



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Revolade (eltrombopag)

we wskazaniu:

wtórna małopłytkowość u pacjentów
po przeszczepieniu nerki

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.29.2018

Data ukończenia: 01.08.2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (**Novartis Europharm Limited**).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (**Novartis Europharm Limited**).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAFP	American Academy of Family Physicians
ACCP	American College of Chest Physicians
ASH	American Society of Hematology
BSH	the British Committee for Standards in Haematology
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
ITP	immunologiczna małopłytkowość (ang. immune thrombocytopenia)
IVIG	ludzka immunoglobulina podawana dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (ang. low molecular weight heparyn)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PLC	placebo
ROM	romiplostym
SAA	nabyta ciężka postać niedokrwistości aplastycznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938)
TPO	trombopoetyna
TPO-RA	agonista receptora trombopoetyny
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
AE	Zdarzenie niepożądane (Adverse Events)
p	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p value)
VKA	antagoniści witaminy K (ang. vitamin K antagonists)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World's Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem decyzyjny	8
4.1. Problem zdrowotny	8
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	15
6.1. Opis metodyki	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej	17
6.3. Wyniki skuteczności	17
6.3.1. Analiza główna	17
6.3.2. Analiza dodatkowa	18
7. Bezpieczeństwo stosowania	24
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	24
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	26
9. Konkurencyjność cenowa	27
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	31
12. Opinie ekspertów	35
13. Piśmiennictwo	36
14. Załączniki	38
14.1 Diagram selekcji badań	38
14.2 Strategie wyszukiwania	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (13.07.2018 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.863.2018.6.AD

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Revolade (eltrombopag), tabletki 25 mg
- Wnioskowane wskazanie:

wtórna małopłytkowość (ICD10: D69.5), dokładna diagnoza: autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ PLN / 3 miesiące leczenia

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Revolade (eltrombopag)** we wskazaniu wtórna małopłytkowość (ICD10: D69.5), dokładna diagnoza: **autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Problem zdrowotny

Małopłytkowości należą do najczęściej występujących skaz krwotocznych, choroba charakteryzuje się obniżonym poziomem płytek we krwi, co może prowadzić do samoistnych krwawień. Według eksperta rozpoznanie ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest rozpoznaniem nieprecyzyjnym i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna).

Skuteczność kliniczna

Do analizy głównej włączono jeden opis przypadku pacjenta z małopłytkowością wtórną po przeszczepieniu nerki. W publikacji przedstawiono opis pacjenta z niewydolnością nerek związaną z Zespołem Schimke (SIOD, *ang. Schimke immuno-osseous-dysplasia*), który po dwóch latach po transplantacji nerki rozwinął się w ostrą małopłytkowość immunologiczną i został skutecznie leczony za pomocą kombinacji plazmaferezy i agonisty receptora trombopoetyny (eltrombopag).

Początkowa dawka ELT wynosiła 25 mg/dobę (około 1 mg/kg mc.), przez 10 dni terapii nie odnotowano wzrostu liczby płytek krwi, więc zdecydowano się na podwojenie dawki do 50 mg/dobę (około 2 mg/kg mc.). Po 4 dniach od zwiększenia dawki ELT odnotowano znaczący wzrost liczby płytek krwi. Zaprzesano wykonywania zabiegów plazmaferezy, po stwierdzeniu braku przeciwciał przeciwplatek. Dawkę ELT zredukowano do 25 mg/dobę, terapię kontynuowano do 44 dnia. Farmakoterapię zaprzestano gdy liczba płytek osiągnęła 433 000/uL. Liczba płytek krwi pozostawała w normie przez 4 miesiące okresu obserwacji. Przez 8 miesięcy od terapii nie odnotowano nawrotu małopłytkowości.

Bezpieczeństwo

W jedynej publikacji włączonej do analizy głównej (opis przypadku) nie odnoszono się do kwestii bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu.

Informacje z analizy dodatkowej sugerują, że eltrombopag jest dobrze tolerowany.

Wpływ na wydatki NFZ

Przedstawiony w ramach wniosku MZ koszt netto 3 miesięcznej terapii produktem leczniczym Revolade na jednego pacjenta wynosi ████████ PLN. Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Revolade we wnioskowanym wskazaniu. Maksymalne koszty, zakładając maksymalne dawkowanie i stosowanie leku przez okres pełnego roku, związane z roczną terapią jednego pacjenta oszacowano na ████████ PLN brutto. Należy podkreślić, że jest to wariant skrajnie konserwatywny i z dużym prawdopodobieństwem przeszacowany.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu wtórna małopłytkowość (ICD10: D69.5), dokładna diagnoza: **autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Na podstawie informacji przekazanych przez MZ, wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta klinicznego uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi agonista trombopoetyny – produkt leczniczy Nplate (romiplostim), który odnalezione wytyczne kliniczne stawiają na równi z eltrombopagiem.

Należy zwrócić uwagę, zgodnie z ChPL Nplate, że w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych dla leku Nplate i należy zachować ostrożność stosując lek u tych pacjentów.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 12 lipca 2018 r., znak: PLD.46434.863.2018.6.AD (data wpływu do AOTMiT 13.07.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu wtórna małopłytkowość (ICD10: D69.5), dokładna diagnoza: **autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest w przewlekłej immunosupresji leczony sterydami oraz cyklosporyną, ponadto stosowano immunoglobuliny oraz plazmaferezy. Rytuksymab jest przeciwwskazany – zgodnie z ChPL stosowanie jest przeciwwskazane w stanach obniżonej odporności. Przedstawiono także opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, iż pacjent z wtórną małopłytkowością nie mieści się w populacji chorych, dla których dedykowane są programy lekowe dotyczące małopłytkowości pierwotnej, w ramach których eltrombopag jest refundowany ze środków publicznych – „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” załącznik B.97 do Obwieszczenia MZ oraz „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” załącznik B.98 do Obwieszczenia MZ.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Małopłytkowość wtórna

Definicja

Małopłytkowości należą do najczęściej występujących skaz krwotocznych, choroba charakteryzuje się obniżonym poziomem płytek we krwi, co może prowadzić do samoistnych krwawień.

Według eksperta rozpoznanie D69.5 (małopłytkowość wtórna) jest rozpoznaniem nieprecyzyjnym i obejmuje szereg stanów, w których małopłytkowość jest skutkiem lub powikłaniem innych chorób (np. małopłytkowość polekowa, poinfekcyjna, poheparynowa, noworodkowa, w przebiegu uszkodzenia szpiku, w przebiegu chłoniaków, potransfuzyjna). Klasyfikacja ICD10 nie uwzględnia tych stanów, więc stąd są one w odczuciu eksperta objęte kodem D69.5.

Do małopłytkowości wtórnych ekspertka zalicza również oporną na leczenie lub nawracającą plamicę zakrzepową małopłytkową, choć jej zdaniem ta jednostka chorobowa może mieścić się również w kodzie M31.1 (zakrzepowa mikroangiopatia).

Źródło: raport AOTM-OT-431-49/2013

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- D – Zaburzenia krzepnięcia, plamice i inne skazy krwotoczne (D65–D69)
 - D69 – Plamica i inne skazy krwotoczne
 - ◆ **D69.5 – Małopłytkowość wtórna**

W małopłytkowościach objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle wtedy, gdy liczba płytek jest mniejsza niż 30 G/l (30 000/ μ l). W wielu przypadkach nie obserwuje się jednak korelacji między liczbą płytek, długością czasu krwawienia a nasileniem skazy. Przyczyną rozbieżności pomiędzy ilością płytek a obrazem klinicznym mogą być zmiany jakościowe płytek. Z drugiej strony obecność bardziej aktywnych, młodszych populacji płytkowych zapewnia nieraz prawidłową hemostazę pomimo znacznej małopłytkowości.

Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-śluzówkowe, pojawienie się drobnych wybroczyn na skórze i na śluzówkach jamy ustnej. Często występują krwawienia z dziąseł, nosa, dróg

moczowych i dróg rodnych u kobiet. Do cięższych powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego. Śmiertelnym powikłaniem mogą być krwawienia śródczaszkowe.

Źródło: raport AOTM-OT-431-49/2013

Klasyfikacja patofizjologiczna małopłytkowości

1. Małopłytkowość rzekoma
2. Zmniejszona produkcja płytek (małopłytkowości centralne)
3. Zwiększone niszczenie płytek (małopłytkowości obwodowe)
 - Autoimmunologiczne (pierwotna, wtórna)
 - Alloimmunologiczne (noworodków, poprzetoczeniowa)
4. Zaburzenia dystrybucji płytek
5. Małopłytkowość z rozcieńczenia

Małopłytkowości immunologiczne dzieli się na:

- Pierwotne – wywołane obecnością autoprzeciwciał
- Wtórne – powstające w różnych mechanizmach immunologicznych

Wtórne małopłytkowości immunologiczne

- Małopłytkowość poprzetoczeniowa
- Immunologiczne małopłytkowości polekowe
- Małopłytkowość w przebiegu infekcji HCV
- Małopłytkowość w przebiegu infekcji HIV

Źródło: Dmoszyńska 2011

Epidemiologia

Małopłytkowość umiarkowana i ciężka może się rozwinąć u około 20-25% pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym.

