozległe krwawienia skórno-śluzówkowe. Krwawienie o ciężkim nasileniu występuje najczęściej u dzieci, których liczba płytek krwi wynosi mniej niż  $10 \times 10^9$ /litr. Częstość występowania krwotoków śródczaszkowych u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wynosi w przybliżeniu 0,1-0,5%, a dokładne oszacowanie, u których dzieci dojdzie do krwawienia śródczaszkowego jest niemożliwe [15]. Czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego u dzieci z nasiloną trombocytopenią obejmują urazy głowy oraz jednoczesne stosowanie leków mogących wpływać na funkcjonowanie płytek krwi. Szczególną ostrożność należy zachować u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i współistniejącym zapaleniem naczyń krwionośnych lub koagulopatiami, a także w przypadkach ITP związanej z zakażeniem wirusem ospy wietrznej [12].

## 2.4. PATOGENEZA

Patogeneza pierwotnej małopłytkowości immunologicznej nie jest jeszcze w pełni zbadana. Jedną z podstawowych ról w etiologii ITP odgrywa oddziaływanie pomiędzy płytkami krwi i komórkami prezentującymi antygen, a limfocytami T i limfocytami B.

Pierwotnie uważano, że jedynym mechanizmem leżącym u podłoża pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest niszczenie płytek krwi przez przeciwciała. W następstwie nieprawidłowej reakcji immunologicznej w odpowiedzi na antygen (np. wirusowy lub bakteryjny) dochodzi do wytworzenia autoprzeciwciał przeciwplatek. Swoiste autoprzeciwciała przeciwplatekowe powodują niszczenie płytek krwi i zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Przeciwciała te należą do klasy IgG, znacznie rzadziej IgM lub IgA, i są skierowane przeciwko płytkowym glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom błonowym. Zwraca się uwagę na zakażenia wirusowe (np. wirus zapalenia wątroby typu C) i *Helicobacter pylori*, które mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność. Płytki krwi opłaszczane przez przeciwciała ulegają fagocytozie przez makrofagi, a ich niszczenie zachodzi głównie w śledzionie.

Jednocześnie, coraz więcej dowodów wskazuje na to, że patofizjologia ITP obejmuje też inne mechanizmy komórkowe, takie jak np. niszczenie/ liza płytek krwi za pośrednictwem limfocytów T.

Co istotne, w patogenezie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej znaczenie ma nie tylko zwiększone niszczenie płytek, ale również zredukowane ich wytwarzanie w szpiku kostnym, co powodowane jest oddziaływaniem przeciwciał przeciwplatekowych na megakariocyty. Przeciwciała wiążące się z megakariocytami hamują ich dojrzewanie, indukują apoptozę, upośledzają uwalnianie płytek krwi lub niszczenie megakariocytów w szpiku kostnym [7], [15], [17].

## 2.5. ROZPOZNANIE

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest możliwe na drodze diagnostyki wykluczającej, ponieważ nie istnieje standardowy test umożliwiający wykrycie choroby. Duża część pacjentów pozostaje w stanie bezobjawowym, a choroba może zostać wykryta w trakcie rutynowych badań kontrolnych.

W populacji pediatrycznej diagnoza opiera się najczęściej na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, wynikach morfologii krwi i rozmazu krwi obwodowej [12].

W razie podjęcia decyzji o konieczności obserwacji dziecka z podejrzeniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, kompletne badania morfologiczne oraz rozmaz krwi powinny być regularnie powtarzane w celu wykluczenia poważnych schorzeń szpiku kostnego lub innych zaburzeń hematologicznych, aż do postawienia pewnej diagnozy ITP lub wyleczenia [12].

W wytycznych *American Society of Hematology* z 2011 roku [10] podkreślono brak wiarygodnych dowodów naukowych uzasadniających rutynowe badanie szpiku kostnego. Ponadto, niewystarczające pozostają dowody naukowe aby rekomendować rutynowe oznaczenia przeciwciał antyplateletowych, antyfosfolipidowych oraz przeciwciał przeciwjadrowych w badaniach u dzieci i młodzieży z podejrzeniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [10]. U dzieci i młodzieży nie zaleca się także rutynowego wykonywania testu na nosicielstwo *Helicobacter pylori* [12].

U dzieci z nowo rozpoznaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną i brakiem poprawy stanu zdrowia po 3-6 miesiącach, w ramach dalszej diagnostyki wymienionej w wytycznych *International consensus report* z 2010 roku [12] wykonywane jest: badanie szpiku kostnego (u wybranych chorych, rekomendowane w przypadku przetrwałej ITP i braku odpowiedzi na leczenie), testy wykrywające nosicielstwo wirusa HIV, wirusa zapalenia wątroby typu C i bakterii *Helicobacter pylori*, test na obecność przeciwciał przeciwjadrowych, test na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, w tym: antykardiolipiny i antykoagulantu toczeniowego, oznaczenie immunoglobulin, a także wywiad w kierunku stosowania jakichkolwiek leków [12].

W procesie rozpoznawania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej istotne jest aby wykluczyć inne ogólne zaburzenia i choroby wrodzone mogące przypominać ITP, do których należą:

- u młodszych dzieci (kilkutygodniowych lub kilkumiesięcznych): zespół Wiskott-Aldricha, zespół Bernarda-Souliera lub inne izolowane, dziedziczne i nieokreślone trombocytopenie,
- u starszych dzieci: anemia Fanconiego, choroba von Willebranda typu IIB, ciężkie choroby szpiku kostnego, ostra białaczka, anemia aplastyczna [13].

**Tabela 3. Diagnoza różnicowa pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci [14].**

<b>Zaburzenia/ zespoły wrodzone</b>
Niedokrwistość Fanconiego, zespół Wiskott-Aldricha, zespół Alporta, zespół Bernarda-Souliera, zespół TAR (ang. <i>Thrombocytopenia-absent radius</i> ), anomalia Maya-Hegglin, zespół szarych płytek
<b>Obniżona produkcja płytek krwi</b>
ostra białaczka, chłoniak, anemia aplastyczna, trombocytopenia amegakariocytowa, zespół mielodysplastyczny, nowotworowe zajęcie szpiku kostnego
<b>Zwiększone niszczenie płytek krwi</b>
rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zespół Evansa, zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa



U starszych dzieci konieczne mogą okazać się dalsze badania diagnostyczne wykluczające najpowszechniejsze przyczyny wtórnej małopłytkowości immunologicznej oraz choroby autoimmunologiczne związane z trombocytopenią, takie jak: układowy toczeń rumieniowaty, pospolity zmienny niedobór odporności lub autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny [12], [13].

## 2.6. ROKOWANIE I CZYNNIKI RYZYKA

Ze względu na dużą zmienność przebiegu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, objawy choroby mogą być bardzo zróżnicowane i nie tworzą jednolitego obrazu.

W przypadku dzieci, szczególnie poniżej 10. roku życia, pierwotna małopłytkowość immunologiczna ma zazwyczaj ostry przebieg, ale ustępuje samoistnie po kilku tygodniach lub miesiącach. U około 15-20% dzieci choroba przybiera postać przewlekłą. U pacjentów pediatrycznych ryzyko rozwoju przewlekłej choroby jest mniejsze niż u chorych dorosłych, dużo częściej dochodzi także do spontanicznych remisji [13].

U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną ryzyko siniaczenia skóry i samoistnych krwawień jest podwyższone. Wydaje się, że wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego lub /i zagrażającego życiu krwawienia, przy czym ryzyko to rośnie z wiekiem. Ryzyko poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia pojawia się u pacjentów dorosłych, u których liczba płytek krwi wynosi poniżej  $30 \times 10^9$ /litr [8]. W przypadku dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną charakterystyczne jest niskie ryzyko krwawień, nawet w przypadku, gdy liczba płytek krwi stale znajduje się poniżej  $10 \times 10^9$ /litr. Ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego u dzieci jest bardzo niskie i wynosi od 0,1% do 3%, co oszacowano jednak na podstawie niewielkiej liczby dostępnych danych [16]. Krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, w 1/3 przypadków kończą się zgonem. Ryzyko tego najgroźniejszego powikłania ITP jest najwyższe w pierwszych tygodniach trwania choroby, przy liczbie płytek poniżej  $20 \times 10^9$ /litr, ale może wystąpić na każdym etapie ITP [15].

Częstość i nasilenie powikłań krwotocznych w przebiegu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zależy od liczby płytek krwi, a także od dodatkowych czynników, jakimi są: wiek, współistniejące zakażenia, niewydolność nerek, przyjmowanie leków wpływających na hemostazę organizmu lub powodujących uszkodzenie śluzówki żołądka oraz styl życia narażający na urazy [8]. Poza ryzykiem wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu krwawień, pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną obciążeni są dodatkowo szeregiem działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem glikokortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych, jak i powikłaniami po splenektomii, co dodatkowo wywiera negatywny wpływ na jakość życia chorych [8].

W przypadku dzieci, obniżona liczba płytek krwi może nie zwiększać prawdopodobieństwa krwawienia ale może wpływać na inne aspekty życia, takie jak zmniejszona aktywność fizyczna/ sportowa, uczucie wyobcowania wśród rówieśników, jak i opuszczanie zajęć szkolnych z powodu rutynowych lub doraźnych wizyt w szpitalu [16].

Wśród pacjentów, którzy dobrze odpowiadają na leczenie, umieralność jest zbliżona do umieralności w populacji ogólnej, a ryzyko zachorowalności i umieralności wzrasta w grupie pacjentów wykazujących oporność na leczenie. Pomimo, że powikłania śmiertelne są rzadko raportowane, do najczęstszych przyczyn zgonu należy krwotok wewnętrzny lub zakażenia [13].

## 2.7. EPIDEMIOLOGIA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest jedną z rzadziej występujących chorób o charakterze autoimmunologicznym, a dane dotyczące zachorowalności na ITP nie są dokładne.

Pierwsze badanie retrospektywne z zakresu epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej przeprowadzone zostało z Danii w latach 1979-1999 na obszarze zamieszkiwanym przez stabilną populację liczącą 370 tysięcy osób w wieku powyżej 15. roku życia. Przeprowadzone obserwacje w tej populacji wykazały, że roczna zachorowalność na pierwotną małopłytkowość immunologiczną wynosiła 2,64 na 100 000 osób i ulegała zwiększeniu wraz z wiekiem (dla subpopulacji w wieku >60 lat przekraczała 4,5 na 100 000) oraz była nieznacznie większa u kobiet (przy czym w subpopulacji osób w wieku >60 lat różnice zależne od płci zanikały). Drugie badanie epidemiologiczne, już o charakterze prospektywnym przeprowadzono w północnej Anglii i objęło ono 3 miliony osób dorosłych. W badanym rejonie roczną zachorowalność, przy uwzględnieniu kryterium małopłytkowości (< 50 000/ $\mu$ l) oszacowano na 1,6 na 100 000 osób. W grupie 245 osób, które zachorowały na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, nie zidentyfikowano jakichkolwiek różnic zależnych od płci, za wyjątkiem przedziału wiekowego 45-59 lat, w którym zwiększoną zachorowalność stwierdzono u kobiet. W obu badaniach, średnia wieku chorych w momencie rozpoznania ITP wynosiła 56 lat [8], [17].

Pomimo braku pełnych informacji odnośnie częstości występowania ITP, autorzy opracowania Shad 2006 [14] przytaczają dane wskazujące, że roczna zachorowalność wynosi 100 przypadków na 1 milion osób, przy czym 50% zachorowań pojawia się u dzieci. Częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej zależy od wieku i płci, a najwyższa pozostaje u chłopców w wieku <2 lat oraz u dziewcząt w wieku >14 roku życia [14]. W 70% przypadków do wystąpienia objawów choroby dochodzi najczęściej pomiędzy 1. a 10. rokiem życia ze szczytem zachorowalności przypadającym na

około 5. rok życia (pomiędzy 4. a 8. rokiem życia). Większość przypadków ITP pojawia się w zimowych miesiącach roku [7], [14], [15].

W 60-80% przypadków ITP w populacji pediatrycznej pozostaje chorobą o łagodnym przebiegu, samoograniczającą się, która pojawia się zwykle u dzieci uprzednio zdrowych. Częstość zachorowań szacowana jest na około 4/100 000 dzieci na rok [15].

Wystąpienie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej poprzedzone bywa (1-6 tygodni wcześniej) rozwojem niespecyficznego infekcji wirusowej, najczęściej w obrębie górnych dróg oddechowych, a w około 10% przypadków - jedną z zakaźnych chorób wieku dziecięcego, taką jak np. różyczka, ospa wietrzna, świnka lub mononukleozę zakaźną. W niektórych przypadkach ITP rozwija się po wcześniejszej immunizacji np. po podaniu szczepionki zawierającej żywe wirusy (przeciw odrze lub gruźlicy) [15]. Ryzyko wystąpienia ITP wzrasta u dzieci po podaniu szczepionki MMR, tj. przeciw odrze, śwince i różyczce [5].

U większości dzieci z ITP trombocytopenia ustępuje samoistnie w czasie kilku tygodni, niezależnie od leczenia lub jego braku. Niemniej, u 10-30% dzieci (niektóre źródła wskazują na około 20%) choroba przybiera postać przewlekłą, co definiowane jest jako nieustępująca trombocytopenia trwająca dłużej niż 6 miesięcy od momentu rozpoznania. Dodatkowo, u 1-4% dzieci ITP ma charakter nawracający, a epizody skazy krwotocznej występują co najmniej co 3 miesiące [7], [15]. Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna może wystąpić u dzieci w każdym wieku, niemniej częściej rozpoznawana jest u dzieci powyżej 10. roku życia, a niektóre badania wskazują na wyższą częstość występowania u nastoletnich dziewcząt [7], [15].

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez grupę ekspertów z *Intercontinental ITP Study (ICIS) group* i obejmującym 2 540 pacjentów z ostrą postacią ITP, u około dwóch trzecich dzieci choroba ustąpiła w czasie 6 miesięcy od rozpoznania. Oszacowano także, że kolejnych 25% pacjentów wyzdrowieje w czasie 12 miesięcy, a jedynie od 5 do 10% dzieci doświadczy istotnej klinicznie, przewlekłej postaci ITP w okresie 2 lat od diagnozy [7].