U około 25% pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym rozwija się łagodna i umiarkowana małopłytkowość.

Łagodna i umiarkowana małopłytkowość jest wykrywana powszechnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Małopłytkowość immunologiczna rozwija się u około 20% pacjentów z zespołem Evans'a.

Wzrasta częstość małopłytkowości immunologicznej u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi (przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), białaczka limfocytowa z dużych ziarnistych limfocytów T CD8 (LGL), choroba Hodgkin'a). Ciężka małopłytkowość zdarza się u około 1% pacjentów z LGL.

W niektórych częściach świata zakażenia HCV wykrywano u blisko 30% pacjentów z objawami małopłytkowości immunologicznej, nawet w przypadku braku jawnego zapalenia wątroby.

Przemijająca, ale ciężka małopłytkowość występuje z częstością 1 na 25000-40000 szczepień przeciwko odrze, śwince i różyczce, a rzadziej po szczepieniu przeciwko pneumokokom, H. influenzae typu B, wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Ponad 80% pacjentów powraca do zdrowia w ciągu 2 miesięcy, zazwyczaj w ciągu 2-3 tygodni, u mniej niż 10% rozwija się przewlekła małopłytkowość immunologiczna w odpowiedzi na ukierunkowaną terapię małopłytkowości. Małopłytkowość występuje sporadycznie po naturalnie występujących zakażeniach wirusem cytomegalii, różyczki, Epsteina-Barr, VZV i wiele innych.

Małopłytkowość polekowa dotyczy tylko niewielkiego odsetka pacjentów, za wyjątkiem małopłytkowości poheparynowej, i nie zidentyfikowano predyspozycji genetycznych lub czynników środowiskowych.

Małopłytkowość poheparynowa rozwija się u 1-3% pacjentów otrzymujących dożylnie niefrakcjonowaną heparynę w dawkach terapeutycznych przez minimum 5 dni. Częstość występowania jest mniejsza u pacjentów leczonych wyłącznie heparyną niskocząsteczkową lub gdy heparyna niefrakcjonowana podawana jest jako profilaktyka przeciwzakrzepowa. Częstość występowania jest najwyższa u pacjentów poddawanych kardiopulmonologicznej operacji bypass, która jest związana z intensywną aktywacją płytek krwi, zapaleniem i zasadniczą chorobą naczyń, a najniższa u dzieci, w czasie ciąży, jak i u pacjentów otrzymujących heparynę podczas dializy.

Źródło: raport AOTM-OT-431-49/2013

Etiologia i patogeneza

Mechanizm powstawania małopłytkowości polega na niedostatecznym wytwarzaniu płytek (małopłytkowości „centralne”, nadmiernym ich niszczeniu (małopłytkowości „obwodowe”, sekwestracji w śledzionie lub rozcieńczeniu we krwi. W pewnych stanach chorobowych w powstawaniu małopłytkowości uczestniczą dwa lub więcej mechanizmy.

Małopłytkowość wtórna nie jest jednolitym schorzeniem, ale stanowi bardzo niejednorodną grupę stanów klinicznych/schorzeń o bardzo zróżnicowanej etiologii i patogenezie.

Po względem patobiologii, historii naturalnej i odpowiedzi na leczenie wtórne małopłytkowości immunologiczne z różnych przyczyn różnią się od siebie nawzajem oraz od pierwotnych małopłytkowości immunologicznych, stąd niezbędna jest dokładna diagnoza. Małopłytkowość immunologiczna może być wtórna do leków lub chorób współistniejących, takich jak choroba autoimmunologiczna (np. układowy toczeń rumieniowaty (SLE), zespół antyfosfolipidowy (APS), immunologiczna choroba tarczycy lub zespół Evans'a), choroba limfoproliferacyjna (np. przewlekła białaczka szpikowa i białaczka limfocytowa z dużych ziarnistych limfocytów T) lub przewlekłe zakażenia, np. *Helicobacter pylori*, ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Odpowiedź na infekcję może generować przeciwciała, które reagują krzyżowo z antygenami płytek (HIV, *H. pylorii*) lub kompleksy immunologiczne, które wiążą się do receptorów Fcγ płytek, produkcja płytek może być osłabiona przez zakażenie szpikowych komórek prekursorowych megakariocytów (HCV i HIV), obniżoną produkcję trombopoetyny (TPO) i sekwestrację płytek w śledzionie wtórnie do nadciśnienia wrotnego (HCV). Nagły i ciężki początek małopłytkowości obserwowany był u dzieci po szczepieniu na odrę, świnkę i różyczkę lub naturalne infekcje wirusowe, w tym wirusem Epsteina-Barr, wirusem cytomegalii i wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Ta małopłytkowość może być spowodowana przez reagujące krzyżowo przeciwciała i ściśle naśladuje dziecięcą ostrą małopłytkowość immunologiczną.

Źródło: raport AOTM-OT-431-49/2013

Tabela 1. Potencjalne przyczyny małopłytkowości wtórnej

Przyczyny małopłytkowości wtórnej			
Choroby autoimmunologiczne	Infekcje	Leki	Szczepienia
<ul style="list-style-type: none"> Toczeń rumieniowaty układowy Zespół antyfosfolipidowy 	<ul style="list-style-type: none"> HIV HCV H.pylori 	<ul style="list-style-type: none"> Heparyna Penicylina NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> p/odrze p/śwince p/różyczce p/ospie wietrznej

Źródło: Khan 2017

Leczenie

Leczenie zależy od etiologii małopłytkowości wtórnej. Często dobre rezultaty daje leczenie choroby podstawowej, która jest przyczyną powstawania małopłytkowości.

Skazę krwotoczną w małopłytkowościach „centralnych” leczy się przetaczaniem koncentratów płytkowych, u niektórych chorych poprawę uzyskano po podaniu syntetycznej pochodnej wazopresyny (DDVP).

Leczeniem z wyboru małopłytkowości poprzetoczeniowej jest stosowanie dożylnych immunoglobulin w dawce 1 g/kg m.c./dobę przez 1-2 dni. Nieco gorsze wyniki daje plazmafereza lub wymienne przetoczenie krwi. Kortykosteroidy wykazują niewielką skuteczność. Przetoczenia płytek są przeciwwskazane.

W leczeniu immunologicznej plamicy małopłytkowej (IPM) w pierwszej kolejności podaje się kortykosteroidy, najczęściej jest to enkorton. Rozważa się także cykliczne stosowanie dużych dawek deksametazonu. Chorych opornych na kortykosteroidy poddaje się splenektomii. Alternatywą są dożylne immunoglobuliny, surowica anty-D, danazol, winkrystyna lub winblastyna. Przy braku skuteczności próbuje się stosowania leków immunosupresyjnych. W opornych przypadkach można uzyskać poprawę leczeniem skojarzonym: Solu-Medrolem z dożylnymi immunoglobulinami i winkrystyną albo danazolem z azatiopryną, cyklosporyną lub cyklofosfamidem, a także w przebiegu chemioterapii typu COP. Zachęcające są wyniki leczenia rytuksymabem w dawce 375 mg/m² 1 x w tygodniu, przez 4 kolejne tygodnie. W niektórych przypadkach lek ten podany w drugim rzucie po kortykosteroidach umożliwił uniknięcie splenektomii.

Leczenie małopłytkowości w przebiegu toczenia układowego jest zbliżone do stosowanego w immunologicznej plamicy małopłytkowej. W razie nieskuteczności kortykosteroidów poleca się podawanie danazolu w ilości 400-800 mg/dobę.

Źródło: raport AOTM-OT-431-49/2013

Rokowanie

„(...)Wyjściowa choroba pacjenta jest bardzo rzadka, więc trudno ocenić rokowanie. Obecnie przeszczepienie nerki jest metodą terapeutyczną bardzo skuteczną w medycynie, jednak rozwijające się powikłania mogą zniweczyć efekt transplantacji.(...)”