U dzieci, u których rozwinęła się przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna stwierdza się wyższą liczbę płytek krwi niż u dzieci z ostrą fazą ITP. W kanadyjskim badaniu obejmującym 198 dzieci z wieku od 1. do 19 lat z przewlekłą ITP, mediana liczby płytek krwi w momencie rozpoznania choroby wynosiła  $40 \times 10^9$ /litr (zakres:  $1-136 \times 10^9$ /litr), co pozostaje zgodne z innymi doniesieniami naukowymi z zakresu epidemiologii ITP u dzieci. Większość dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną nie wykazuje żadnych objawów skazy krwotocznej lub doświadcza łagodnych, okresowych epizodów krwawienia, które nie wymagają leczenia [7].

### 2.7.1. EPIDEMIOLOGIA W POLSCE

Częstość występowania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Polsce oceniano w ankiетowym badaniu o akronimie PLATE, które przeprowadzone zostało w okresie od października 2007 roku do września 2008 roku w 42 ośrodkach klinicznych i do którego zgłosiło się 1 331 pacjentów. Na podstawie ankiety oszacowano, że roczna zachorowalność na ITP w Polsce wynosi 3,5 na 100 000 osób. Wynik ten jest porównywalny do zachorowalności na ITP w Danii oraz dwukrotnie większy niż w Anglii, gdzie przeprowadzono, odpowiednio pierwsze i drugie badanie mające na celu oszacowanie częstości występowania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [8], [17].

Większość chorych, którzy zostali uwzględnieni w ankiecie była kierowana do ośrodków specjalistycznych przez lekarzy pierwszego kontaktu lub innych specjalistów, najczęściej pediatrów. W ponad połowie przypadków przyczynami zgłoszeń do lekarza były:

- bezobjawowa trombocytopenia (52,7%),
- łagodne objawy skazy krwotocznej w formie wybroczyn i podbiegnięć po małych urazach (16,6%),
- krwawienia skórno-śluzówkowe, które pojawiły się samoistnie (21,9%),
- krwawienia śluzówkowe, w tym przedłużające się miesiączki (17,5%) lub krwimocz nie związane z chorobą układu moczowego (2%) [8].

Przyczyną przyjęcia do ośrodka specjalistycznego 0,5% pacjentów był krwotok z przewodu pokarmowego, a u 0,2% chorych - krwotok mózgowy. Łącznie 75% pacjentów kierowanych było do ośrodków specjalistycznych zaraz po rozpoznaniu choroby, a 16% - na skutek nasilenia objawów klinicznych podczas obserwacji chorego bez leczenia. W pozostałych przypadkach bezpośrednią przyczyną skierowania była oporność na leczenie glikokortykosteroidami lub nawrót choroby po splenektomii [8].

U prawie 1/3 chorych (31,2%) liczba płytek krwi nie przekraczała 30 000/ $\mu$ l, co stanowi wartość kwalifikującą zwykle do aktywnego leczenia ITP, u 22,8% pacjentów liczba płytek krwi mieściła się w przedziale 30 000-50 000/ $\mu$ l, u pozostałych chorych była zaś większa.

Miano przeciwciał przeciwplatekowych oznaczano w 12 ośrodkach. W ponad 90% ośrodków rozpoznanie ITP opierano na wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości [8].

W 42 analizowanych ośrodkach zarejestrowanych było fizycznie 3 228 chorych z pierwotną małopłytkością immunologiczną. W tej grupie, 41% pacjentów nie było leczonych, 32%

otrzymywało glikokortykosteroidy, u 11% rozpoznano oporność na glikokortykosteroidy, a 16% chorych poddanych było wcześniej zabiegowi splenektomii. W czasie 12-miesięcznej obserwacji leczenie rozpoczęło u średnio 31% chorych ( $\pm 23\%$ , mediana - 23%), którzy wcześniej nie wymagali żadnej terapii [8].

Pewnych danych dotyczących epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wśród pacjentów pediatrycznych może dostarczyć badanie, którego wyniki przedstawiono poniżej [9]. W niniejszym badaniu oceniającym przydatność obowiązujących współcześnie definicji klinicznych związanych z tą jednostką chorobową, w zestawieniu z nomenklaturą historyczną [9] analizowano dane dotyczące 1 023 hospitalizacji 458 chorych dzieci w wieku 0-18 lat.

Analizę przeprowadzono na podstawie dokumentacji pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych z powodu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy z lat 2002-2011. Na potrzeby analizy posługiwano się nie tylko definicjami historycznymi, ale przede wszystkim nazewnictwem obowiązującym od 2009 roku i opartym na konsensusie grupy ekspertów *International Working Group* [5], [12].

Ostatecznie kryteria rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej spełniło 209 pacjentów. W analizowanej populacji chłopcy stanowili 54%, a średni wiek chorych w momencie rozpoznania wynosił 7 lat. Podział na grupy wiekowe przedstawiał się następująco: 0-2 lata - 21,53%; >2-10 lat - 44,98% oraz >10 lat - 33,49%. Jakąkolwiek wcześniejszą infekcję przechodziło 52,15% chorych, w tym infekcję górnych dróg oddechowych - 38,28%. Średnia liczba płytek krwi w momencie rozpoznania wynosiła  $24 \times 10^9$ /litr.

Wśród objawów ITP w dniu przyjęcia dominowały objawy skórne, w tym wybroczyny (66,22%) i wylewy (53,15%) oraz objawy śluzówkowe tj. wybroczyny (13,06%) i krwawienia z nosa (11,26%). Krwawienia w obrębie jamy ustnej występowały u 4,05% dzieci, objawy ze strony układu moczowego tj. krwinkomocz lub krwiomocz u 9,46%, a krwawienia z przewodu pokarmowego obserwowano u 2,25% dzieci. W momencie przyjęcia u 19,1% dzieci nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych.

Uwzględniając współczesne definicje *International Working Group*, łącznie 98,6% pacjentów pediatrycznych spełniło kryteria rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (206 z 209 chorych). W przypadku trojga dzieci liczba płytek krwi wynosiła powyżej  $100 \times 10^9$ /litr, co nie pozwoliło na zakwalifikowanie ich stanu jako typowej ITP (u dzieci tych nie obserwowano żadnych objawów

klinicznych w momencie rozpoznania ani też nie wymagały jakiegokolwiek interwencji terapeutycznej). Z kolei, w grupie 206 pacjentów rozpoznano:

- nowo zdiagnozowaną ITP u 80,6% chorych,
- przetrwałą ITP u 9,7% chorych,
- przewlekłą ITP u 9,7% chorych.

Biorąc pod uwagę historyczne kryteria, ostrą pierwotną małopłytkowość immunologiczną rozpoznano u 86,12% pacjentów pediatrycznych, a przewlekłą postać ITP stwierdzono w 14% przypadków. W odniesieniu do tzw. ciężkiej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, uwzględniając obowiązujące aktualnie definicje IWG, tę postać ITP rozpoznano u 17,5% chorych, co stanowi dwukrotnie mniejszy odsetek w porównaniu do kryteriów historycznych (38,27%).

Jak podano w publikacji [9] częstość występowania przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci i młodzieży część historycznych opracowań szacowała na około 19-28,5%. Analiza przeprowadzona przez autorów badania [9] wskazała, że odsetek ten jest dużo mniejszy, co może sugerować, że obowiązujące dotychczas kryterium 6 miesięcy trwania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej stanowiące podstawę rozpoznawania przewlekłej postaci choroby nie powinno być bezpośrednio odnoszone do populacji pediatrycznej.

Dodatkowo, wyodrębniona według aktualnych wytycznych kategoria przetrwałej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej obejmuje w badaniu [9] taki sam odsetek dzieci jak w przypadku rozpoznania przewlekłej ITP (9,7%). Stanowi to odzwierciedlenie odmienności naturalnego przebiegu choroby w populacji pediatrycznej, w której znaczny odsetek chorych ma szansę osiągnąć remisję w okresie od 3 do 12 miesięcy od rozpoznania. Co istotne, obecnie w grupie pacjentów z przetrwałą ITP znajduje się część chorych, którzy wcześniej zostaliby przypisani do przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [9].

Liczebność wnioskowanej populacji zostanie oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet.

Na podstawie wstępnie zidentyfikowanych źródeł informacji można jednakże uznać, że od 50 do 100 pacjentów pediatrycznych kwalifikowało się do stosowania wnioskowanej technologii w okresie badania PLATE, przyjmując: całkowitą liczbę pacjentów z przewlekłą postacią ITP na poziomie 3228, odsetek braku odpowiedzi na wcześniejsze terapie na poziomie 15% (4% wśród pacjentów po splenektomii i 11% wśród pozostałych pacjentów leczonych nieskutecznie sterydami) i odsetek dzieci w wieku od 1 do 18 roku życia wśród badanych chorych w zakresie od 10 do 20%.

## 2.8. CEL I SPOSOBY LECZENIA

Podstawowym celem leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest uzyskanie bezpiecznej liczby płytek krwi i tym samym zabezpieczenie chorego przed poważnymi krwawieniami, przy uwzględnieniu wieku pacjenta, ciężkości krwawienia i przebiegu choroby. Istotne jest również zminimalizowanie ryzyka wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych zastosowanej terapii i zapewnienie choremu odpowiedniej jakości życia [5], [9].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami, na podjęcie decyzji o wdrożeniu leczenia u dzieci z ITP lub nie, wpływać powinien szereg czynników, w tym: nasilenie krwawień, liczba płytek krwi, a także aspekty psychologiczne, społeczne, jak i styl życia chorego, np. jego aktywność fizyczna [12].

Wiele dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazuje łagodną lub umiarkowaną trombocytopenię i nieznaczne objawy krwawień. Pacjenci ci nie wymagają zastosowania aktywnego leczenia, a jedynie uważnej obserwacji. Nawracająca postać ITP jest często spotykana u dzieci z przewlekłą chorobą, co może wiązać się z wydłużeniem okresu czasu, w którym poziom płytek krwi jest prawidłowy lub zbliżony do normy, po którym następują ostre epizody trombocytopenii o ciężkim nasileniu i jawne krwawienia wymagające leczenia. Jednak u pacjentów z typowym przebiegiem ITP w celu odpowiedniej kontroli choroby wystarczające będzie pozostawanie pod obserwacją lub przerywana/ okresowa terapia glikokortykosteroidami, dożylnie podanie immunoglobulin lub immunoglobuliny anty-D (w przypadku immunoglobuliny anty-D - tylko u chorych Rh pozytywnych i z zachowaną śledzioną) [7].

U małego odsetka pacjentów pediatrycznych rozwinię się ciężka postać ITP przebiegająca ze stałym zmniejszeniem liczby płytek krwi poniżej  $20 \times 10^9$ /litr oraz nasilonymi incydentami krwawienia. Nie istnieje aktualnie żaden standard postępowania terapeutycznego u dzieci z objawową przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, a wybór terapii jest w dużej mierze oparty o potrzeby chorego, jego wiek, poziom aktywności fizycznej, doświadczenie lekarza prowadzącego, jak i dane dotyczące danej terapii, niejednokrotnie pochodzące tylko z opisów przypadków lub opinii ekspertów. Leczenie dzieci i młodzieży z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną powinno być zindywidualizowane, a bilans korzyści i ryzyka jakiegokolwiek terapii musi być dokładnie rozważony przed jej rozpoczęciem [7]. Istotne jest, aby kwalifikacja do leczenia nie była oparta tylko o liczbę płytek krwi, ponieważ u wielu dzieci ciężka trombocytopenia z liczbą płytek krwi poniżej  $10 \times 10^9$ /litr manifestuje się zwykle łagodnymi objawami klinicznymi, a wybroczyny skórne czy łatwe siniaczenie nie wskazują na ryzyko poważnych krwawień [13]. Pomimo, że dostępnych jest wiele preparatów, które poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*) mogą mieć zastosowanie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, żaden z nich nie charakteryzuje się wysoką skutecznością, a



wszystkie wykazują realną lub potencjalną toksyczność. Kwestie jakości życia pozostają niezwykle istotne dla dzieci i ich rodzin, a wpływ leczenia na jakość życia powinien być zawsze brany pod uwagę przy wyborze odpowiedniego postępowania terapeutycznego [7].

Wiele dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w tym także z epizodami ciężkiej trombocytopenii lub krwawień może zostać poddana okresowemu lub doraźnemu leczeniu za pomocą standardowych terapii, takich jak: podawanie glikokortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin lub immunoglobuliny anty-D [6], [7].

Glikokortykosteroidy podawane w różnych dawkach i schematach były i są z powodzeniem stosowane w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Krótkotrwała, doraźna terapia relatywnie wysokimi dawkami glikokortykosteroidów jest skuteczna w szybkim (w czasie 24-48 godzin) zwiększaniu liczby płytek krwi poprzez zapobieganie ich niszczeniu przez makrofagi w śledzionie i wątrobie, a działania niepożądane występujące w czasie krótkotrwałej terapii poddają się łatwemu leczeniu objawowemu [7], [14]. W wytycznych *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* [13] podkreślono, że wysokie dawki prednizolonu (4 mg/kg masy ciała/ dobę) podawane przez krótki okres czasu (maksymalnie 4 dni) mogą być skuteczne w kontrolowaniu krwawień z błon śluzowych lub w obrębie skóry u dzieci z ITP. W przewlekłej postaci ITP u dzieci można podawać także niskie dawki prednizonu (1-2 mg/kg /dobę, doustnie), które nie wywołują poważnych działań niepożądanych, niemniej nie należy ich stosować dłużej niż 14 dni, niezależnie do płytkowej odpowiedzi na leczenie [7], [13]. **Wysokie dawki i/lub przedłużona terapia glikokortykosteroidami wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych, w związku z czym długotrwałe stosowanie leków z tej grupy u dzieci i młodzieży nie jest rekomendowane** [6], [7], [14].

Immunoglobuliny podawane dożylnie również należą do standardowej terapii pierwszego rzutu ITP. Preparaty te zwiększają liczbę płytek krwi u około 80% leczonych dzieci w sposób szybszy niż glikokortykosteroidy. U większości pacjentów odpowiedni wzrost liczby płytek krwi zapewniają dawki od 0,8 do 1,0 g/kg masy ciała. Większe dawki nie poprawiają odpowiedzi i obarczone są ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności: bólów głowy, uderzeń gorąca, nudności lub nawet niewydolności nerek i hemolizy [6], [7], [14]. Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* [13] podkreślają, że dożylnie immunoglobuliny szybko zwiększają liczbę płytek krwi, niemniej powinny być zarezerwowane do stosowania w nagłych przypadkach krwawień o dużym nasileniu lub u dzieci poddawanych procedurom medycznym, które obarczone są ryzykiem utraty krwi. Autorzy wytycznych nie rekomendują podawania dożylnych



immunoglobulin w celu zwiększenia liczby płytek krwi u dzieci, u których choroba manifestuje się tylko w postaci objawów skórnych tj. wybroczyn lub łatwego siniaczenia.

Immunoglobuliny wytwarzane są poprzez pobieranie przeciwciał z osocza ludzkiego, co wiąże się także z potencjalnym ryzykiem przenoszenia chorób zakaźnych [7].

Immunoglobulina anti-D skutecznie zwiększa liczbę płytek krwi u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, które są Rh-pozytywne i mają zachowaną śledzionę. Skuteczną dawkę leku jest 50-75 µg/kg masy ciała podawane w postaci infuzji. Działania niepożądane związane z terapią obejmują przed wszystkim hemolizę, ból głowy, nudności, dreszcze i wymioty, rzadziej: anemię, hemoglobinemię i hemoglobinurię [6], [7], [12].

Immunoglobuliny anti-D zostały wycofane z rynku europejskiego z uwagi na zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa, niemniej nadal ujmowane są w międzynarodowych zaleceniach postępowania klinicznego [45].

Za podawaniem ww. leków u dzieci i młodzieży z ostrą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną stoi duże doświadczenie kliniczne, niemniej mało jest randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących efekty kliniczne różnych opcji terapeutycznych stosowanych u dzieci z przewlekłą ITP. Większość dzieci na podanie powyższych preparatów odpowiada zwiększeniem liczby płytek krwi i redukcją objawów krwawień. W przybliżeniu 3/4 pacjentów odpowiada na leczenie każdym z trzech ww. leków, niemniej odpowiedzi te najczęściej są przejściowe i żaden lek nie indukuje długotrwałej remisji ani wyleczenia [7].

W przypadku terapii drugiego rzutu, dostępny jest szereg preparatów o zróżnicowanym mechanizmie działania, które z różną skutecznością podawano chorym z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i co istotne, dla wielu z nich zarówno europejska agencja EMA, jak i amerykańska FDA nie zatwierdziły wskazania do stosowania w ITP. Do takich preparatów należą:

- leki immunosupresyjne i cytostatyczne, takie jak: cyklosporyna, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosamid,
- dapson, danazol,
- przeciwciała monoklonalne - rytuksymab,
- alkaloidy barwinka, np. winkrystyna.

Liczba i jakość dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ww. terapii w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci i młodzieży jest niesatysfakcjonująca; żadna z opcji terapeutycznych nie zapewnia zadowalającej, długotrwałej poprawy, a większość, np. leki immunosupresyjne, cytostatyczne lub alkaloidy, cechuje

się znaczną toksycnością. Decyzję o wdrożeniu leczenia za pomocą ww. leków podejmuje się głównie w oparciu o doświadczenie lekarza, potrzeby chorego oraz preferencje rodziny/ opiekunów [6], [7], [12], [13].

Azatiopryna oraz 6-merkaptopuryna stanowiące antymetabolity tiopuryn i immunosupresyjne leki cytotoksyczne stosowane są od wielu lat w leczeniu białaczek i chorób autoimmunologicznych. Pomimo, że dane kliniczne dotyczące ich zastosowania u dzieci z przewlekłą ITP są ograniczone, wstępne doniesienia sugerują relatywnie korzystne efekty leczenia. Z kolei, mykofenolan mofetylu jest przeciwo proliferacyjnym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w transplantologii w celu zredukowania ryzyka odrzucenia przeszczepu. Dane odnoszące się do jego skuteczności w ITP pochodzą głównie z opisów serii przypadków obejmujących chorych dorosłych z ciężką i lekooporną postacią choroby [6], [7].

Do preparatów częściej stosowanych w terapii ciężkiej, przewlekłej formy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych należą m.in.: cyklosporyna (stosowana także w skojarzeniu z glikokortykosteroidami), dapson lub cyklofosfamid. Niemniej, dostępność niewielu badań oraz niewystarczająco dobrze udokumentowana skuteczność kliniczna, jak i brak dokładnego przebadania toksyczności ww. preparatów ogranicza ich zastosowanie u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP. Leki te mogą być podane dzieciom jedynie w wyjątkowych, najcięższych przypadkach odpornej małopłytkowości immunologicznej [6], [7], [12].

Niskie dawki winkrystyny będącej alkaloidem barwinka (łac. *Vinca L.*) są stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej u chorych dorosłych i dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Dwa badania przeprowadzone w latach 70-tych wskazały na korzystny wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie u 27 dzieci z przewlekłą ITP. Lek ten ma dobrze udokumentowany profil bezpieczeństwa, ale działania niepożądane, takie jak neurotoksyczność, zaparcia, bóle żuchwy ograniczają jego długotrwałe zastosowanie [7], [12], [14].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica* [6], *International consensus report* w 2010 roku [12] oraz *American Society of Hematology* w 2011 roku [10] nie rekomendują stosowania leków immunosupresyjnych u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z powodu braku wystarczających dowodów naukowych z zakresu ich efektywności klinicznej. Ponadto, odległe i potencjalne powikłania związane z immunosupresją u pacjentów pediatrycznych nie zostały dokładnie ocenione. Z drugiej strony jednak, immunosupresanty, takie jak azatiopryna i mykofenolan mofetylu powszechnie stosowane są w leczeniu innych chorób autoimmunologicznych u dzieci, u których odznaczają się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [16].

Rytuksymab jest chimerycznym (ludzko-mysim) przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenom CD20 na powierzchni limfocytów B. Ponieważ indukuje to niszczenie komórek B, zakłada się, że rytuksymab hamuje wytwarzanie autoprzeciwciał i destrukcję płytek krwi. Lek ten nie jest jednak zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W odniesieniu do dzieci i młodzieży z ITP, przeprowadzono jak dotąd niewiele badań klinicznych dotyczących długotrwałej terapii rytuksymabem w tej populacji, a wskaźnik odpowiedzi na leczenie był zróżnicowany i zawierał się w przedziale od 30% do 60% [11]. Bezpieczeństwo terapii rytuksymabem w populacji pediatrycznej nie zostało dokładnie oszacowane w długim okresie obserwacji. Do działań niepożądanych raportowanych w czasie krótkiego okresu leczenia należą: ból głowy, gorączka, dreszcze i przemijająca hipotensja. Wystąpienie choroby posurowiczej związanej z terapią rytuksymabem obserwuje się częściej wśród pacjentów pediatrycznych (5%) niż u dorosłych. Z kolei, poważne działania niepożądane, takie jak: infekcje bakteryjne, nawrót przewlekłych infekcji wcześniej istniejących, w szczególności zapalenia wątroby typu B były raportowane u pacjentów dorosłych i są niezwykle rzadko spotykane u dzieci [7].

Zmniejszona produkcja płytek krwi odgrywa istotną rolę w patogenezie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, stąd też ostatnie badania skupione były na projektowaniu i próbach zastosowania związków, które zwiększałyby liczbę płytek krwi poprzez stymulację megakariopoezy. Głównym fizjologicznym czynnikiem wzrostu/ regulatorem wytwarzania płytek krwi jest trombopoetyna, która stymuluje proliferację / dojrzewanie megakariocytów z progenitorowych komórek szpiku. Opracowano i wprowadzono do lecznictwa dwa preparaty naśladujące działanie trombopoetyny tj. romiplostym i eltrombopag, działające jako agoniści receptora dla trombopoetyny. Romiplostym jest peptydem podawanym w postaci iniekcji podskórnych raz w tygodniu, a eltrombopag jest niepeptydowym związkiem stosowanym doustnie w postaci tabletek powlekanych oraz proszku do sporządzania zawiesiny. Obydwa leki zarejestrowane są do stosowania w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na standardowe leczenie. Leki te oddziałują na odrębne fragmenty przezbłonowej domeny ludzkiego receptora dla trombopoetyny i inicjują kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym, w wyniku czego dochodzi do zależnego od dawki zwiększenia liczby prawidłowych płytek krwi [7], [17], [41]. Co istotne, opublikowane w 2015 roku wyniki randomizowanych badań klinicznych o akronimach PETIT [46] oraz PETIT2 [47] wskazały na **wysoką skuteczność kliniczną eltrombopagu mierzoną m.in. zwiększeniem liczby płytek krwi w określonym okresie leczenia, zmniejszeniem częstości krwawień, a także redukcją konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej, w tym transfuzji płytek krwi. Terapia eltrombopagiem wiązała się także z możliwością bezpiecznego zmniejszenia dawki lub rezygnacji z przyjmowania innych leków stosowanych w podtrzymującym leczeniu ITP, w tym**

**glikokortykosteroidów, co dodatkowo obniżało ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych związanych z podawaniem GKS lub dożylnych immunoglobulin. W badaniach PETIT [46] oraz PETIT2 [47] udokumentowano także dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa leku u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1. do 17 lat) z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Należy podkreślić, że obserwowana skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo długotrwałej terapii eltrombopagu pozwalają na uniknięcie splenektomii u dzieci z ITP [41].**

Zabieg splenektomii jest wymieniany jako opcja leczenia ITP po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu. U dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością, odsetek odpowiedzi na splenektomię wynosi do 70%, niemniej **nieodwracalność zabiegu, brak możliwości przewidzenia korzyści klinicznych i potencjalne ryzyko rozwoju sepsy oraz innych poważnych działań niepożądanych przemawiają za niewykonywaniem jej u dzieci [6], [16].** W wytycznych *International consensus report* [12] oraz *British Committee for Standards in Haematology* [13] podkreślono, że **splenektomia u dzieci jest bardzo rzadko rekomendowana**; z kolei, wytyczne *American Society of Hematology* [10] rekomendują odłożenie zabiegu na co najmniej 12 miesięcy od stwierdzenia braku skuteczności leczenia standardowego.

Grupa ekspertów z *International Working Group* opracowała szczegółowe rekomendacje dotyczące oceny stopnia odpowiedzi na leczenie u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną [5], [10].

**Tabela 4. Kryteria odpowiedzi na leczenie w oparciu o rekomendacje *International Working Group* [5], [10].**

<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>	Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9$ /litr oszacowana w czasie dwóch pomiarów wykonanych w co najmniej 7-dniowym odstępie czasu oraz brak krwawień
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9$ /litr oraz co najmniej 2-krotny wzrost liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych oszacowany w czasie dwóch pomiarów wykonanych w co najmniej 7-dniowym odstępie czasu oraz brak krwawień.
<b>Brak odpowiedzi</b>	Liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9$ /litr lub mniej niż 2-krotny wzrost liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych lub incydenty krwawień. Oznaczenie liczby płytek krwi powinno być wykonane dwukrotnie w odstępie co najmniej 1 dnia.
<b>Utrata całkowitej odpowiedzi na leczenie</b>	Liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9$ /litr oszacowana w czasie dwóch pomiarów w odstępie co najmniej 1 dnia oraz/lub obecność krwawień.
<b>Utrata odpowiedzi na leczenie</b>	Liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9$ /litr lub mniej niż 2-krotny wzrost liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych lub obecność krwawień. Oznaczenie liczby płytek krwi powinno być wykonane dwukrotnie w odstępie co najmniej 1 dnia.

W badaniu przeprowadzonym w oparciu o dane pochodzące od dzieci w wieku 0-18 lat z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej hospitalizowane w Klinice Pediatrii,

Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy w latach 2002-2011, dokonano analizy odpowiedzi na zastosowane leczenie [9].

W badanej populacji prawie jedna trzecia dzieci została poddana obserwacji w oczekiwaniu na samoistny wzrost płytek krwi. Pozostałych chorych (68,9%) poddano terapii rekomendowanej dla pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Dożylnie preparaty immunoglobulin zastosowano u 37,8% dzieci, glikokortykosteroidy podawane dożylnie i doustnie według zróżnicowanych algorytmów dawkowania u 24,4%, a połączenie immunoglobulin z glikokortykosteroidami u 6,7% dzieci.

Odpowiedź na leczenie oceniano u 200 pacjentów pediatrycznych. Spośród 81% chorych, którzy odpowiedzieli na terapię według kryteriów przyjętych przez *International Working Group* w 2009 roku (liczba płytek krwi  $>30 \times 10^9/\text{litr}$ ), 46,9% spełniło kryterium odpowiedzi całkowitej (liczba płytek krwi  $>100 \times 10^9/\text{litr}$ ), a u 19% chorych nie stwierdzono odpowiedzi na zastosowane leczenie według kryteriów IWG (liczba płytek krwi  $<30 \times 10^9/\text{litr}$ ), przy czym według kryteriów historycznych odsetek ten wynosił aż 29,5% (liczba płytek krwi  $<50 \times 10^9/\text{litr}$ ) [9].

Część pacjentów, u których leczenie pierwszej linii zakończyło się niepowodzeniem, poddanych została terapii drugiego rzutu. W leczeniu drugiego rzutu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, u 15,31% pacjentów zastosowano m.in. rytuksymab, mykofenolan mofetylu oraz azatioprynę. Tylko troje dzieci poddanych zostało splenektomii [9].

## **2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. *PRACTICE GUIDELINES*)**

Poniżej omówiono najważniejsze wytyczne organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów klinicznych, które przedstawiają aktualnie i znane sposoby postępowania terapeutycznego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem metod leczenia przewlekłej i/lub odpornej na standardowe leczenie postaci ITP.

### **Wytyczne *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica* [6]**

Niniejsze wytyczne organizacji AIEOP dotyczą postępowania terapeutycznego w przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci.