Źródło: Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Revolade, tabletki 25 mg*
Kod ATC	Środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05
Substancja czynna	Eltrombopag
Wnioskowane wskazanie	Wtórna małopłytkowość (ICD-10: D 69.5), dokładna diagnoza: autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki.
Dawkowanie	<p>Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi. Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej może powodować większą ekspozycję na eltrombopag niż lek w postaci tabletek. Zmieniając postać leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę płytek krwi.</p> <p><u>Przewlekła małopłytkowość immunologiczna</u></p> <p>Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.</p> <p><i>Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat</i></p> <p>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.</p> <p><i>Dzieci w wieku od 1 do 5 lat</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U tych pacjentów eltrombopag należy stosować z ostrożnością i pod ścisłą kontrolą, z oceną stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizą moczu.</p>
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest 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 z komórek progenitorowych w szp ku kostnym.

*zarejestrowane są także tabletki o mocy 12,5 mg, 50 mg oraz 75 mg

Źródło: ChPL Revolade, zlecenie MZ

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Revolade jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP - immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt leczniczy Revolade jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie. Produkt leczniczy Revolade jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Revolade

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawa dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 2 Konsultantów Krajowych: prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) oraz prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii).

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)		Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii) – brak danych	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem			Nie wybrano odpowiedzi – Komentarz: „nie mam wystarczającej wiedzy o chorym, aby odpowiedzieć na pytania w tych punktach. Aby na nie odpowiedzieć musiałbym zbadać chorego.”	
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x		
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką				
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x		
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności				
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x		
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych				
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu				
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x		
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia				
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x			

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)	Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii)
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	
Uzasadnienie opinii	„Ewentualne wyleczenie małopłytkowości istotnie poprawi bezpieczeństwo w aktywności ruchowej oraz istotnie zredukuje ryzyko wystąpienia krwawień zagrażających życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.”	„Skutki są zależne od tego, czy, kiedy, gdzie i o jakim natężeniu wystąpi krwotok na tle ciężkiej małopłytkowości.”

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)	Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii)
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x
Uzasadnienie opinii	„Pacjent ma określone ograniczenia związane z faktem stanu po transplantacji nerki. Jednak małopłytkowość istotnie ogranicza aktywność ruchową oraz grozi wystąpieniem samoistnych krwawień, w tym zagrażających życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.”	„Skutki są zależne od tego, czy, kiedy, gdzie i o jakim natężeniu wystąpi krwotok na tle ciężkiej małopłytkowości.”

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Revolade we wskazaniu autoimmunologiczna małopłytkowość u pacjentów po transplantacji nerki, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.07.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.2 Strategie wyszukiwania.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
Populacja	Pacjenci po przeszczepieniu nerki	Inna niż wymieniono	Populacja zdefiniowana jest szersze niż wnioskowana, dlatego na poziomie analizy abstraktów i pełnych testów uwzględniano badania dotyczące pacjentów z małopłytkowością związaną z przeszczepieniem narządów.
Interwencja	Eltrombopag	Inna niż wymieniono	-
Komparatory	Dowolny	-	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	-
Typ badań	Dowolny	-	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	Inne niż wymieniono	-

Ze względu na bardzo niewielką liczbę dostępnych danych, oraz brak badań wysokiej jakości czy przeglądów systematycznych odnalezionych na podstawie kryteriów PICO zdefiniowanych powyżej postanowiono przeprowadzić wyszukiwanie dodatkowe dla populacji szerszej niż wnioskowana – populacji pacjentów z wtórną małopłytkowością. Poniżej przedstawiono kryteria PICO dla wyszukiwania dodatkowego. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.07.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.2 Strategie wyszukiwania.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych w ramach wyszukiwania dodatkowego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
Populacja	Pacjenci z małopłytkowością wtórną	Inna niż wymieniono	Populacja szersze niż wnioskowana, nie uwzględnia zawężenia do pacjentów po przeszczepieniu narządów (nerki).
Interwencja	Eltrombopag	Inna niż wymieniono	-
Komparatory	Dowolny	-	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	-
Typ badań	Dowolny	-	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, dostępne w postaci pełnotekstowej	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, w tym doniesienia konferencyjne	-

Przeprowadzone w ramach przeglądu systematycznego wyszukiwanie ma ograniczenie związane z brakiem terminu „wtórna małopłytkowość” w słownikach Mesh i Thesaurus. Z tego względu wykorzystano terminy słownikowe dla trombocytopenii, które następnie zawężono kwerendami odnoszącymi się do wtórnej małopłytkowości, takimi jak: „secondary”, „non-primary”, „non-idiopathic”. Nie zastosowano kwerend odnoszących

się bezpośrednio do potencjalnych czynników indukujących trombocytopenię z uwagi na mnogość przyczyn tego schorzenia (choroby przewlekłe, zaburzenia funkcji układu immunologicznego z powodu przewlekłych zakażeń, choroby limfoproliferacyjne i mieloproliferacyjne, ciąża lub choroby autoimmunologiczne). Ze względu na krótki okres realizacji zlecenia zrezygnowano z czułego wyszukiwania z zastosowaniem kwerend dla małopłytkowości bez zawężenia do postaci wtórnej.

Dane odnalezione w wyniku wyszukiwania dodatkowego stanowić będą dodatkową analizę efektywności klinicznej w stosunku do przeglądu pierwotnego, który dotyczył pacjentów z małopłytkowością po przeszczepieniu narządów (nerki). Powyższe dane dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach analizy podstawowej, dotyczącej stosowania eltrombopagu u pacjentów z małopłytkowością po przeszczepieniu nerki, włączono jedno badanie – opis przypadku:

- Grenda, R., Jarmużek, W., Latoszyńska, J., Prokurat, S. and Rubik, J. (2016), Eltrombopag (thrombopoietin-receptor agonist) and plasmapheresis as rescue therapy of acute post-renal transplant immune thrombocytopenia in a child with Schimke immuno-osseous dysplasia—case report. *Pediatric Transplantation*, 00: 1–4. doi: 10.1111/petr.12828

Do analizy dodatkowej włączono następujące publikacje:

- 4 przeglądy systematyczne:
 - Desborough, Michael, et al. "Alternatives, and adjuncts, to prophylactic platelet transfusion for people with haematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplantation." *The Cochrane Library* (2016).
 - Dodillet, Helga, et al. "Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes." *The Cochrane Library* (2017).
 - Desborough, Michael, et al. "Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review." *The Cochrane Library* (2016).
 - Zhang, X., et al. "Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumours." status and date: Edited (no change to conclusions), published in 4 (2016).
- 2 badania RCT:
 - Oliva, Esther Natalie, et al. "Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: interim results on efficacy, safety and quality of life of an international, multicenter prospective, randomized, trial." (2015): 91-91.
 - Platzbecker, Uwe, et al. "Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial." *The Lancet Haematology* 2.10 (2015): e417-e426
- 2 nierandomizowane badania kliniczne:
 - González-López, Tomás J., et al. "Use of eltrombopag for secondary immune thrombocytopenia in clinical practice." *British journal of haematology* 178.6 (2017): 959-970
 - Mahévas, Matthieu, et al. "Characteristics, outcome and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia." *Blood* (2016): blood-2016.
- 6 publikacji zawierających opisy przypadków
 - Jolliffe, E., and K. Romeril. "Eltrombopag for resistant immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphocytic leukaemia." *Internal medicine journal* 44.7 (2014): 697-699.
 - Kazemi, Tiana, Sabrina Martin, and Scott Worswick. "Morbilliform eruption related to eltrombopag: emerging data on the cutaneous toxicity of thrombopoietin receptor agonists." *Dermatology online journal* 22.6 (2016).
 - Kowalczyk, Mark, Paul G. Rubinstein, and David M. Aboulafia. "Initial experience with the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with refractory HIV-associated immune

thrombocytopenic purpura: a case series." *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)* 14.3 (2015): 211-216.

- Matsumoto, R., et al. "Acute myeloid leukemia developing secondary immune thrombocytopenia after umbilical cord blood transplantation." [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology* 58.5 (2017): 433-437
- Reid, Robin, et al. "Use of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in post-transplantation thrombocytopenia." *American journal of hematology* 87.7 (2012): 743-745.
- Purushothaman, Jyothis, et al. "A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with eltrombopag." *Asian journal of transfusion science* 10.2 (2016): 155

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Do analizy głównej włączono jeden opis przypadku pacjenta z małopłytkowością wtórną po przeszczepieniu nerki. W publikacji przedstawiono opis pacjenta z niewydolnością nerek związaną z Zespołem Schimke (SIOD, *ang. Schimke immuno-osseous-dysplasia*), który po dwóch latach po transplantacji nerki rozwinął się w ostrą małopłytkowość immunologiczną i został skutecznie leczony za pomocą kombinacji plazmaferezy i agonisty receptora trombopoetyny (eltrombopag).

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej

Do analizy głównej włączono jedynie opis przypadku pojedynczego pacjenta, co stanowi o niskiej jakości dowodów naukowych, brak jest jednak danych wyższej jakości odnoszących się do ocenianego wskazania.

6.3. Wyniki skuteczności

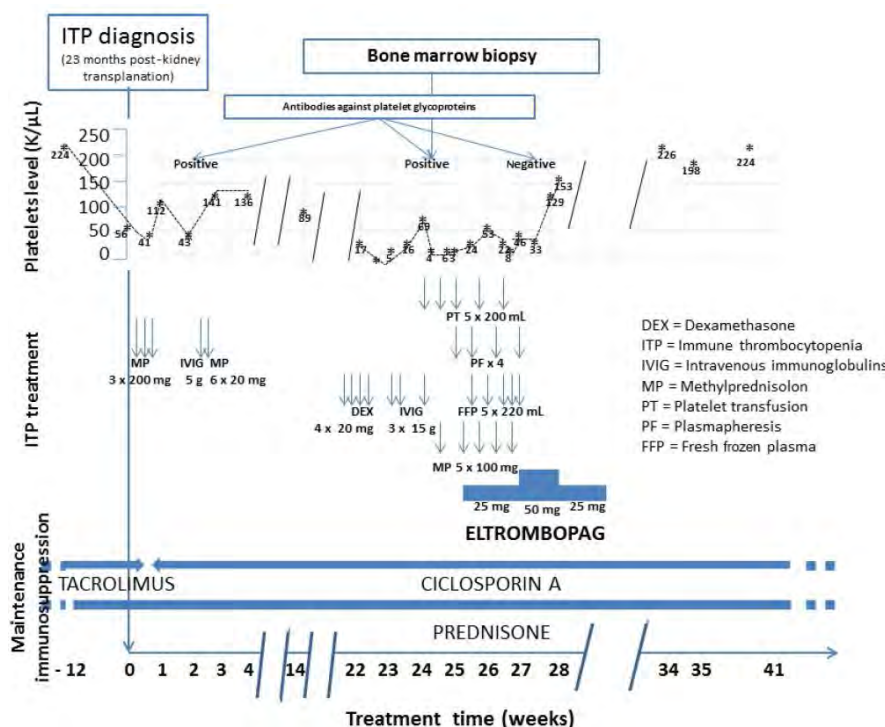
6.3.1. Analiza główna

Grenda 2016

W publikacji przedstawiono opis pacjenta płci męskiej, u którego w wieku 7 lat zdiagnozowano zespół Schimke, w wieku 9 lat pacjent przebył zabieg przeszczepienia nerki, a w wieku 11 lat rozwinęła się u niego ostra małopłytkowość (23 miesiące po przeszczepieniu nerki). Liczba płytek krwi u pacjenta spadał stopniowo z wartości normalnych (150 000-300 000/uL) do wartości 56 000/uL, przy której wdrożono terapię metyloprednizolonem (dawka skumulowana 1 400 mg) i deksametazonem (dawka skumulowana 80 mg). Terapia steroidami nie przyniosła rezultatów, a liczba płytek osiągnęła ostatecznie liczbę 2000/uL. U pacjenta wykryto przeciwciała przeciwplatek (GPIIb/IIIa, GPIb i GPIIb/IIIa). Pacjentowi podano dożylnie ludzkie immunoglobuliny (IVIG, dawka skumulowana 50 g) i wykonano zabieg plazmaferezy. Po 4 zabiegach plazmaferezy nie odnotowano wzrostu liczby płytek krwi, jednak nie wykryto już przeciwciał przeciwplatekowych. Rozważano podawanie rytuksymabu, jednak z obawy na zbyt wysoką immunosupresję nie zdecydowano się na tę interwencję.

Zdecydowano się na podanie off-label agonisty TPO – eltrombopagu. Początkowa dawka ELT wynosiła 25 mg/dobę (około 1 mg/kg mc.), przez 10 dni terapii nie odnotowano wzrostu liczby płytek krwi, więc zdecydowano się na podwojenie dawki do 50 mg/dobę (około 2 mg/kg mc.). Po 4 dniach od zwiększenia dawki ELT odnotowano znaczący wzrost liczby płytek krwi. Zaprzestano wykonywania zabiegów plazmaferezy, po stwierdzeniu braku przeciwciał przeciwplatekowych. Dawkę ELT zredukowano do 25 mg/dobę, terapię kontynuowano do 44 dnia. Farmakoterapię zaprzestano gdy liczba płytek osiągnęła 433 000/uL. Liczba płytek krwi pozostawała w normie przez 4 miesiące okresu obserwacji. Przez 8 miesięcy od terapii nie odnotowano nawrotu małopłytkowości.

Na poniższym schemacie przedstawiono przebieg kliniczny i terapię małopłytkowości u opisanego pacjenta.



Rys. 1. Przebieg kliniczny i terapia małopłytkowości u opisanego pacjenta.

Autorzy zauważają, że efekt terapii może być związany z zabiegami plazmaferezy (po 4 zabiegach z krwi zniknęły przeciwciała przeciw płytkowe) lub późnym efektem podawania IVIG (ludzka immunoglobulina podawana dożylnie)

6.3.2. Analiza dodatkowa

Analiza dodatkowa odnosi się do szerszego wskazania – pacjenci z małopłytkowością wtórną.

Badania wtórne

Tabela 9. Przeglądy systematyczne uwzględnione w ramach analizy dodatkowej

Badanie	Cel	Wyniki i wnioski
<p>Dodillet 2017 Przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący 6 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dickinson 2016, ELT vs PLC Giagounidis 2014; ROM vs PLC Greenberg 2013; ROM vs PLC Kantarjian 2010; ROM vs PLC Platzbecker 2015; ELT vs PLC Wang 2012 ROM vs PLC 	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mimetyków trombopoetyny (TPO) w leczeniu pacjentów z syndromem mielodysplastycznym (MDS)</p>	<p>Wyniki (pierwszorzędowe pk.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) ROM vs PLC 58 tydzień badania: HR=0,86 (95%CI: 0,48-1,56); ELT vs PLC mediana OS dla ELT – 34 tyg., dla PLC – 15,4 tyg.: HR=0,7; p=0,38; brak CI; Śmiertelność w trakcie badania ROM vs PLC: Kantarjian 2010: RR=0,10 (95%CI: 0,01-1,94) Greenber 2013: RR=0,47 (95%CI: 0,05-4,60) Giagounidis 2014: RR=0,99 (95%CI: 0,61-1,50) ELT vs PLC Dickinson 2016: RR=1,11 (95%CI: 0,81-1,52); Platzbecker 2015: RR=0,65 (95%CI: 0,26-1,69) <p>Wnioski Żadne z odnalezionych badań nie zawierało oceny porównawczej jednego mimetyka TPO z innym. Sześć badań klinicznych obejmujących dorosłych pacjentów oceniało jeden mimetyk TPO vs PLC, czasami w skojarzeniu</p>

		<p>z terapią standardową w obu ramionach. Biorąc pod uwagę wątpliwą jakość dowodów, metaanaliza wskazuje, że jest niewiele lub brak dowodów na różnice w zakresie śmiertelności w trakcie badania i przedwczesnej progresji do AML. Założenia te wymagają jednak dalszej oceny. Leczenie z zastosowaniem mimetyków TPO przyczyniło się do mniejszej liczby pacjentów z MDS i krwawieniami. Nie ma dowodów na różnice między badanymi grupami w zakresie konieczności transfuzji. Przyszłe badania z większą próbą i dłuższym okresem obserwacji powinny dostarczyć więcej informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności mimetyków TPO, w tym poddać ocenie związaną ze zdrowiem jakością życia pacjentów. Aktualnie oczekiwane są wyniki dla dwóch badań w toku, które badają eltrombopag (jedno zakończone, nieopublikowane): NCT01440374 i Oliva 2017</p> <p>Zidentyfikowane badania kliniczne w toku obejmujące ELT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NCT01440374 (ELT vs PLC) • Oliva 2017 (ELT vs PLC)
<p>Zhang 2017 Przegląd systematyczny (3 badania RCT) z metaanalizą (2 badania RCT) obejmujący 3 badania RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kellum 2010 ELT vs PLC • Winer 2015 ELT vs PLC • Natale 2009 ROM vs PLC 	<p>Ocena wpływu TPO-RA na zapobieganie i leczenie małopłytkowości indukowanej chemioterapią (CIT) u pacjentów z guzami litymi</p>	<p><u>Wyniki (pierwszorzędowe pk.)</u></p> <p>Populacja pacjentów bez małopłytkowości przed chemioterapią – profilaktyka CIT</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony: ELT vs PLC Winer 2015: RR=1,35 (95%CI: 0,53-3,45) Kellum 2010: RR=0,8 (95%CI: 0,22-2,97) ○ liczba i stopień nasilenia krwawień ELT vs PLC Kellum 2010: Wszystkie krwawienia: RR=0,62 (95%CI: 0,22-1,78) Ciężkie krwawienia: RR=0,36 (95%CI 0,06-2,06) Winer 2015 Wszystkie krwawienia: RR=0,38 (95%CI: 0,2-1,01) Ciężkie krwawienia: RR=0,38 (95%CI: 0,09-1,66) <p>Populacja pacjentów z małopłytkowością podczas chemioterapii -zapobieganie nawrotu CIT</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony: ROM vs PLC: RR=1,27 (95%CI 0,07-24,96) ○ liczba i stopień nasilenia krwawień ROM vs PLC: Wszystkie krwawienia: RR=2,80 (95%CI: 0,17-47,53) ELT vs PLC Liczba pacjentów z co najmniej 1 epizodem krwawienia: RR=0,63 (95%CI: 0,06-6,31) <p><u>Wnioski</u></p> <p>Nie można wyciągnąć żadnych pewnych wniosków ze względu na brak silnych dowodów w ramach niniejszego przeglądu.</p> <p>Dostępne słabe dowody nie przemawiały za stosowaniem TPO-RA w celu zapobiegania CIT (dwa badania, 206 uczestników) lub zapobiegania nawrotów CIT (jedno badanie, 62 uczestników) u pacjentów z guzami litymi. W przypadku pierwszej populacji (pacjenci bez małopłytkowości przed chemioterapią), nie było danych dla OS lub jakości życia i nie było dowodów na różnice w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny, krwawień i odpowiedzi płytkowej między TPO-RA i PLC. W przypadku drugiej populacji (pacjenci z małopłytkowością podczas chemioterapii) nie było danych na temat OS i jakości życia.</p>