W celu odnalezienia odpowiednich danych literaturowych autorzy wytycznych przeszukali bazy danych: PubMed, Cochrane oraz EMBASE, z wykorzystaniem słów kluczowych: *ITP, chronic ITP, diagnosis, treatment/ therapeutics*. Data ostatniego wyszukiwania: styczeń 2007 roku.

Jak podkreślono w niniejszych wytycznych, wszystkie przedstawione poniżej strategie leczenia przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych mogą

zwiększać liczbę płytek krwi i wykazywać skuteczność w leczeniu oraz zapobieganiu objawów krwawień, niemniej wszystkie omówione preparaty obarczone są dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i nie zwiększają szansy wyleczenia.

#### *Dożylna immunoglobulina*

Skuteczność dożylnych immunoglobulin w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej została już dobrze udokumentowana, szczególnie w leczeniu ostrej ITP, niemniej efekty ich podania tj. szybki wzrost liczby płytek krwi oraz odroczenie/ uniknięcie splenektomii raportowano także w przypadku przewlekłej postaci ITP. Rekomendowana dawka preparatu w leczeniu cITP wynosi 0,8 g/kg masy ciała/ dobę (taka sama jak w leczeniu ostrej ITP u dzieci oraz pacjentów dorosłych). W wytycznych podkreślono zróżnicowaną częstość działań niepożądanych, które obserwowano w trakcie terapii dożylnymi immunoglobulinami (5-70%), a należały do nich najczęściej: ból głowy, dreszcze i gorączka.

#### *Immunoglobulina anty-D*

W kilku badaniach przeprowadzonych wśród dzieci z przewlekłą ITP obserwowano skuteczność immunoglobulin anty-D w postaci zwiększenia liczby płytek krwi u około 70% pacjentów Rh-pozytywnych z zachowaną śledzioną, podczas gdy u 33-40% chorych możliwe było odroczenie lub uniknięcie splenektomii. Do najczęstszych działań niepożądanych preparatu należy hemoliza wraz z nieznacznym obniżeniem stężenia hemoglobiny we krwi krążącej.

#### *Glikokortykosteroidy*

Glikokortykosteroidy (GSK) stanowią standard postępowania terapeutycznego w ostrej małopłytkowości immunologicznej, niemniej nie powinny być stosowane w ramach leczenia podtrzymującego w przewlekłej ITP u dzieci ze względu na istotne, krótko- i długoterminowe działania niepożądane. W celu uzyskania długotrwałej remisji choroby badano zastosowanie wysokich dawek deksametazonu lub doustnego metyloprednizolonu, niemniej autorzy niniejszych wytycznych nie rekomendują ich do stosowania w przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych.

#### *Splenektomia*

Wytyczne AIEOP podkreślają, że splenektomia może stanowić skuteczną metodę leczenia pacjentów dorosłych z przewlekłą ITP, oporną na standardowe leczenie. W przypadku pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, autorzy niniejszych wytycznych wskazują na ograniczone dane dotyczące zasadności przeprowadzania zabiegu u dzieci.

### *Terapia ratunkowa*

Doraźne leczenie ratunkowe zalecane przez AIEOP obejmuje podanie dożylnych immunoglobulin w dawce 0,8 g/kg masy ciała lub alternatywnie - dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 15-30 mg/kg /dobę przez 3 dni. W wybranych sytuacjach, możliwe jest leczenie skojarzone (immunoglobuliny i GKS) lub konieczność przetoczenia płytek krwi. Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania immunoglobuliny anty-D jako terapii ratunkowej u pacjentów z zachowaną śledzioną, Rh-pozytywnych.

### *Terapie eksperymentalne (leki podawane poza wskazaniem rejestracyjnym)*

Rytuksymab w praktyce klinicznej jest stosowany u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci z małopłytkowością immunologiczną nieodpowiadającą na standardowe leczenie, niemniej wskaźniki odpowiedzi na leczenie pozostają zróżnicowane i zawierają się w przedziale 31-78% [6]. Wytyczne wskazują, że rytuksymab może być stosowany u pacjentów z niską jakością życia wynikającą z niekontrolowanych krwawień, nie odpowiadających na standardowe leczenie, w przypadku złej tolerancji takiego leczenia, a także w celu uniknięcia splenektomii.

W leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u dzieci, wytyczne AIEOP nie zalecają stosowania: dapsonu, danazolu, winkrystyny, winblastyny, cyklofosfamidu – przede wszystkim ze względu na ich toksyczność, a także mykofenolanu mofetylu, azatiopryny i cyklosporyny z powodu ograniczonych danych z zakresu skuteczności klinicznej.

W niniejszych wytycznych przedstawiono także bardzo ograniczone informacje o trwających badaniach I-III fazy dotyczących zastosowania rekombinowanych agonistów receptora dla trombopoetyny, m.in. eltrombopagu, jednak nie przedstawiono stanowiska ekspertów odnośnie stosowania tego leku w analizowanej populacji.

### **Wytyczne *American Society of Hematology*, 2011 [10]**

Niniejsze wytyczne z zakresu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w małopłytkowości immunologicznej opracowane przez *American Society of Hematology* (ASH) opublikowane zostały w 2011 roku i stanowią kontynuację pierwszych rekomendacji wydanych przez ASH w 1996 roku.

Przeszukano medyczne bazy danych, takie jak Embase oraz Medline w celu odnalezienia odpowiednich badań/dowodów naukowych opublikowanych od 1996 roku do grudnia 2009 roku. Kompleksowy przegląd literatury uzupełniony został oceną wiarygodności doniesień naukowych w skali GRADE, która kategoryzuje dowody naukowe w zależności od jakości danych i siły zaleceń [10].



*Postępowanie terapeutyczne u dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną i/lub która nie odpowiada na leczenie pierwszego rzutu.*

Aktualne rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego zawierają najważniejsze zmiany względem wytycznych ASH z 1996 roku w zakresie leczenia drugiego rzutu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci.

Decyzja o podjęciu leczenia zależy w dużej mierze od częstotliwości oraz nasilenia krwawień oraz wpływu choroby na jakość życia.

W przypadku, gdy leczenie pierwszego rzutu obejmujące podawanie glikokortykosteroidów lub immunoglobuliny anti-D było skuteczne, preparaty te mogą być nadal stosowane w celu zapobieżenia krwawieniom, szczególnie w czasie pierwszych 12 miesięcy utrzymującej się choroby i oczekiwania na potencjalną, spontaniczną remisję choroby.

Zastosowanie rytuksymabu lub wysokich dawek deksametazonu u dzieci z przetrwałą lub przewlekłą ITP nieodpowiadającą na dotychczasowe leczenie było przedmiotem wielu badań prospektywnych i retrospektywnych. Żadne z ww. badań nie było przeprowadzone z randomizacją oraz grupą kontrolną przyjmującą placebo. W badaniach stopień odpowiedzi na rytuksymab był bardzo zróżnicowany ze względu na zastosowanie różnych schematów leczenia, jak odmiennego zdefiniowania odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów poddanych terapii rytuksymabem wystąpiła choroba posurowicza, a ryzyko poważniejszych i długotrwałych działań niepożądanych, takich jak m.in. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia pozostaje trudne do przewidzenia.

W poprzednich wytycznych ASH tj. z 1996 roku, podkreślono, że zastosowanie takich preparatów, jak azatiopryna, danazol i interferon badane było w małych grupach dzieci i młodzieży z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, które nie odpowiadały na bardziej konwencjonalne leczenie. Pomimo, że lista takich leków uległa obecnie rozszerzeniu i obejmuje m.in. mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, przeciwciała monoklonalne anti-CD52, dane dotyczące efektywności każdego ww. leku pozostają niewystarczające do sformułowania określonych rekomendacji.

Retrospektywna analiza obejmująca 35 dzieci i dotycząca zastosowania dapsonu w leczeniu przetrwałej lub przewlekłej ITP wskazała na 66% wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz stałą, całkowitą odpowiedź na leczenie (definiowaną jako utrzymywanie się liczby płytek krwi powyżej  $50 \times 10^9$ /litr w czasie lub po leczeniu dapsonem) u 31% pacjentów.



W czasie opracowywania niniejszych wytycznych, badania dotyczące zastosowania agonistów receptora dla trombopoetyny u dzieci i młodzieży były dopiero w toku, w związku z czym niemożliwe było sformułowanie odpowiednich rekomendacji w tym zakresie.

Wytyczne ASH z 1996 roku określały splenektomię jako skuteczną metodę leczenia przetrwałej lub przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci oraz młodzieży, niemniej ówczesne dostępne dowody naukowe były niewystarczające do zredagowania ostatecznych rekomendacji. Kolejne badania wskazywały na utrzymującą się odpowiedź na leczenie po zastosowaniu splenektomii na poziomie 70-80%, jednak relatywnie wysoki wskaźnik spontanicznych remisji wskazuje obecnie na zasadność odłożenia wykonania splenektomii na co najmniej 12 miesięcy, jeśli nie wystąpią poważne krwawienia, brak reakcji na leczenie lub pogorszenie jakości życia, co upoważniałoby do przeprowadzenia zabiegu.

**Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji *American Society of Hematology* z 2011 roku z zakresu diagnostyki i leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci [10].**

Nowo rozpoznana pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci		
<b>Rozpoznanie</b>	<b>1.1.A.</b> Rekomendacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie szpiku kostnego nie jest konieczne u dzieci i młodzieży z typowymi objawami pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (stopień 1B).</li> <li>• badanie szpiku kostnego nie jest konieczne u dzieci, u których terapia immunoglobuliną dożylną zakończyła się niepowodzeniem (stopień 1B).</li> </ul>
	<b>1.1.B.</b> Sugestie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie szpiku kostnego nie jest konieczne u ww. pacjentów przed rozpoczęciem leczenia za pomocą kortykosteroidów lub przed zabiegiem splenektomii (stopień 2C).</li> <li>• oznaczanie przeciwciał przeciwjądrowych nie jest konieczne u dzieci i młodzieży z podejrzeniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (stopień 2C).</li> </ul>
<b>Początkowe postępowanie w ITP</b>	<b>1.2.A.</b> Rekomendacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci bez objawów krwawienia lub krwawieniem o łagodnym nasileniu (manifestującym się tylko zmianami skórными, takimi jak siniaki i wybroczyny) pozostają tylko pod obserwacją bez względu na poziom płytek krwi (stopień 1B).</li> </ul>
<b>Postępowanie terapeutyczne pierwszego rzutu u dzieci z ITP</b>	<b>1.3.A.</b> Rekomendacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u dzieci wymagających leczenia, w ramach terapii pierwszego rzutu podaje się pojedynczą dawkę dożylną immunoglobuliny (0,8-1,0 g/kg masy ciała) lub krótko stosowane kortykosteroidy (stopień 1B).</li> <li>• dożylna immunoglobulina może być stosowana w przypadku gdy pożądany jest szybki wzrost liczby płytek krwi (stopień 1B).</li> <li>• terapia immunoglobuliną anti-D nie jest zalecana u dzieci z obniżonym poziomem hemoglobiny w wyniku krwawień lub w przypadku autoimmunologicznej hemolizy (stopień 1C).</li> </ul>
	<b>1.3.B.</b> Sugestie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pojedyncza dawka dożylną immunoglobuliny anti-D może być zastosowana w ramach terapii pierwszego rzutu u dzieci wymagających leczenia, Rh-pozytywnych i z zachowaną śledzioną (stopień 2B).</li> </ul>
Dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną nie odpowiadającą na leczenie		
<b>Odpowiednie leczenie</b>	<b>2.1.A.</b> Sugestie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie rytuksymabu może być rozważone u dzieci i młodzieży z istotnymi klinicznie krwawieniami trwającymi pomimo podawania dożylną immunoglobuliny,</li> </ul>

<b>drugiego rzutu u dzieci z ITP</b>		<p>immunoglobuliny anti-D lub standardowych dawek kortykosteroidów (stopień 2C).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podanie rytuksymabu może być także rozważone jako postępowanie alternatywne do splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u pacjentów nie odpowiadających korzystnie na splenektomię (stopień 2C). <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie wysokich dawek deksametazonu może być rozważone u dzieci i młodzieży z istotnymi klinicznie krwawieniami trwającymi pomimo podawania dożylniej immunoglobuliny, immunoglobuliny anti-D lub standardowych dawek kortykosteroidów (stopień 2C).</li> </ul> </li> <li>• podanie wysokich dawek deksametazonu może być rozważone jako postępowanie alternatywne do splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u pacjentów nie odpowiadających korzystnie na splenektomię (stopień 2C).</li> </ul>
<b>Splenektomia w przetrwałej lub przewlekłej ITP lub ITP nie odpowiadającej na pierwotne leczenie.</b>	<b>2.2.A.</b> Rekomendacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• splenektomię wykonuje się u dzieci i młodzieży z przetrwałą lub przewlekłą ITP, u których występują istotne klinicznie i nieustępujące krwawienia oraz brak odpowiedzi lub nietolerancja innych terapii, takich jak: podawanie kortykosteroidów, dożylniej immunoglobuliny, immunoglobuliny anti-D lub w przypadku konieczności poprawy jakości życia u chorych (stopień 1B).</li> </ul>
	<b>2.2.B.</b> Sugestie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wykonanie splenektomii lub innych interwencji potencjalnie związanych z poważnymi komplikacjami należy odłożyć na co najmniej 12 miesięcy, chyba że wystąpi pogorszenie choroby, definiowane przez <i>International Working Group</i> jako brak reakcji na jakiegokolwiek postępowanie terapeutyczne lub pogorszenie jakości życia chorych (stopień 2C).</li> </ul>
<b>Test na nosicielstwo <i>H.pylori</i> u dzieci z przewlekłą ITP</b>	<b>2.3.A.</b> Rekomendacje	<p>Nie zaleca się rutynowych badań w kierunku nosicielstwa <i>H. pylori</i> u dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (stopień 1B).</p>
<b>Pierwotna małopłytkowość związana ze szczepieniem MMR*</b>		
<b>Postępowanie terapeutyczne ITP związanej ze szczepieniem MMR*</b>	<b>3.1.A.</b> Rekomendacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieuodpornione dzieci z pierwotną małopłytkowością w wywiadzie powinny otrzymać szczepionkę MMR zgodnie z planem (kalendarzem szczepień) (stopień 1B).</li> <li>• u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną związaną lub niezwiązaną z wcześniejszym szczepieniem, które otrzymały już pierwszą dawkę szczepionki MMR, należy zbadać miano przeciwciał. W przypadku stwierdzenia pełnej odporności (90-95% dzieci), druga dawka szczepionki nie powinna być podawana. W razie braku adekwatnej odporności, dziecko w odpowiednim wieku powinno zostać poddane reimmunizacji szczepionką MMR (stopień 1B).</li> </ul>

\* szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce.

Podsumowując, eksperci kliniczni z *American Society of Hematology* sugerują, że w leczeniu przetrwałej lub przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub/i w przypadku braku odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu:

- zastosowanie rytuksymabu lub wysokich dawek deksametazonu może być rozważone u dzieci i młodzieży z istotnymi klinicznie krwawieniami trwającymi pomimo podawania dożylniej immunoglobuliny, immunoglobuliny anti-D lub standardowych dawek glikokortykosteroidów,

- podanie rytuksymabu lub wysokich dawek deksametazonu może być także rozważone jako postępowanie alternatywne do splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u pacjentów nie odpowiadających korzystnie na splenektomię [10].

### **Wytyczne *Intercontinental Cooperative ITP Study Group*, 2009 [11]**

*Intercontinental Cooperative ITP Group* (ICIS) jest towarzystwem naukowym założonym w 1997 i zrzeszającym lekarzy specjalistów z dziedziny hematologii, które ma na celu ocenę diagnostycznych i terapeutycznych aspektów związanych z ostrą i przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u dzieci.

W publikacji [11] opracowanej przez grupę ekspertów *Management Working Group* w 2009 roku przedstawiono przede wszystkim nowe osiągnięcia z zakresu leczenia ITP u dzieci.

W przypadku, gdy leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest konieczne, do najczęściej stosowanych leków w terapii pierwszego rzutu należą: glikokortykosteroidy, dożylna immunoglobulina lub immunoglobulina anty-D. Eksperti podkreślają, że stosowanie glikokortykosteroidów powinno być możliwie jak najkrótsze, aby uniknąć działań niepożądanych typowych dla długotrwałego stosowania leków z tej grupy.

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wskazane jest tylko u części pacjentów pediatrycznych, u których niska liczba płytek krwi wiąże się z wystąpieniem objawów skazy krwotocznej.

Decyzja o rozpoczęciu terapii drugiego rzutu powinna być podejmowana indywidualnie przez pacjenta i jego rodzinę/ opiekunów biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik spontanicznych remisji choroby u dzieci, aspekty związane z jakością życia oraz działania niepożądane związane z leczeniem.

Wykonanie zabiegu splenektomii w ramach terapii drugiego rzutu może być rozważane w małej grupie dzieci z ITP. Splenektomia przynosi korzystne efekty u około 75% pacjentów pediatrycznych, jakkolwiek częstość przeprowadzania zabiegu chirurgicznego uległa zmniejszeniu na przestrzeni lat ze względu na lepsze poznanie naturalnej historii choroby, brak możliwości przewidzenia korzyści klinicznych po zabiegu, jak i nieodwracalny charakter splenektomii.

Zabieg splenektomii wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań w postaci sepsy, która związana jest z wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Do najbardziej poważnych komplikacji po splenektomii należą infekcje, jakkolwiek częstość ich występowania systematycznie spada dzięki zastosowaniu szczepień przeciw pneumokokowych, profilaktycznemu zastosowaniu penicyliny oraz niezwłocznemu, podaniu antybiotyków parenteralnych w momencie pojawienia się gorączki. Aktualnie, zasadność

immunizacji po splenektomii oparta jest na opinii ekspertów, a nie na wiarygodnych dowodach naukowych. W wytycznych podkreślono konieczność zaprojektowania i przeprowadzenia badań z długim okresem obserwacji wśród pacjentów pediatrycznych po zabiegu usunięcia śledziony, aby móc sformułować jednolite rekomendacje w tym zakresie.

W przypadku pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa po splenektomii, z różnymi efektami stosowano takie preparaty jak: cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, 6-merkaptopuryna, winkrystyna oraz cyklofosfamid. Jak zaznaczono w wytycznych, prospektywne badania w tym zakresie są trudne do przeprowadzenia ze względu na relatywne rzadkie występowanie przewlekłej i ciężkiej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zróżnicowane podejście do leczenia, a także możliwość wystąpienia spontanicznych remisji mogących pojawić się bez zastosowania jakiegokolwiek terapii.

W dokumencie omówiono także kwestie dotyczące terapii przewlekłej ITP, w tym zastosowania rytuksymabu i jego roli jako alternatywy dla splenektomii.

Biorąc pod uwagę, że wskaźniki odpowiedzi na leczenie rytuksymabem u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną pozostają relatywnie niskie, a także niejasne kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji, jak i doniesienia o przypadkach postępującej leukoencefalopatii, eksperci kliniczni z ICIS sugerują zarezerwowanie terapii rytuksymabem tylko dla chorych, u których splenektomia okazała się nieskuteczna, do czasu uzyskania bardziej wiarygodnych danych dotyczących stosowania i optymalnego dawkowania leku u dzieci.

Nowo wprowadzone do lecznictwa preparaty z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny, tj. eltrombopag oraz romiplostym, w badaniach klinicznych w bezpieczny sposób zwiększały i podtrzymywały wytwarzanie płytek krwi u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na dotychczasowe leczenie. Pomimo, że profil bezpieczeństwa tych leków nie jest jeszcze dokładnie zbadany, rola agonistów receptora dla trombopoetyny w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości została już ustalona w populacji chorych dorosłych. Należy podkreślić, że w momencie opracowywania i publikacji niniejszych wytycznych ICIS, żaden z agonistów receptora dla trombopoetyny nie został zarejestrowany do stosowania u dzieci i młodzieży [11].

Podsumowując, robocza grupa ekspertów klinicznych z *Intercontinental Cooperative ITP Group* [11] zaleca aby decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii drugiego rzutu u pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną była zindywidualizowana, a dodatkowo efektywność takiej terapii powinna być regularnie oceniana w badaniach uwzględniających także jakość życia pacjentów.

### **Wytyczne *International consensus report, 2010* [12]**

Międzynarodowe wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opracowane zostały przez panel 22 ekspertów klinicznych z Europy, Kanady, USA i Australii.

Właściwe artykuły/ dowody naukowe identyfikowano w bazie danych PubMed, a następnie oceniano ich wiarygodność w odpowiedniej skali, co przekładało się z kolei na określenie siły poszczególnych rekomendacji. Kontrolowane badania przeprowadzone z randomizacją cechował najwyższy poziom wiarygodności, z opisy przypadków lub opinie ekspertów - najniższy.

Zgodnie z wytycznymi, schemat postępowania u dzieci z przewlekłą lub/i lekooporną pierwotną małopłytkowością immunologiczną jest zasadniczo podobny do zasad leczenia nowo zdiagnozowanej ITP. Celem leczenia dzieci z przetrwałą/ przewlekłą ITP jest utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie równowagi hemostatycznej po leczeniu pierwszego rzutu (po zastosowaniu dożylniej immunoglobuliny, immunoglobuliny anty-D lub krótkotrwałym podawaniu glikokortykosteroidów) oraz zminimalizowanie niekorzystnych efektów przedłużonego stosowania steroidów. Leki cytotoksyczne powinny być stosowane z dużą ostrożnością u dzieci. Ponadto, wszystkie dzieci z rozpoznaniem przetrwałej lub przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej powinny być konsultowane indywidualnie z hematologami specjalizującymi się w leczeniu tego schorzenia u pacjentów pediatrycznych.

Jako opcje terapeutyczne do stosowania u dzieci z przewlekłą ITP, u których leczenie pierwszego rzutu zakończyło się niepowodzeniem, międzynarodowe wytyczne wskazują:

- deksametazon,
- wysokie dawki metyloprednizolonu,
- immunoglobulina dożylna/ immunoglobulina anty-D,
- rytuksymab,
- monoterapia lub kombinacje zawierające: cyklosporynę A, azatioprynę, prednizon, immunoglobulinę dożylną, immunoglobulinę anty-D, alkaloidy *Vinca* lub danazol (por. poniższa tabela).

**Tabela 6. Opcje terapeutyczne u dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [12].**

Rekomendowany schemat podawania	Przybliżony wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Przybliżony czas do wystąpienia odpowiedzi	Profil bezpieczeństwa terapii	Utrzymująca się odpowiedź na leczenie
Deksametazon w dawce 28 mg/m <sup>2</sup> /dobę	Do 80% chorych osiąga odpowiedź na leczenie w zakresie liczby płytek krwi (badania wśród dorosłych i dzieci).	3 dni	Senność, zmiany zachowania, nadciśnienie, niepokój, zaburzenia żołądkowe, zaćma, zapalenie oskrzeli/płuc, zmęczenie.	Odpowiedzi są krótkotrwałe jeśli cykle leczenia nie zostaną powtórzone.
Wysokie dawki metyloprednizolonu; 30 mg/kg/dobę przez 3 dni, a następnie 20 mg/kg/dobę przez 4 dni	Co najmniej tak skuteczny jak dożylna immunoglobulina; 60-100% pacjentów osiąga odpowiedź na leczenie w zakresie liczby płytek krwi.	2-7 dni	Gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do prednizonu	-
Rytuksymab w dawce 100 mg lub 375 mg/m <sup>2</sup> / tydzień przez 4 tygodnie	Wskaźnik odpowiedzi zawiera się w przedziale 31-79% (w tym całkowita, częściowa i minimalna odpowiedź na leczenie).	W ciągu kilku tygodni	Ogólnie dobrze tolerowany. Działania niepożądane mają łagodne nasilenie i są łatwe do opanowania. Należą do nich: choroba posurowicza, wysypka grudkowo-plamkowa, ból stawów, stan podgorączkowy, świąd skóry, pokrzywka, uczucie ucisku w gardle.	63% chorych utrzymuje całkowitą odpowiedź na leczenie trwającą 4-30 miesięcy; dane literaturowe są zróżnicowane.
Kombinacje leków: cyklosporyna A, azatiopryna, prednizon, alkaloidy <i>Vinca</i> , immunoglobulina anti-D lub danazol	W przybliżeniu 70% chorych osiąga odpowiedź na leczenie w zakresie liczby płytek krwi.	Od kilku dni do miesięcy	Poważne działania niepożądane w wyniku stosowania leków cytotoksycznych; należy wziąć pod uwagę ryzyko karcynogenezy.	Zróżnicowane wskaźniki odpowiedzi.
Splenektomia	60-70% chorych uzyskuje długotrwałą odpowiedź.	24 godziny	Powikłania po zabiegu, w tym ryzyko rozwoju sepsy.	80% pacjentów odpowiadających na leczenie utrzymuje adekwatną liczbę płytek krwi przez okres powyżej 4 lat.

Jak podkreślono w wytycznych, w badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów dorosłych z przewlekłą ITP, preparaty z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny tj. romiplostym oraz

eltrombopag wykazały wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, ale w momencie publikacji dokumentu w 2010 roku nie były jeszcze dostępne wyniki badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej. Niemniej, biorąc pod uwagę akceptowalny profil bezpieczeństwa leków z tej grupy, mogą być one racjonalną opcją terapeutyczną, nie tylko u dzieci z przewlekłą i/lub lekooporną małopłytkowością immunologiczną, ale także u dzieci z przetrwałą lecz objawową chorobą nieodpowiednio kontrolowaną w ramach leczenia pierwszego rzutu.

Zabieg splenektomii u dzieci powinien być generalnie odradzany tak długo jak to możliwe. Według danych przedstawionych w publikacji, 70-80% dzieci będzie początkowo odpowiadać na splenektomię, niemniej wysokie pooperacyjne ryzyko wystąpienia infekcji stanowi argument przemawiający za rezygnacją z zabiegu. Podsumowując, pomimo że splenektomia poprzedzona odpowiednimi szczepieniami oraz zabezpieczona profilaktycznym podaniem antybiotyków, może stanowić skuteczną formę leczenia ITP u dzieci, jest ona rzadko rekomendowana w analizowanej populacji [12].

#### **Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force, 2003* [13]**

Wytyczne Brytyjskiego Komitetu ds. Standardów w Hematologii z zakresu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych, a także u kobiet w ciąży czy chorych z lekooporną postacią choroby opublikowane zostały w 2003 roku [13].

Jak podkreślono w dokumencie, pierwotna małopłytkowość immunologiczna nie jest częstą chorobą rozpoznawaną u dzieci i wielu przypadkach nie wymaga aktywnego leczenia poza dokładną obserwacją i odpowiednim doradztwem. W populacji pediatrycznej krwawienia o ciężkim nasileniu są rzadkie, a u około 80% dzieci z ITP następuje spontaniczna remisja w ciągu 6-8 tygodni.

Dzieci, u których chorobę rozpoznano w wieku powyżej 10. roku życia, a w szczególności nastolatki, są bardziej podatne na przewlekły przebieg choroby niż dzieci, u których małopłytkowość immunologiczna rozpoznana została przed ukończeniem 10 lat. U większości dzieci nie jest konieczne wdrożenie żadnych specyficznych terapii w celu zwiększenia liczby płytek krwi, za wyjątkiem sytuacji, w której dojdzie do urazu, zranienia lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego, a także u dziewcząt zaczynających miesiączkować. W przypadku dzieci, u których liczba płytek krwi pozostaje stale poniżej poziomu  $10 \times 10^9$ /litr występują objawy takie jak łatwe siniaczenie skóry lub wybroczyny. U znacznej grupy dzieci z ITP liczba płytek krwi pozostaje na poziomie  $10-30 \times 10^9$ /litr, jakkolwiek nigdy nie doświadczyły one objawów plamicy ani żadnych poważnych incydentów krwawień.