		<p>jak również dowodów na różnice w zakresie krwawień, odpowiedzi płytkowej czy konieczności transfuzji płytek między ramionami TPO-RA i PLC.</p> <p>Nie było danych (tylko 1 badanie w toku: NCT02093325) przemawiających za stosowaniem TPO-RA w leczeniu CIT u pacjentów z guzami litymi.</p> <p>Zidentyfikowane badania kliniczne w toku obejmujące ELT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NCT02093325 (ELT vs PLC)
<p>Desborough 2016 Przegląd systematyczny obejmujący 10 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Archimbaud 1999-T1; PEG-rHuMGDF vs PLC • Archimbaud 1999-T2; PEG-rHuMGDF vs PLC • Geissler 2003-T1; PEG-rHuMGDF vs PLC • Geissler 2003-T2; PEG-rHuMGDF vs PLC • Han 2015; rhTPO vs PLC • Higby 1974; PPP vs transfuzja płytek • Miao 2012; rhTPO vs BSC • Moskowitz 2007-T1; PEG-rHuMGDF vs PLC • Moskowitz 2007-T2; PEG-rHuMGDF vs PLC • Schiffer 2000 PEG-rHuMGDF vs PLC 	<p>Ocena czy leki, które mogą być stosowane jako alternatywa lub dodatek do transfuzji płytek u pacjentów z nowotworami krwi leczonych chemioterapią lub przeszczepem komórek macierzystych, są bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu krwawienia.</p>	<p>Badania włączone do przeglądu nie obejmowały ELT. W pracy zamieszczono informację o badaniach klinicznych w toku, które oceniają ELT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EudraCT 2015-000929-37 (ELT vs PLC) • NCT01397149 (ELT vs PLC) • NCT01656252 (Cytarabina + ELT vs Cytarabina + PLC) • NCT01890746 (daunorubicyna + cytarabina + ELT vs daunorubicyna + cytarabina + PLC) • Poprat 2015 (ELT + PLC)
<p>Desborough 2016a Przegląd systematyczny obejmujący 7 badań RCT, w tym 5 badań włączonych do metaanalizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fricke 1991; Kwas traneksamowy vs PLC • Giagounidis 2014; ROM vs PLC • Greenberg 2013; ROM vs PLC • Kantarjian 2010; ROM vs PLC • Mannucci 1986; Desmopresyna vs PLC 	<p>Porównanie względnej skuteczności różnych interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z małopłytkowością związaną z przewlekłą niewydolnością szpiku oraz wprowadzenie hierarchii potencjalnych terapii alternatywnych względem transfuzji płytek</p>	<p>Wyniki (pierwszorzędowe pk.)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba pacjentów z co najmniej 1 epizodem krwawienia: ROM 500 µg vs PLC: RR=1,39 (95%CI:0,58-3,28) ROM 700 µg vs PLC: RR=0,83 (95%CI: 0,45-1,54) ELT vs PLC: 0,59 (95%CI: 0,27-1,31) ○ Liczba pacjentów z co najmniej 1 epizodem ciężkiego krwawienia: ROM 500 µg vs PLC: RR=0,46 (95%CI: 0,03-6,2) ROM 700 µg vs PLC: RR=0,18 (95%CI: 0,01-3,88) <p>Wnioski Nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować stosowanie mimetyków TPO w przypadku niewydolności szpiku, ale wyniki 4 badań klinicznych w toku mogą to zmienić. Są dowody o umiarkowanej jakości wskazujące, że mimetyki TPO zmniejszają liczbę pacjentów wymagających transfuzji płytek względem PLC. Niezbędne będą jednak kolejne badania w celu oceny innych wyników klinicznych. Jedno badanie RCT dotyczące porównania kwasu</p>

<ul style="list-style-type: none"> Platzbecker 2015; ELT vs PLC Wang 2012 ROM vs PLC 		<p>traneksamowego z PLC oraz jedno badanie RCT dla desmopresyny vs PLC zostały zidentyfikowane, ale żadne z nich nie było raportowane w sposób umożliwiający ekstrakcję danych klinicznych. Nie odnaleziono kontrolowanych badań RCT oceniających sztuczne substytuty płytek krwi, osocze ubogopłytkowe, FVIIa, rFXIII, interleukinę 6, interleukinę 11 lub koncentrat fibrynogenu u pacjentów niewydolnością szpiku.</p> <p>Zidentyfikowane badania kliniczne w toku obejmujące ELT:</p> <ul style="list-style-type: none"> EudraCT 2010-022890-33 (ELT vs PLC) EudraCT 2014-000174-19 (ELT vs PLC) NCT02099747 (ELT vs PLC) NCT02158936 (ELT vs PLC)
--	--	--

PEG-rHuMGDF - pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor; PPP - platelet-poor plasma; rhTPO - recombinant human thrombopoietin; BSC – best standard care; PLC – placebo; ROM – romiplostim; ELT – eltrombopag; TPO – thrombopoietin; TPO-RA - thrombopoietin receptor agonists; MDS - myelodysplastic syndrome; CIT – Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia

Odnalezione przeglądy systematyczne nie odnoszą się stricte do problemu zdrowotnego będącego przedmiotem niniejszego opracowania, tj. autoimmunologicznej małopłytkowości odpornej na kortykoterapię i immunosupresję u pacjentów po transplantacji nerki. Przedstawione publikacje obejmują wtórną ITP związaną z (1) MDS (*ang. myelodysplastic syndrome*), (2) CIT (*ang. Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia*) u pacjentów z guzami litymi, (3) nowotworami krwi leczonych chemioterapią lub przeszczepem komórek i (4) przewlekłą niewydolnością szpiku. Autorzy przedstawionych przeglądów wnioskowali, że nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować stosowanie mimetyków TPO w przypadku małopłytkowości związanej z niewydolnością szpiku i CIT u pacjentów z guzami litymi. W przypadku małopłytkowości diagnozowanej u pacjentów z nowotworami krwi leczonych chemioterapią lub przeszczepem komórek brak jest badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ELT. Jedynie nieliczne i wątpliwej jakości dowody dotyczące stosowania ELT i ROM w porównaniu z PLC u pacjentów z małopłytkowością i MDS wskazały na różnice w zakresie śmiertelności w trakcie badania i przedwczesnej progresji do AML. Leczenie z zastosowaniem mimetyków TPO przyczyniło się do mniejszej liczby krwawień u pacjentów z MDS, przy czym nie ma dowodów na różnice między badanymi grupami w zakresie konieczności transfuzji. Jak podkreślają autorzy przeglądu, takie wnioski wymagają jednak dalszej oceny. W zidentyfikowanych pracach podkreślono, iż nie ma randomizowanych badań klinicznych porównujących mimetyki TPO stosowane w małopłytkowości wtórnej. Zwrócono również uwagę na kilka badań klinicznych w toku, odnalezionych w ramach poszczególnych przeglądów - większość dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELT vs PLC. Według autorów powyższych opracowań, opublikowane wyniki mogą zmienić wnioskowanie dla zastosowania mimetyków TPO we wspomnianych populacjach pacjentów z małopłytkowością wtórną. Przegląd systematyczny piśmiennictwa przeprowadzony przez Agencję nie zidentyfikował pełno tekstowych publikacji zawierających wyniki badań w toku, które wymieniono w powyższych opracowaniach wtórnych.