Zasady leczenia ITP u dzieci i młodzieży są zbliżone do tych stosowanych w przypadku chorych dorosłych, jakkolwiek brak jest wystarczających danych literaturowych mogących wskazać na najlepszy sposób leczenia pacjentów pediatrycznych. Terapia musi być dostosowana do dziecka oraz jego sytuacji zdrowotnej w oparciu o trzy kryteria: powinna być skuteczna, nie powinna wiązać się z ryzykiem większym niż brak leczenia i powinna wiązać się z poprawą jakości życia dziecka. Istotny pozostaje styl życia dzieci i młodzieży, świadomość zwiększonej podatności na poważne następstwa urazów i zranień oraz związane z tym ograniczenia aktywności. W przypadku zwiększonego ryzyka urazów, np. w czasie wakacji, można okresowo podawać dożylną immunoglobulinę. Komplikacje związane z krwawieniami muszą być leczone w zależności od stopnia nasilenia oraz okoliczności wystąpienia; w takich przypadkach nie istnieje jednolita strategia postępowania u dzieci.

Zasady postępowania terapeutycznego u dzieci z utrzymującą się trombocytopenią są zasadniczo takie same jako w przypadku ostrej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania: glikokortykosteroidów w standardowych dawkach przez krótki okres czasu (np. prednizolonu), wysokich dawek metyloprednizolonu (stosowanego jako tańsza i skuteczna alternatywa dla immunoglobulin dożylnych), pulsacyjnej terapii wysokimi dawkami deksametazonu, dożylnych immunoglobulin (skutecznie zwiększających liczbę płytek krwi u ponad 80% dzieci, w sposób szybszy niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów) lub immunoglobuliny anty-D (podawanej dzieciom z pozytywnym czynnikiem Rh krwi w postaci krótkich infuzji). Podobnie jak w przypadku chorych dorosłych, także u dzieci z przetrwałą trombocytopenią i krwawieniami próbowano stosować inne leki, niemniej dane z tego zakresu są niewystarczające do sformułowania jakichkolwiek rekomendacji. Preparaty cytotoksyczne powinny być podawane z najwyższą ostrożnością u dzieci, uwzględniając ich wpływ na karcynogenezę i płodność w wieku dorosłym.

Zabieg splenektomii jest rzadko zalecany u dzieci z ostrą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Długoterminowe obserwacje wykazały, że spontaniczne remisje mogą pojawiać się do 15 lat od rozpoznania choroby, w związku z czym niski poziom płytek krwi utrzymujący się dłużej niż 6 lub 12 miesięcy nie stanowi bezpośredniego wskazania do splenektomii. Biorąc pod uwagę, że ryzyko zgonu z powodu ITP u dzieci jest bardzo niskie (<1: 500), wskaźnik śmiertelności związanej z zabiegiem wynosi od 1,4 do 2,7%, a ryzyko rozwoju sepsy prawdopodobnie będzie utrzymywać się przez całe życie, wykonanie splenektomii jest uzasadnione tylko w wyjątkowych przypadkach. U dzieci z przewlekłą ITP lub chorobą o ciężkim przebiegu trwającą dłużej niż 12-24 miesiące lub/i znacznie upośledzającą jakość życia, zabieg usunięcia śledziony jest relatywnie często rozważany, pomimo że pozostaje nieskuteczny w około 25% przypadków, a w perspektywie długoterminowej wskaźnik niepowodzenia takiej terapii jest wysoki. Niemniej, liczba dzieci spełniających powyższe warunki jest bardzo mała, a przypadki takie powinny być kierowane do specjalistów pediatrów i hematologów w celu indywidualnych konsultacji.



Podsumowując, brytyjskie wytyczne z 2003 roku podkreślają, że:

- dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną nie wymagają z reguły wdrożenia aktywnego leczenia, niemniej powinny pozostawać pod stałą obserwacją i zgłaszać się do szpitala po urazie/ zranieniu,
- dzieci z przewlekłą ITP o ciężkim przebiegu powinny być kierowane do specjalistycznych ośrodków i leczone przez lekarzy pediatrów i hematologów oraz długoterminowo monitorowane [13].

### **Wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów opracowane przez Grupę ds. Hemostazy, 2010 [39]**

Niniejsze zalecenia opracowane przez polskich ekspertów klinicznych odnoszą się do postępowania terapeutycznego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u chorych dorosłych i pozostają zbieżne z wytycznymi organizacji światowych. Rekomendacje te nie dotyczą pacjentów pediatrycznych.

W terapii pierwszego rzutu, standardem postępowania pozostaje stosowanie glikokortykosteroidów (głównie prednizonu), a także dożylnie podawanie immunoglobulin lub immunoglobuliny anti-D (u chorych Rh-dodatnich) w przypadku przeciwwskazań do stosowania glikokortykosteroidów lub u pacjentów nieodpowiadających na prednizon.

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu, większość pacjentów kwalifikowana jest do zabiegu splenektomii. Jak podkreślono, pomimo, że splenektomia stwarza największe szanse trwałego wyleczenia, część pacjentów nie godzi się na usunięcie śledziony lub istnieją u nich przeciwwskazania do zabiegu.

Leczenie farmakologiczne drugiego rzutu opiera się na zastosowaniu:

- leków immunosupresyjnych, mających zastosowanie w przypadku braku skuteczności innych metod leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej,
- danazolu lub dapsonu, zalecanych przede wszystkim u osób starszych i z przeciwwskazaniami do splenektomii,
- rytuksymabu, który w badaniach o niższej wiarygodności wykazywał skuteczność u blisko połowy pacjentów z nawrotem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub w lekoopornej postaci choroby,
- agonistów receptora dla tromboopoetyny, takich jak eltrombopag i romiplostym. Jak zaznaczono w wytycznych leki te charakteryzują się udowodnioną skutecznością kliniczną, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u chorych z zachowaną śledzioną, a odpowiedź na leczenie utrzymuje się długotrwanie podczas przewlekłego leczenia [39].

### 3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi doustne podanie eltrombopagu w formie tabletek powlekanych (produkt leczniczy Revolade®) w połączeniu ze standardową opieką obejmującą inne schematy terapeutyczne stosowane w celu utrzymania odpowiedniego poziomu płytek, ale przede wszystkim leczenie doraźne, wdrażane zazwyczaj w sytuacjach nagłego obniżenia poziomu płytek krwi lub wystąpienia krwawienia.

Eltrombopag wskazany jest do stosowania w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku  $\geq 1$ . roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (m.in. terapię glikokortykosteroidami i immunoglobulinami).

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane) [4].

Produkt Leczniczy Revolade® (eltrombopag; grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05).

#### **Mechanizm działania**

Eltrombopag jest niebiałkowym agonistą receptora dla trombopoetyny, która jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym, a więc zwiększenia liczby płytek krwi [4].

#### **Dawkowanie**

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej może powodować większą ekspozycję na eltrombopag niż lek w postaci tabletek. Zmieniając postać leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę płytek krwi.

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się

w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.

#### *Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat*

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie) leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę.

#### *Dzieci w wieku od 1 do 5 lat*

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.

#### *Monitorowanie i dostosowanie dawki*

Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ , konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.

Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem.

Po dostosowaniu dawki konieczne jest obserwowanie przez co najmniej 2 tygodnie wpływu tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.

Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę.

#### *Przerwanie stosowania leku*

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.

### **Sposób podawania**

Podanie doustne. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk).

### **Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na eltrombopag lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą [4].

### **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Revolade 12,5 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/010; EU/1/10/612/011; EU/1/10/612/012.

Revolade 25 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/001; EU/1/10/612/002; EU/1/10/612/003.

Revolade 50 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/004; EU/1/10/612/005; EU/1/10/612/006.

Revolade 75 mg tabletki powlekane: EU/1/10/612/007; EU/1/10/612/008; EU/1/10/612/009.

### **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2010 roku.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015 roku.

Data rejestracji wskazania do stosowania w populacji pediatrycznej: 4 kwietnia 2016 roku [4].

## **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade<sup>®</sup>, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku  $\geq 1$ . roku życia, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), polską praktykę kliniczną na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z analizowanej dziedziny, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania porównywanych preparatów, sposób ich podawania i/lub mechanizm działania, sposób finansowania preparatów ze środków publicznych w Polsce, a także stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy

AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności ich finansowania. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

#### **4.1. WYBÓR KOMPATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)**

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [1] technologią opcjonalną jest procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Uwzględniając dodatkowo wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2], jako komparatory dla eltrombopagu stosowanego w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia, tj. podawanie glikokortykosteroidów (GKS) i dożylnych immunoglobulin, w pierwszej kolejności wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu.

W odniesieniu do leczenia przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na standardowe leczenie obejmujące podawanie GKS i/lub dożylnych immunoglobulin, brak jest standardu leczenia drugiego rzutu [6], [7], [10], [12], [13], [14]. Również wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez światowe organizacje i towarzystwa zrzeszające ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii, jak i pediatrii nie określają jednoznacznie najbardziej właściwego sposobu postępowania w terapii drugiego rzutu u dzieci z przewlekłą ITP. Ze względu na charakter choroby schemat terapeutyczny dostosowywany jest indywidualnie do chorego. Wśród pacjentów z analizowanej populacji możliwe jest stosowanie kombinacji kilku schematów terapeutycznych łącznie lub naprzemiennie.

Splenektomia jako metoda leczenia przewlekłej ITP u pacjentów pediatrycznych, ze względu na ryzyko powikłań, głównie infekcji (w tym ryzyko wystąpienia sepsy), jak i nieodwracalny charakter zabiegu i duże prawdopodobieństwo spontanicznej remisji, nie została uznana za odpowiednią technologię opcjonalną w analizowanym wskazaniu, w tak wrażliwej populacji jaką są dzieci, co pozostaje zgodne z zaleceniami ekspertów klinicznych [10], [11], [12], [13].

Zarówno w Polsce jak i na świecie preparaty z grupy leków cytostatycznych i immunosupresyjnych, takie jak m.in. azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, a także cyklofosamid lub winkrystyna bywają stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*) w terapii ciężkiej i/lub

lekoopornej postaci przewlekłej ITP, głównie u chorych dorosłych. Ze względu na niewystarczające dowody naukowe z zakresu skuteczności klinicznej, jak i znaną toksyczność szczególnie u pacjentów pediatrycznych (m. in. ryzyko karcynogenezy), powyższe leki wykluczono z grona potencjalnych bezpośrednich komparatorów [6], [10], [12]. Niemniej jednak uznano, że mogą być sporadycznie stosowane w polskiej populacji w ramach standardowej opieki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku.

Wytyczne *American Society of Hematology* [10] w leczeniu przetrwałej lub przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub/i w przypadku braku odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu wskazują na możliwość zastosowania rytuksymabu lub wysokich dawek deksametazonu w przypadku krwawień utrzymujących się pomimo podawania immunoglobulin lub/i standardowych dawek GKS lub jako alternatywę dla splenektomii. Jako opcje terapeutyczne w leczeniu drugiego rzutu ITP wytyczne *Intercontinental Cooperative ITP Study Group* [11] wymieniają: rytuksymab, a także eltrombopag i romiplostym. Niemniej, eksperci kliniczni z ICIS [11] sugerują zarezerwowanie terapii rytuksymabem tylko dla chorych dorosłych, u których splenektomia okazała się nieskuteczna, do czasu uzyskania bardziej wiarygodnych danych dotyczących stosowania tego leku u dzieci. Wytyczne *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica* [6] wskazują, że rytuksymab może być stosowany u pacjentów z trudnymi do opanowania krwawieniami, nie odpowiadającymi na leczenie standardowe, a także w celu uniknięcia splenektomii. Niemniej podkreślono, że podawanie rytuksymabu w ITP, poza wskazaniem rejestracyjnym, nadal pozostaje terapią eksperymentalną.

Wytyczne *International consensus report* [12] z zakresu postępowania terapeutycznego u dzieci z przewlekłą lub/i lekooporną pierwotną małopłytkowością immunologiczną wskazują na możliwość zastosowania w analizowanej populacji wysokich dawek deksametazonu lub metyloprednizolonu, rytuksymabu, ale także agonistów receptora dla trombopoetyny tj. romiplostymu lub eltrombopagu. Ogólnie, dobrą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa agonistów receptora dla trombopoetyny w terapii przewlekłej ITP podkreślono zarówno w wytycznych ICIS [11], *International consensus report* [12], jak i wytycznych Polskiej Grupy ds. Hemostazy [39]. Należy jednak podkreślić, że informacje te odnosiły się do zastosowania tych preparatów u pacjentów dorosłych, ponieważ w momencie publikacji ww. wytycznych nieznane były jeszcze efekty kliniczne stosowania agonistów receptora dla trombopoetyny u dzieci.

Immunoglobulina anty-D oraz dapson, które uwzględnione są w wybranych wytycznych praktyki klinicznej, nie są aktualnie dostępne w Polsce [45].

Podsumowując, w pierwszej kolejności jako potencjalne komparatory dla eltrombopagu stosowanego w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (podawanie glikokortykosteroidów i dożylnych

immunoglobulin) wybrano substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej mogą być stosowane w analizowanej populacji oraz wskazaniu, tj.: glikokortykosteroidy w wysokich dawkach lub w postaci terapii pulsowej (deksametazon lub metyloprednizolon) oraz romiplostym. Do grona powyższych interwencji można również zakwalifikować kontynuację stosowania immunoglobulin, szczególnie w sytuacjach kryzysowych, jako tzw. leczenie ratunkowe.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że wnioskowana technologia stosowana jest zarówno w „indukcji” odpowiedzi jak i jej podtrzymaniu, podczas gdy większość z ww. interwencji w praktyce klinicznej stosowane są doraźnie, w sytuacji wystąpienia krwawienia i/lub drastycznego obniżenia poziomu płytek krwi. Zarówno glikokortykosteroidy jak i immunoglobuliny stanowią więc leczenie ratunkowe lub element schematu leczenia pacjentów, u których wystąpiły krwawienia związane z naturalnym przebiegiem choroby. Co więcej stosowanie eltrombopagu nie wyklucza stosowania leczenia ratunkowego lub leczenia występujących krwawień.