Badania pierwotne

Tabela 10. Badania pierwotne uwzględnione w ramach analizy dodatkowej

Badanie	Cel	Wnioski
Badania RCT		
Oliva 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w indukcji odpowiedzi płytkowych u pacjentów z niskim i średnim ryzykiem MDS wg. IPSS z ciężką małopłytkowością.	Wstępne dane wskazują, że pacjenci z niskim ryzykiem MDS z ciężką małopłytkowością poddani leczeniu ELT uzyskują znaczącą poprawę w zakresie liczby płytek krwi i uczucia zmęczenia. Lek wydaje się być dobrze tolerowany i niezwiązany z progresją MDS. Dłuższy okres obserwacji jest niezbędny do oceny wpływu na przeżycie.
Platzbecker 2015	Próba kliniczna Platzbecker 2015 została włączona do przeglądu systematycznego Dodillet 2017 przedstawionego w tabeli 9. z tego względu odstąpiono od opisu badania.	
Nierandomizowane badania kliniczne		
González-López 2017	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ELT w leczeniu wtórnej ITP w codziennej praktyce klinicznej	Niniejsza publikacja jest jedynym odnalezionym badaniem na skuteczność praktyczną ELT we wtórnej ITP. Z tego względu oprócz wniosków z tego badania, poniżej skrótowo przedstawiono wyniki. W badaniu 87 pacjentów z wtórną ITP. (46 – wtórna względem choroby autoimmunologicznej, 23 – choroby

		<p>nowotworowej, tj. zaburzeń limfoproliferacyjnych (LPD)) i 18 – infekcji wirusowych), którzy leczeni byli ELT, poddano retrospektywnej analizie. 44 pacjentów (38%) miało odpowiedź płytkową, w tym 40 (35%) z całkowitą odpowiedzią. Mediana czasu do odpowiedzi płytkowej wynosiła 15 dni (95% CI: 7-28), i była dłuższa w grupie LPD-ITP. Wskaźnik odpowiedzi płytkowej był znacząco niższy w grupie LPD-ITP. niż w innych grupach. Jednakże po osiągnięciu odpowiedzi nie było istotnych różnic między grupami w zakresie długotrwałej odpowiedzi. 43 pacjentów (49,4%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych (głównie w stopniu 1-2), najczęściej były to zaburzenia w wynikach laboratoryjnych obejmujące parametry związane z wątrobą i żółcią. W badaniu było 10 zgonów, wszystkie związane z wcześniej zdiagnozowaną chorobą.</p> <p>W rutynowej praktyce klinicznej ELT jest skuteczny i dobrze tolerowany u pacjentów z wtórną ITP. względem chorób o podłożu infekcyjnym i immunologicznym. Z drugiej strony wskaźnik odpowiedzi w grupie LPD-ITP jest niski.</p>
<p>Mahévas 2016</p>	<p>Opis charakterystyki i wyników dla ITP bez długotrwałych odpowiedzi na splenektomię oraz braku odpowiedzi na RTX i na ROM oraz ELT, tj. na dwa dostępne TPO-RA w Europie</p>	<p>Badanie obejmuje zarówno pierwotną, jak i wtórną ITP, z tego względu poniżej przedstawiono wyniki dla postaci wtórnej.</p> <p>U 13 pacjentów (35%) zdiagnozowano wtórną ITP według międzynarodowych kryteriów. U 5 pacjentów zdiagnozowano określoną chorobę autoimmunologiczną (zespół antyfosfolipidowy n=1; toczeń rumieniowaty n=1; zespół Evans'a n=3), u 7 stwierdzono towarzyszącą chorobę nowotworową krwi; u 1 pierwotny niedobór odporności. Dodatkowo, u 4 na 7 pacjentów diagnoza ITP była poprzedzona diagnozą złośliwego nowotworu krwi</p> <p>Wśród 7 pacjentów, u których ITP. związana była ze złośliwym nowotworem krwi, u 3 zaobserwowano długotrwałą odpowiedź na chemioterapię; 1 pacjent z tłącym szpiczakiem mnogim otrzymał lenalidomid, a następnie TPO-RA, bez odpowiedzi, a 3 pozostałych pacjentów nie otrzymało żadnej określonej terapii nowotworu krwi z wyjątkiem RTX</p> <p>Pacjenci z wielooporną ITP mieli większą szansę zachorowania na wtórną ITP (OR, 4.84; 95% CI, 1.31-17.86; P = .018) z pewną podstawową chorobą autoimmunologiczną lub biologicznymi cechami autoimmunizacji bez objawów klinicznych</p> <p>5/10 pacjentów z wielooporną ITP leczonych TPO-RA zastosowano ELT i uzyskano w 4 przypadkach całkowitą odpowiedź, a w jednym – brak odpowiedzi.</p> <p>U 4/10 zastosowano ROM i uzyskano w 1 przypadku całkowitą odpowiedź, w dwóch - częściową odpowiedź, a w jednym - brak odpowiedzi.</p> <p>W erze nowych terapii ITP mniejszość pacjentów nadal nie wykazuje odpowiedzi po kilku liniach leczenia i prawdopodobnie cierpi na poważne choroby, z dużą zachorowalnością i ryzykiem zgonu. Przy braku wytycznych klinicznych, indywidualne podejście polegające na łączeniu różnych substancji z uwzględnieniem współczynnika korzyści do ryzyka tych terapii wydaje się najlepszym sposobem na poprawę wyników u pacjentów z wielooporną ITP. Skojarzenie terapii immunosupresyjnej z TPO-RA może być obiecującą i właściwą opcją.</p>
Opisy przypadków		
<p>Jolliffe 2014</p>	<p>Opis przypadku ITP związanej z przewlekłą białaczką limfatyczną, z utratą odpowiedzi na standardową terapię ITP.</p> <p>Przedoperacyjne zastosowanie ELT okazało się skuteczne w podwyższeniu liczby płytek do bezpiecznego poziomu, w tym przypadku w celu ułatwienia splenektomii laparoskopowej.</p>	

Kazemi 2016	<p>Opis przypadku 25-letniego pacjenta z historią niedokrwistości aplastycznej z objawami gorączki i grudkowej wysypki monomorficznej (leczony ELT z powodu wtórnej ITP związanej z niedokrwistością aplastyczną)</p> <p>Wyniki badań laboratoryjnych, biopsje i przebieg kliniczny wskazały na ostrą toksyczność indukowaną lekiem, gdzie ELT jest prawdopodobną przyczyną. ELT jest ogólnie dobrze tolerowany, jednakże klinicyści powinni być świadomi możliwości niezależnej od dawki ostrej toksyczności indukowanej tym lekiem.</p>
Kowalczyk 2015	<p>Pięć opisów przypadków nawracającej ITP. związanej z infekcją HIV leczonych TPO-RA.</p> <p>1) 32-letni mężczyzna; ITP. początkowo leczone prednizonem i IVIG, a następnie RTX z DEX, bez odpowiedzi. Pacjent ostatecznie odpowiedział na ROM.</p> <p>2) 43-letnia kobieta; ITP. początkowo leczone prednizonem, kolejne liczne leczenia ITP nie przyniosły efektów. Pacjent nie odpowiedział na terapię ROM. Po przejściu na ELT poziom płytek krwi uzyskał bezpieczną wartość.</p> <p>3) 47-letni mężczyzna; ITP początkowo leczone prednizonem, a następnie kilkoma liniami innych terapii, bez odpowiedzi. Poziom płytek krwi unormował się po zastosowaniu ROM.</p> <p>4) 32-letni mężczyzna; ITP leczone kolejno dożylnymi immunoglobulinami, prednizonem i rytuksymabem, bez odpowiedzi. Poziom płytek krwi unormował się po zastosowaniu ROM. Poziom płytek spadł po chirurgii lędźwiowej, pacjent odpowiedział na ponowne wprowadzenie ROM.</p> <p>5) 18-letnia kobieta; przez poprzednie 8 lat ITP. była leczona kortykosteroidami, immunoglobulinami anty-D, rytuksymabem i dożylnymi immunoglobulinami z minimalną lub brakiem odpowiedzi. Pacjentka utrzymywała odpowiedni poziom płytek krwi otrzymując terapię ELT.</p> <p>Chociaż liczba płytek uległa poprawie u wszystkich pacjentów, to 2 pacjentów uległo powikłaniom zatorowo-zakrzepowym. Poprzednie doświadczenie autorów pracy, jak również przegląd piśmiennictwa w bazie Medline, przemawiały za zastosowaniem TPO-RA jako terapii ratunkowej. Z drugiej strony, zaleca się ostrożność w stosowaniu tych leków u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy. Niezbędne są kolejne badania, które potwierdzą skuteczność, a przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania TPO-RA w leczeniu ITP związanej z infekcją HIV.</p>
Matsumoto 2017	<p>Opis przypadku 64-letniego pacjenta zdiagnozowanego na ostrą białaczkę szpikową, po leczeniu chemioterapią indukcyjną i 4 cyklach terapii konsolidacyjnej i transplantacji krwi pępowinowej w trakcie pierwszej remisji. Po 147 dniach od transplantacji pacjent był hospitalizowany z powodu zapalenia płuc i w trakcie leczenia zdiagnozowano ITP.</p> <p>Po diagnozie ITP pacjenta leczono z zastosowaniem prednizonu, ELT i dożylnych immunoglobulin, bez odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi. Przejście z ELT na ROM oraz dodanie cyklosporyny gwałtownie podwyższyło liczbę płytek. Opis przypadku raportował skuteczne leczenie z zastosowaniem ROM z lekiem immunosupresyjnym w przypadku niepowodzenia leczenia ITP po transplantacji krwi pępowinowej.</p>
Reid 2017	<p>Dwa opisy przypadków (kobiety 63 i 42 lata z ostrą białaczką szpikową) małopłytkowości po transplantacji (1 allogeniczna i 1 autologiczna) leczonych ELT z powodu przewlekłej małopłytkowości,</p> <p>Zastosowanie ELT w obu przypadkach było skuteczne w zwiększeniu liczby płytek krwi do poziomu, który nie wymagał transfuzji.</p>
Purushothaman 2016	<p>Opis przypadku 27-letniej wieloródki z ITP. i historią ciężkich zdarzeń położniczych, śluzowych krwawień i nawracających aborcji, nieodpowiadającej na leczenie steroidami i lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia ELT poziom płytek krwi utrzymywano w zakresie 30 000-50 000 u/l. Po 36 tyg. ciąży kobieta urodziła dziecko o wadze 1,86 kg (8/10 w skali Apgar).</p> <p>ELT może być rozważony jako terapia w leczeniu ITP u pacjentek w ciąży, zależnych od transfuzji, które nie odpowiadają na steroidy i immunosupresanty. Można również zmniejszyć ryzyko związane z powtarzaną transfuzją płytek krwi</p>