Należy podkreślić, że wśród ww. preparatów rozpatrywanych jako potencjalne komparatory, jedynymi lekami zarejestrowanymi w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej pozostają: romiplostym (stosowany po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia glikokortykosteroidami oraz immunoglobulinami [40]) oraz dożylnie immunoglobuliny (stosowane przy wysokim ryzyku krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi [48]).

Pomimo, że romiplostym należy do tej samej klasy leków co interwencja wnioskowana (agoniści receptora dla trombopoetyny) i stosowany jest w tej samej, II linii leczenia, produkt leczniczy Nplate® zawierający romiplostym aktualnie (maj 2016 rok) zarejestrowany jest do stosowania tylko u pacjentów dorosłych [40]. Produkt leczniczy Nplate® nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu (maj 2016 rok), niemniej został on zaaprobowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) jako świadczenie gwarantowane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej”, ale wyłącznie u chorych dorosłych [3].

Przeprowadzono badanie ankietowe wśród 5 polskich ekspertów klinicznych z ośrodków specjalizujących się w leczeniu m.in. pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (tabela nr. 7.). Badanie to miało na celu m.in. zgromadzenie danych dotyczących aktualnej praktyki leczenia przewlekłej ITP u pacjentów w wieku od 1. do 18 lat oraz prognozowanie wpływu realizacji proponowanego programu lekowego na istniejącą praktykę kliniczną.

Niemniej, leczenie to odbywa się w ramach badań klinicznych, a więc szczegółowego programu oceny

danego produktu leczniczego. W związku z powyższym postępowanie to nie odzwierciedla rzeczywistej, powszechnej praktyki klinicznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję wnioskowaną w zakresie leczenia przewlekłej ITP u pacjentów pediatrycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Glikokortykosteroidy oraz immunoglobuliny stanowią aktualnie standard postępowania pierwszego rzutu w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [10], [11], [12], [13]. Co prawda, wytyczne *American Society of Hematology* [10] oraz *International consensus report* [12], *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* [13] wskazują na możliwość krótkotrwałego zastosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów (deksametazonu, metyloprednizolonu) u dzieci z ciężką, lekooporną postacią



pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (w przypadku wysokiego ryzyka krwawień). Należy jednak podkreślić, że długotrwałe stosowanie/ podawanie wysokich dawek kortykosteroidów nie jest wskazane, szczególnie u dzieci i młodzieży ze względu na ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych oraz sterydo-zależności. Ponadto, w analizowanej populacji docelowej ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień jest relatywnie niskie [12], [17]. Według zaleceń *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica* [6] glikokortykosteroidy stanowią standard postępowania terapeutycznego w ostrej małopłytkowości immunologicznej, i nie powinny być stosowane w ramach leczenia podtrzymującego w przewlekłej ITP w populacji pediatrycznej.

Z kolei, dożylna immunoglobulina podaje się najczęściej w przypadku konieczności szybkiego zwiększenia liczby płytek krwi lub przeciwwskazań do stosowania glikokortykosteroidów. Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* [13] podkreślają, że podanie dożylnych immunoglobulin powinno być zarezerwowane w przypadkach nagłych krwawień o dużym nasileniu lub do zastosowania u dzieci poddawanych procedurom obciążonym ryzykiem utraty krwi. Szybkie zwiększenie liczby płytek krwi po podaniu wysokich dawek GKS lub dożylnych immunoglobulin uzasadnia ich zastosowanie jako doraźnej terapii ratunkowej, co jednocześnie potwierdzają zalecenia opracowane przez *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica* [6].

Dodatkowo, biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne do podawania interwencji wnioskowanej tj. eltrombopagu po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami lub/i immunoglobulinami, uwzględnienie ich jako bezpośrednie komparatory jest nieuzasadnione. Jednocześnie, należy stwierdzić że terapia kortykosteroidami lub/i immunoglobulinami może stanowić składnik standardowej opieki pacjenta z analizowanej populacji w Polsce. W sytuacji utrudnionej dostępności do romiplostymu i eltrombopagu, pacjent z analizowanej populacji zazwyczaj poddawany jest krótkotrwałym schematom podawania kortykosteroidów lub/i immunoglobulin w sytuacjach kryzysowych (drastyczne obniżenie liczby płytek krwi, skaza krwotoczna, krwawienia), stanowią więc terapię ratunkową. Ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie są stosowane w leczeniu podtrzymującym odpowiedź.

Opierając się na informacjach przedstawionych powyżej ustalono, że odpowiednim komparatorem jest również sama standardowa terapia, na którą składać się może stosowanie leczenia ratunkowego (glikokortykosteroidy i/lub immunoglobuliny, często połączone z przetoczeniem płytek krwi w sytuacji wystąpienia krwawień) jak i również podanie u części pacjentów innych schematów jak np. pełnopłatnego mykofenolanu mofetylu lub cyklosporyny.

Potwierdzeniem zasadności przyjęcia standardowej opieki jako komparatora jest również fakt, iż w badaniu klinicznym o akronimie PETIT2, którego wyniki umożliwiły rejestrację wnioskowanej technologii lekowej w leczeniu pediatrycznych pacjentów z przewlekłą ITP, umożliwiono kontynuację

stosowanego leczenia standardowego pacjentom. Standardowe schematy leczenia przewlekłej ITP stosowane były zarówno w fazie randomizowanej (21% w grupie badanej i 3% w grupie kontrolnej)\* i fazie przedłużonej badania [47]. Wśród stosowanych schematów opieki standardowej w fazie przedłużonej badania najczęściej stosowane były kortykosteroidy (21%) i immunoglobuliny (7%). Dodatkowo sporadycznie (po 1%) przyjmowane były: mykofenolan mofetylu, cyklosporyna lub dapson [47].

W badaniu PETIT2 wskazano jednak, że stosowanie eltrombopagu modyfikowało zakres wykorzystania schematów standardowej opieki – zaobserwowano istotną redukcję liczby pacjentów wymagających leczenia ratunkowego w fazie randomizacji jako i skuteczne próby odstawienia pozostałych leków stosowanych w przewlekłej ITP po długotrwałym podawaniu eltrombopagu [47]. Tym samym należy się spodziewać, że zakres wykorzystania schematów standardowej opieki w grupie wnioskowanej technologii nie będzie pokrywał się z tym zakresem w grupie komparatora w praktyce klinicznej.

Mając na uwadze refundację większości leków stosowanych w ramach standardowej opieki

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_) , wybór komparatora spełniający wymóg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, mówiący o konieczności porównania interwencji wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną stosowaną w analizowanym wskazaniu [1] wydaje się być odzwierciedlony przez porównanie: Revolade® + standardowa opieka vs. standardowa opieka (Revolade® vs. brak analogicznej interwencji lub placebo).

**Tabela 7. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.**

_____ _____	
_____	
_____	
_____	
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

\* różnica odnośnie odsetka pacjentów kontynuujących standardowe leczenie nie miała wpływu na obserwowane efekty terapii eltrombopagiem [47].





## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi  $50 \times 10^9$ /litr lub więcej w określonym czasie leczenia (hematologiczna/ płytkowa odpowiedź na leczenie),
  - czas trwania odpowiedzi płytkowej,
  - zmniejszenie objawów krwawień, w tym krwawień określonych jako istotne klinicznie,
  - zmniejszenie intensywności lub zakończenie standardowego leczenia towarzyszącego,
  - konieczność zastosowania leczenia doraźnego ("ratunkowego"),
  - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - określonych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
  - ciężkich działań niepożądanych,
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej eltrombopagu w analizowanym wskazaniu.

## 6 ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ

### 6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej tj. eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®). Nie odnaleziono żadnych stanowisk dotyczących stosowania eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji pediatrycznej, co wynika z faktu, że wskazanie do stosowania leku w analizowanej populacji zarejestrowane zostało dopiero 4 kwietnia 2016 roku.

**Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (wrzesień 2016 rok).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) [interwencja wnioskowana]</b>	Brak stanowiska.	<p>W dniu <u>1 października 2012</u> roku odbyło się 25 Posiedzenie Rady Przejrzystości, na którym przedstawiono opinie w sprawie oceny leku Revolade® (eltrombopag).</p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Revolade® we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p>Podkreślono, że eltrombopag powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ale nie wykazano zmniejszenia częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do placebo.</p> <p>Odniesiono się także do faktu, że preparat nie uzyskał pozytywnej opinii prestiżowej organizacji NICE i nie zyskał rekomendacji refundacyjnej CADATH oraz NCPE. Produkt leczniczy Revolade® jest wprawdzie tańszy niż inny agonista receptora trombopoetyny - romiplostym, ale z doniesień literaturowych można wnioskować, że nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. Biorąc pod uwagę brak zgody pacjenta jako najczęstsze przeciwwskazanie do splenektomii, populacja chorych do leczenia eltrombopagiem może być znacznie większa niż oszacowana we wniosku [18].</p>	-

		<p>Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej płamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do zapewniającego efektywność kosztową [3], [18].</p>	
		<p>W dniu <u>16 czerwca 2014</u> roku odbyło się 22 Posiedzenie Rady Przejrzystości, na którym przedstawiono opinię dotyczącą zastosowania leku Revolade®.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: 69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p> <p>Zgodnie z ocenianym programem lekowym, eltrombopag ma być stosowany u dorosłych pacjentów z rozpoznaną małopłytkowością immunologiczną, niedostatecznie odpowiadających na leczenie farmakologiczne, po zabiegu nieskutecznej splenektomii, objawiającej się liczbą płytek poniżej 30 000/<math>\mu</math>l i objawami skazy krwotocznej, czyli tylko u najbardziej potrzebujących pacjentów, najtrudniejszych w leczeniu i o najgorszym rokowaniu. Jest to stosunkowo nieliczna grupa chorych, szacowana na 142 osoby [3].</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tabl. powl., 25 mg, 28 tabl.; tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową [19].</p>

Należy podkreślić, że powyższe stanowiska i rekomendacje dotyczące interwencji wnioskowanej (eltrombopag) odnoszą się do leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych. Aktualnie (wrzesień 2016 rok), Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych eltrombopagu stosowanego w populacji pediatrycznej, ze względu na niedawną rejestrację leku w tej grupie pacjentów [3].



## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (eltrombopag stosowany w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną). Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rekomendacji finansowych odnośnie stosowania eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji pediatrycznej w analizowanym wskazaniu. Brak danych w tym zakresie wynika z niedawnej (4 kwiecień 2016 rok) rejestracji preparatu do stosowania u dzieci  $\geq 1$ . roku życia.

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące zastosowania eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych.

**Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (wrzesień 2016 rok).**

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	eltrombopag	<p>Agencja PBAC rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Revolade® na liście leków refundowanych w kategorii leków wysokospecjalistycznych (<i>Section 100; Highly Specialised Drug</i>) stosowanych w warunkach szpitalnych, w oparciu o akceptowalną efektywność kosztową przy skorygowanej cenie leku (mniej skuteczny i mniej kosztowny w porównaniu z romiplostymem) w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (przy ograniczeniu do takiej samej populacji docelowej jak w przypadku stosowania romiplostymu).</p> <p>W uzasadnieniu podkreślono, że dostępne dane mogą sugerować, że eltrombopag wykazuje podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak romiplostym u chorych po splenektomii, niemniej nie oceniano tego w grupie pacjentów z zachowaną śledzioną.</p> <p>W odniesieniu do ograniczeń, PBAC rekomenduje że, pacjenci muszą uzyskać satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie na eltrombopag lub romiplostym w czasie 24 tygodni, w czasie których możliwa będzie zmiana jednego leku na drugi. Pozwoli to na elastyczne dostosowanie najbardziej odpowiedniego leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie. Chorzy, u których nie powiedzie się leczenie w okresie przewidzianych 24 tygodni, niezależnie czy otrzymywali eltrombopag lub romiplostym lub jeden i drugi lek nie będą się kwalifikować do dalszej refundowanej terapii żadnym preparatem z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny (aż do uzyskania dowodów na efektywność kliniczną i kosztową takiej terapii). Agencja zaznacza, że eltrombopag nie powinien być umieszczony na liście leków, które mogą być przepisywane przez pielęgniarki [20], [21].</p> <p>W 2014 roku agencja odrzuciła proponowane zmiany/</p>	Marzec 2011, listopad 2014

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<p>ograniczenia dotyczące dotychczasowej możliwości zamiennej terapii eltrombopagiem lub romiplostymem w czasie pierwszych 24 tygodni leczenia u pacjentów dorosłych ze stabilną, przewlekłą postacią ITP. Agencja podkreśliła, że efekty zmiany stosowanego preparatu (eltrombopagu na romiplostym i odwrotnie) z powodów innych niż brak skuteczności leczenia, podobnie jak efektywność kosztowa oraz ryzyko finansowe związane z refundacją ww. terapii, pozostają nieznane [43].</p>	
<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b></p>	<p>eltrombopag</p>	<p>Agencja nie rekomenduje współfinansowania ze środków publicznych eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w 3 badaniach RCT włączonych do analizy, pierwszorzędnym punktem końcowym była "płytkowa" odpowiedź na leczenie, która uznana została za mniej istotną klinicznie niż oszacowanie ryzyka krwawień,</li> <li>- brak jest badań typu <i>head-to-head</i> porównujących efekty kliniczne eltrombopagu z jakimkolwiek aktywnym komparatorem tj. lekiem stosowanym w terapii ITP,</li> <li>- wyniki przedłożonej analizy ekonomicznej sugerują, że eltrombopag nie jest kosztowo efektywny w porównaniu ze standardową opieką, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i z zachowaną śledziona [22], [23].</li> </ul> <p>Można zaznaczyć, że <i>Canadian Drug Expert Committee</i> rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych eltrombopagu z leczeniu trombocytopenii u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, genotyp 2 lub 3, w celu umożliwienia rozpoczęcia terapii opartej na interferonie (marzec 2015 rok) [22].</p>	<p>Październik 2011</p>
<p><b>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b></p>	<p>eltrombopag</p>	<p>Agencja NICE rekomenduje stosowanie i współfinansowanie z środków publicznych produktu leczniczego Revolade® jako opcji terapeutycznej u pacjentów dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi do stosowania tj. u dorosłych po zabiegu splenektomii, wykazujących oporność na inne sposoby leczenia lub w ramach terapii drugiego rzutu u chorych dorosłych z przeciwwskazaniem do splenektomii, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stwierdzenia oporności choroby na standardowe leczenie i terapię ratunkową,</li> <li>- stwierdzenia ciężkiej choroby z wysokim ryzykiem krwawień,</li> <li>- producent zapewni lek po obniżonej cenie do zastosowania u pacjentów w ramach programu terapeutycznego.</li> </ul> <p>Komitet Oceniający przy NICE podkreśla, że eltrombopag, jak i romiplostym stanowią skuteczne metody leczenia przewlekłej małopłytkowości immunologicznej [24], [25].</p>	<p>Lipiec 2013</p>
<p><b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b></p>	<p>eltrombopag</p>	<p>Agencja SMC rekomenduje współfinansowanie z środków publicznych produktu leczniczego Revolade® w ramach <i>NHS Scotland</i> u pacjentów dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, będących po zabiegu splenektomii, opornych na standardowe leczenie, m.in. podawanie glikokortykosteroidów lub immunoglobulin lub w leczeniu drugiego rzutu u chorych dorosłych z zachowaną śledziona i przeciwwskazaniem do splenektomii. Agencja ogranicza stosowanie eltrombopagu do pacjentów z ciężką objawową ITP lub w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia, zarówno u chorych po splenektomii, jak i u pacjentów z zachowaną śledziona [26], [27].</p>	<p>Lipiec 2010</p>
<p><b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b></p>	<p>eltrombopag</p>	<p>Brak rekomendacji (agencja wycofała opis rekomendacji ze względu na opracowywanie oceny przez agencję NICE) [28], [29].</p> <p>Można zaznaczyć, że agencja AWMSG rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych w ramach <i>NHS</i></p>	<p>Luty 2010</p>

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<i>Wales</i> eltrombopagu w leczeniu trombocytopenii u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, w celu umożliwienia rozpoczęcia i podtrzymania terapii opartej na interferonie (lipiec 2014) [28].	
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	eltrombopag	Agencja HAS rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Revolade® na liście leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> i stosowanych w lecznictwie zamkniętym w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, tj. u chorych dorosłych po splenektomii, opornych na inne metody leczenia (stosowanie m.in. glikokortykosteroidów, immunoglobulin). Preparat może być także stosowany w ramach terapii drugiego rzutu u chorych dorosłych z przeciwwskazaniem do splenektomii. Proponowany poziom refundacji: 65% [30], [31]. Biorąc pod uwagę nowe, dostępne dane kliniczne dotyczące eltrombopagu, agencja HAS w 2015 roku ponowiła rekomendację finansową dla produktu leczniczego Revolade® stosowanego w ww. wskazaniach [44].	Czerwiec 2010, luty 2015
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	eltrombopag	Brak rekomendacji [32].	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	eltrombopag	Brak rekomendacji [33].	-
<b>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)</b>	eltrombopag	Agencja NCPE nie rekomenduje współfinansowania ze środków publicznych (w kategorii programu stosowania leków wyspospecjalistycznych, ang. <i>High Tech Drug scheme</i> ) eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Decyzję wydano na podstawie analizy przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny, która obejmowała pośrednie porównanie efektywności klinicznej oraz kosztowej eltrombopagu z romiplostymem i rytuksymabem. Analiza farmakoekonomiczna wykazała, że eltrombopag może być efektywny kosztowo w pośrednim porównaniu z romiplostymem, niemniej eksperci zgłosili niejasności związane z wiarygodnością porównania w zakresie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie, metodami oceny ryzyka krwawień, jak i danych z zakresu oceny użyteczności, zarówno eltrombopagu, jak i romiplostymu. Wyniki analizy wskazały ponadto, że eltrombopag nie jest efektywny kosztowo w porównaniu do rytuksymabu. Podkreślono, że eltrombopag podawany jest codziennie przez okres 2 lat, podczas gdy rytuksymab podaje się raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie [34], [35].	Listopad 2010
<b>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</b>	eltrombopag	Brak rekomendacji [36].	-
<b>State Institute for Drug Control (SUKL)</b>	eltrombopag	Brak rekomendacji [37].	-
<b>The Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw)</b>	eltrombopag	Brak rekomendacji [38].	-

W odniesieniu do leczenia pacjentów dorosłych, światowe agencje oceny technologii medycznych, takie jak: australijskie PBAC [21], brytyjskie NICE [25], francuskie HAS [31] oraz szkockie SMC [27] rekomendują współfinansowanie ze środków publicznych eltrombopagu w terapii przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Agencje HTA, takie jak: kanadyjskie CADTH [23] oraz irlandzkie NCPE [35] nie rekomendują współfinansowania ze środków publicznych eltrombopagu w tym wskazaniu. Z kolei, niemieckie IQWiG [32], walijskie AWMSG [29], szwedzkie SBU [33], belgijskie KCE [36], czeskie SUKL [37] oraz holenderskie ZonMw [38] nie oceniały do tej pory (wrzesień 2016 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych eltrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zarówno u chorych dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych.

Należy podkreślić, że w Europie, w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych produkt leczniczy Revolade® refundowany jest w 22 państwach, takich jak: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania i Włochy. Brak refundacji preparatu w populacji pediatrycznej wynika z niedawnej rejestracji wskazania do stosowania eltrombopagu u dzieci od 1. roku życia z ITP.

Na stronach internetowych światowych agencji oceny technologii medycznych nie zidentyfikowano żadnych stanowisk w zakresie stosowania standardowej opieki w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

## **7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE**

### **7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE**

#### **7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI**

Obecnie produkt leczniczy Revolade® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [49].

Płatnik publiczny obecnie (wrzesień 2016 rok) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

#### **7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII**

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Revolade® w analizowanym wskazaniu uznano finansowanie w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [50] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [51] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Obecnie (wrzesień 2016 rok) produkt leczniczy Revolade® nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych. Należy jednak zwrócić uwagę na relatywnie wysokie koszty refundacji leczenia pacjentów z analizowanej populacji (rozważając koszty ponoszone przez płatnika publicznego zarówno na refundację produktu leczniczego Revolade® lub innych substancji czynnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, jak i na finansowanie świadczeń towarzyszących podaniu leków).

Finansowanie w ramach programu lekowego zapewnia ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych). Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania

i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę finanse płatnika publicznego.

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [50] leki stosowane w ramach programu lekowego wydawane są pacjentowi bezpłatnie.

Zgodnie z powyższym produkt leczniczy Revolade® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego). Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Revolade® będzie więc równa cenie hurtowej brutto tego produktu (jedyne leki w grupie).

Podsumowując, za finansowaniem produktu leczniczego Revolade® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- lek nowatorski niemający alternatywy w praktyce klinicznej z uwagi na odmienny mechanizm działania i zarejestrowane wskazanie w populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku refundacyjnym;
- objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade® w ramach programu lekowego pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych z analizowanej populacji, przy kontrolowaniu wydatków z budżetu płatnika publicznego (Revolade® nie będzie stosowany u pacjentów, u których efekt leczenia nie będzie obserwowany i płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztu takiego leczenia);
- stosowanie produktu leczniczego Revolade® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny będzie największy i ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Revolade® poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Revolade® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzonego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego).

## **7.2. ASPEKTY KOSZTOWE**

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji w opracowaniu założono, że produkt leczniczy Revolade® będzie finansowany w ramach programu lekowego ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej. Przesłanką do finansowania w ramach nowej grupy limitowej jest to, że lek posiada inną nazwę międzynarodową, inne działanie terapeutyczne i mechanizm działania jak produkty obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu analizowanego schorzenia [49].

Należy także dodać, że zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [50] leki stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach

programu lekowego) wydawane są pacjentowi bezpłatnie. Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Revolade® będzie więc równa cenie hurtowej brutto tego produktu (jedynej odpowiednik w grupie).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, produkt leczniczy Revolade® dostępny jest w następujących prezentacjach:

- 28 kapsułek po 50 mg eltrombopagu,
- 28 kapsułek po 25 mg eltrombopagu.

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: 50 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 6-17 lat 25 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Dawkę modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta; celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać poziom płytek  $\geq 50$  mld/l. Nie należy przekraczać dawki 75 mg/d.

W badaniu PETIT2 średnia dobową dawkę wynosiła 1,4032 mg/kg masy ciała pacjenta, co przy średniej masie ciała uczestnika badania na poziomie 41 kg pozwala oczacować średnią dawkę dobową na poziomie 57,53 mg [47].



W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kalkulacje ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Revolade® oraz koszt dla płatnika publicznego z podziałem na poszczególne prezentacje leku.



**Tabela 10. Kalkulacja oficjalnych cen produktu leczniczego Revolade® (stosowanego w ramach programu**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Pacjent nie ponosi kosztu terapii analizowanym produktem leczniczym.

Przedstawiony w powyższej tabeli koszt stosowania opakowania produktu leczniczego Revolade® dla płatnika publicznego ma charakter maksymalny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarządzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf) (kwiecień 2016 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (wrzesień 2016 rok).
- [4] Charakterystyka produktu leczniczego Revolade®.
- [5] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, i wsp. 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.
- [6] De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, i wsp. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematologica* 2010; 123(2): 96-109.
- [7] Bennett CM, Tarantino M. Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Dec;23(6):1223-38.
- [8] Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematologica Polonica* 2009; 40 (4): 843-849.
- [9] Richert-Przygońska M, Bartoszewicz N, Przygoński F, Wysocki M. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji. *Acta Haematologica Polonica* 2014; 45 (1): 69–75.
- [10] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, i wsp. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-4207.
- [11] Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, Nugent DJ. Consensus Paper-ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2010 Jul;89 Suppl 1:5-10.
- [12] Provan D i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–186.
- [13] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–596.
- [14] Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children : current concepts. *Paediatr Drugs.* 2005;7(5):325-36.
- [15] Wróbel G, Wójcik D. Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dzieci. Część I. Patogeneza, diagnostyka i obraz kliniczny. *Acta Haematologica Polonica* 2002; 33 (3).
- [16] Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol.* 2014;165(6):756-67.
- [17] Zawilska Z. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny. *Postępy Nauk Medycznych* 7/2011: 577-584. <http://www.czytelniamedyczna.pl/3736,pierwotna-maloplytkowosc-immunologiczna-itp-poczatek-ery-agonistow-receptora-tr.html>, kwiecień 2016.
- [18] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., EAN 909990748204 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag).
- [19] Rekomendacja nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade, (eltrombopag), tabl. powl., 25mg, 28 tabl., Revolade, (eltrombopag), tabl. powl., 50mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.  
[20] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/> (wrzesień 2016 rok).
- [21] PBAC. Public Summary Document. Eltrombopag, tablets, 25 mg and 50 mg, (as olamine), Revolade® - March 2011.

- [22] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/> (wrzesień 2016 rok).
- [23] CADTH Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Eltrombopag olamine. Indication: Chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. October 24, 2011.
- [24] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk> (wrzesień 2016 rok).
- [25] Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance [TA293]. Published date: July 2013.
- [26] SMC, Scottish Medicines Consortium, <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (wrzesień 2016 rok).
- [27] Scottish Medicines Consortium. eltrombopag, 25mg and 50mg film-coated tablets (Revolade®). No. (625/10).
- [28] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (wrzesień 2016 rok).
- [29] All Wales Medicines Strategy Group. Eltrombopag (Revolade®). Reference No. 121, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/121>, wrzesień 2016.
- [30] HAS, Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr> (wrzesień 2016 rok).
- [31] Transparency Committee. REVOLADE 25, 50 mg, film-coated tablets. 30 June 2010.
- [32] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/de/> (wrzesień 2016 rok).
- [33] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health, <http://www.sbu.se/sv/> (wrzesień 2016 rok).
- [34] NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, <www.ncpe.ie/> (wrzesień 2016 rok).
- [35] National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Cost-effectiveness of eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). November 2010.
- [36] KCE, Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/> (wrzesień 2016 rok).
- [37] SUKL, State Institute for Drug Control, <http://www.sukl.eu/> (wrzesień 2016 rok).
- [38] ZonMw, The Netherland Organisation for Health Research and Development, <http://www.zonmw.nl/> (wrzesień 2016 rok).
- [39] Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2010, 120 (Supl.): 2-28.
- [40] Charakterystyka produktu leczniczego Nplate®.
- [41] Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:444-9.
- [42] Opis programu lekowego: Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagim (ICD-10 D69.3).
- [43] PBAC. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. Eltrombopag, tablets, 25 mg and 50 mg; Revolade®; GlaxoSmithKline Pty Ltd.
- [44] Commission de la Transparence. REVOLADE 25, REVOLADE 50 mg. 4 février 2015.
- [45] Małopłytkowość immunologiczna. European Group for Blood and Marrow Transplantation 2011.
- [46] Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, i wsp. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. Lancet Haematol. 2015 Aug;2(8):e315-25.
- [47] Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, i wsp. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Oct 24;386(10004):1649-58.
- [48] Charakterystyka produktu leczniczego Gammagard S/D®.
- [49] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68).
- [50] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [51] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz.

---

1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).

[52] Charakterystyka produktu leczniczego MabThera®.

## 9. SPIS TABEL

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do leczenia eltrombopagiem w ramach proponowanego Programu lekowego NFZ [42]. .....	11
Tabela 2. Klasyfikacja faz pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) [5], [10]. .....	13
Tabela 3. Diagnoza różnicowa pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci [14]. .....	16
Tabela 4. Kryteria odpowiedzi na leczenie w oparciu o rekomendacje <i>International Working Group</i> [5], [10]. .....	28
Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji <i>American Society of Hematology</i> z 2011 roku z zakresu diagnostyki i leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci [10]. .....	33
Tabela 6. Opcje terapeutyczne u dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [12]. .....	38
Tabela 7. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. ....	50
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (wrzesień 2016 rok). .....	54
Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (wrzesień 2016 rok). .....	56
Tabela 10. Kalkulacja oficjalnych cen produktu leczniczego Revolade® (stosowanego w ramach programu lekowego). Wartości zaokrąglone. ....	63