IPSS - International Prognostic Scoring System; MDS - myelodysplastic syndrome; RTX - rituximab, DEX - dexamethasone; BSC - best standard care; PLC - placebo; ROM - romiplostim; ELT - eltrombopag; TPO - thrombopoietin; TPO-RA - thrombopoietin receptor agonists; MDS - myelodysplastic syndrome; CIT - Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia

Przedstawione w powyższej tabeli randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, a także opisy przypadków, wskazują, że ELT jest skuteczny w zakresie poprawy liczby płytek krwi i ogólnie dobrze tolerowany w leczeniu wtórnej ITP.

7. Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji włączonej do analizy głównej (opis przypadku Grenda 2016) brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramach analizy dodatkowej przedstawiono łącznie z danymi dotyczącymi skuteczności leczenia w rozdziale 6.3.2 Analiza dodatkowa.

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Revolade na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby, zdefiniowaną jako małe stężenie albumin ≤ 35 g/l lub wynik ≥ 10 w skali MELD (ang. model for end stage liver disease), leczonych eltrombopagiem w skojarzeniu z terapią opartą na interferonie, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby potencjalnie prowadzącej do zgonu oraz incydentów zakrzepowozatorowych. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤ 35 g/l) w porównaniu z całą grupą. Leczenie eltrombopagiem u tych pacjentów powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanego WZW C i tylko wtedy, gdy ryzyko małopłytkowości lub wstrzymania leczenia przeciwwirusowego wymaga interwencji. Jeżeli leczenie zostanie uznane za wskazane klinicznie, wymagane jest ścisłe monitorowanie tych pacjentów.

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby i ciężką hepatotoksyczność, która może stanowić zagrożenie życia. W kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopagu z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy.

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po przerwaniu leczenia eltrombopagiem. U większości pacjentów po przerwaniu leczenia eltrombopagiem liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Ryzyko jest większe, jeśli leczenie eltrombopagiem zostanie przerwane u pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne.

U pacjentów z SAA opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie immunosupresyjne, zaleca się wykonanie badania szpiku kostnego z aspiracją materiału do badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie po 6 miesiącach. W przypadku stwierdzenia nowych nieprawidłowości cytogenetycznych trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego eltrombopag. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego eltrombopag wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	3047
Zaburzenia układu nerwowego	1086
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	856
Urazy, zatrucia i pow. klania proceduralne	722
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	645
Zaburzenia naczyniowe	636

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Infekcje	631
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	627
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	606
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	566
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	499
Zaburzenia kardiologiczne	338
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	324
Procedury chirurgiczne i medyczne	305
Zaburzenia psychiczne	273
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	240
Zaburzenia oka	232
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	202
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	118
Zaburzenia ucha i błędnika	75
Zaburzenia systemu immunologicznego	59
Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi	50
Zaburzenia endokrynologiczne	32
Zaburzenia ciąży	28
Funkcjonowanie społeczne	23
Problemy z produktem	10

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 30.07.2018 r.]

Dodatkowo, w ChPL Revolade wyszczególniono szczególne grupy pacjentów, w tym dwie odnoszą się do wnioskowanego wskazania:

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U tych pacjentów eltrombopag należy stosować z ostrożnością i pod ścisłą kontrolą, z oceną stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizą moczu.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Revolade nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej jednego roku z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eltrombopagu u dzieci i młodzieży (< 18 lat) w małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, lub z SAA. Dane nie są dostępne.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Revolade (eltrombopag) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania wtórna małopłytkowość (ICD-10: D69.5), dokładna diagnoza: autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki. Natomiast według zapisów ChPL Revolade, lek wskazany jest do stosowania:

- u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP – immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)
- u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu leczniczego Revolade (wskazanie off label).

EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Revolade w powyższych wskazaniach za pozytywny.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001110/WC500196345.pdf [data dostępu: 30.07.2018]

Dodatkowo eksperci przedstawili swoją ocenę określającą relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania Revolade:

- Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „Bardzo duże, bo preparat należy do bezpiecznych, chociaż ze względu na charakter białkowy leku, istnieje ryzyko immunizacji.”
- Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii): „Lek ma niewielkie działania niepożądane, a potencjalne korzyści są na wagę uratowania życia i zdrowia.”

Należy zwrócić uwagę, że w ChPL Revolade przedstawiono informację odnośnie stosowania eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: „U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U tych pacjentów eltrombopag należy stosować z ostrożnością i pod ścisłą kontrolą, z oceną stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizą moczu (...)”.

W ChPL Revolade nie odnaleziono informacji dotyczących pacjentów po przeszczepieniu narządów poza informację, że eltrombopag oddziałuje z cyklosporyną stosowaną w przypadku przeszczepienia narządów lub w chorobach immunologicznych. Zgodnie z ChPL Revolade: „Badania in vitro wykazały, że eltrombopag jest substratem i inhibitorem białka oporności lekowej w raku piersi (BCRP). Zmniejszenie ekspozycji na eltrombopag obserwowano podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny (inhibitora BCRP) w dawce 200 mg i 600 mg (...). Możliwe jest dostosowanie dawki eltrombopagu w czasie trwania leczenia, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta (...). Liczbę płytek krwi należy kontrolować przynajmniej raz na tydzień przez 2 do 3 tygodni, gdy podaje się eltrombopag jednocześnie z cyklosporyną. Może zajść potrzeba zwiększenia dawki eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi. (...)Jednoczesne podawanie cyklosporyny (inhibitora BCRP) w dawce 200 mg zmniejszało wartości C_{max} i AUC_{inf} eltrombopagu odpowiednio o 25% i 18%. Jednoczesne podawanie cyklosporyny w dawce 600 mg zmniejszało wartości C_{max} i AUC_{inf} eltrombopagu odpowiednio o 39% i 24%”.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu wtórna małopłytkowość (ICD10: D69.5), dokładna diagnoza: małopłytkowość wtórna u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ populację docelową stanowią pacjenci z brakiem skuteczności kortykoterapii, immunosupresji, immunoglobulin oraz plazmaferez, zatem interwencje te nie są odpowiednim komparatorem dla rozpatrywanej technologii. Rytuksymab również nie stanowi komparatora ponieważ jego stosowanie jest przeciwwskazane w stanach obniżonej odporności, z którą mamy do czynienia w przewlekłej immunosupresji związanej z przeszczepieniem narządów. Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych można rozważyć jako potencjalny komparator przetoczenie płytek krwi, jednak zabieg ten rekomendowany jest w przypadku wystąpienia krwawień, nie natomiast jako leczenie profilaktyczne. Wytyczne odnoszą się również do zabiegu splenektomii, jednak zabieg ten jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy przebyli przeszczepienie narządów w jamie brzusznej mające wpływ na zmienioną sytuację połączeń naczyniowych.

Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wymienione opcje terapeutyczne nie stanowią technologii alternatywnej dla eltrombopagu.

Na podstawie opinii eksperta klinicznego (prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) zasadne jest zastosowanie agonisty trombopoetyny: „W związku z wyczerpaniem dostępnych opcji terapeutycznych, możliwość terapii agonista trombopoetyny (eltrombopag) jest bardzo istotna”.

Na podstawie powyżej przedstawionych informacji uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi agonista trombopoetyny, produkt leczniczy Nplate (romiplostym), który to odnaleziony wytyczne kliniczne stawiają na równi z eltrombopagiem. Mając na uwadze powyższe, zdecydowano się zestawiać koszty tej technologii do kosztów terapii wnioskowanej.

Należy zwrócić uwagę, zgodnie z ChPL Nplate, że w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych dla leku Nplate i należy zachować ostrożność stosując lek u tych pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku do zlecenia MZ wnioskowana jest 3 miesięczna terapia eltrombopagiem, dzienna dawka to 3 tabletki o mocy 25 mg. We wniosku podano, że wnioskowana jest ilość 84 tabletek po 25 mg, co nie jest spójne z przedstawionymi założeniami – stosując 3 tabletki dziennie, ilość 84 tabletek wystarczy na 28 dni terapii (liczba tabletek na 90 dni – 3 miesiące – to 270 tabletek). Koszt trzech miesięcy terapii oszacowano na ██████████ PLN netto (██████████ PLN uwzględniając cenę hurtową brutto). Przyjmując zakładaną ilość 84 tabletek, średni koszt za opakowanie leku zawierające 28 tabletek, analitycy oszacowali na ██████████ PLN netto. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r., cena hurtowa brutto za 1 opakowanie leku Revolade (eltrombopag), 28 tabletek po 25 mg wynosi 4 505,53 PLN (nie odnaleziono danych dotyczących refundacji na podstawie komunikatów DGL). Zatem przyjmując zużycie leku w ilości 84 tabletek (3 opakowania) oraz cenę za opakowanie z Obwieszczenia MZ można oszacować koszt terapii eltrombopagiem na 13 516,59 PLN (██████████).

Należy zwrócić uwagę, że obecnie trwają prace nad raportem oceniającym zastosowanie produktu leczniczego Revolade we wskazaniu anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. We wniosku otrzymanym z MZ cena netto za opakowanie 28 tabletek á 25 mg wynosi ██████████ PLN, jest zatem ██████████. Warto podkreślić, że ██████████ cena leku jest zbliżona do ceny zaproponowanej we wniosku refundacyjnym dotyczącym stosowania produktu leczniczego Revolade w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, ██████████ – AWA nr: OT.4351.40.2016.

Zgodnie z ChPL Revolade dawkowanie leku uzależnione jest od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Poniżej przedstawiono dawkowanie dla przewlekłej małopłytkowości immunologicznej:

„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 (patrz punkt 5.2).

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, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli (...). 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”.

W poniższych obliczeniach uwzględniono skrajnie pesymistyczny scenariusz, w którym pacjent przez cały okres terapii stosuje maksymalną dawkę leku (75 mg). Założenie to jest założeniem konserwatywnym i wydaje się mało prawdopodobne, lecz obrazuje maksymalne wydatki związane w terapią eltrombopagiem.

Uwzględniając maksymalne dawkowanie eltrombopagu (75 mg na dobę) oszacowano, że w czasie 3 miesięcznej terapii (90 dni) pacjent wykorzysta 270 tabletek po 25 mg, zatem zużycie wyniesie 9,6 opakowań zawierających 28 tabletek po 25 mg leku Revolade. Uwzględniając koszt za 1 opakowanie na podstawie Obwieszczenia MZ (4 505,53 PLN), oszacowano maksymalny koszt 3-miesięcznej terapii na 43 446,18 PLN. Koszt 1 miesiąca terapii wynosi zatem 14 482,06 PLN, natomiast koszt 1 roku terapii, zakładając nieprzerwane leczenie maksymalną dawką leku, oszacowano na 130 338,55 PLN. Powyższe koszty stanowią wariant skrajnie konserwatywny i z dużym prawdopodobieństwem są przeszacowane.

Produkt leczniczy Nplate nie jest aktualnie refundowany w Polsce, cenę leku zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna (<https://bazalekow.mp.pl/lek/73924,Nplate-proszek-i-rozpuszczalnik-do-sporzadzania-roztworu-do-wstrzykiwan>). W obliczeniach uwzględniono cenę na poziomie 2 686,50 PLN za opakowanie 0,25 mg. Dawkowanie romiplostymu przyjęto na podstawie ChPL Nplate, dla wskazania przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna) wykazująca niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia: „Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia”. Z powodu braku danych odnośnie masy ciała pacjenta z wniosku MZ przyjęto arbitralnie masę ciała na poziomie 70 kg. W obliczeniach uwzględniono „waste”, zatem dawkę leku Nplate szacowano jako iloczyn pełnych opakowań leku (w przypadku dawki mniejszej niż pełne opakowanie, zaokrąglano zużycie leku w górę, do pełnego opakowania). Również w przypadku romiplostymu dawkowanie leku uzależnione jest od odpowiedzi na leczenie, zgodnie z ChPL Nplate:

„Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę na podstawie tabeli dostosowania dawki (tabela 2) w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Zasady dostosowania i kontrolowania dawki zamieszczono poniżej w tabeli 2. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc.”

W przypadku romiplostymu również przyjęto skrajnie pesymistyczny wariant, zakładający maksymalne dawkowanie leku – 10 mcg/kg mc, zatem pacjent o masie 70 kg wymaga podania 0,7 mg leku na pojedynczą dawkę (uwzględniając waste są to 3 opakowania po 0,25 mg leku). Przyjęto, że w ciągu 1 miesiąca terapii pacjent otrzyma 5 dawek leku (15 opakowań), w ciągu 3 miesięcy 13 dawek (39 opakowań), natomiast w ciągu roku terapii 53 dawki leku (159 opakowań po 0,25 mg). Założono, że pacjent stosuje maksymalne dawkowanie przez cały okres terapii. Maksymalny koszt terapii lekiem Nplate oszacowano dla 1 miesiąca terapii na 40 297,50 PLN, koszt 3 miesięcy terapii – 104 773,50 PLN, natomiast koszt roku terapii to 427 153,50 PLN.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie maksymalnych kosztów terapii eltrombopagiem oraz romiplostyemem.

Tabela 12. Zestawienie maksymalnych kosztów terapii eltrombopagiem i romiplostyemem

Dane kosztowe [PLN]	Revolade (eltrombopag)	Nplate (romiplostyem)
Cena leku	Cena hurtowa brutto: 4 505,53 PLN Na podstawie Obwieszczenia MZ, opakowanie 28 tabletek a 25 mg, kod EAN: 5909990748204	2 686,50 PLN Na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna
Koszt 1 miesięcznej terapii	14 482,06 PLN	40 297,50 PLN**
Koszt 3 miesięcznej terapii*	43 446,18 PLN	104 773,50 PLN**
Roczny koszt terapii	130 338,55 PLN	427 153,50 PLN**

* We wniosku MZ koszt 3 miesięcznej terapii oszacowano na ██████████ PLN, założono trzy razy mniejsze zużycie leku (84 tabletki po 25 mg), natomiast przyjmując maksymalne zużycie leku oszacowano zużycie na poziomie 270 tabletek po 25 mg;

** - uwzględniając narastanie dawki od 1 mcg/kg mc. do 10 mcg/kg mc. co tydzień koszty: 1 miesiąca terapii to 18 805,50 PLN, 3 miesięcy terapii to 77 908,50 PLN, 1 roku terapii to 400 288,50 PLN.

Powyższe obliczenia sugerują, że uwzględniając maksymalne dawkowanie leków Revolade (eltrombopag) oraz Nplate (romiplostyem), stosowanie eltrombopagu jest tańsze od stosowania romiplostyemu.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Revolade (eltrombopag) we wnioskowanym wskazaniu. Dane przedstawione przez ekspertów klinicznych nie umożliwiają oszacowania liczebności populacji docelowej. Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii): „(...) Są pojedynczy chorzy, u których występują istotne przeciwwskazania do takiego zabiegu (przyp. analityka – splenektomii). Są to np. chorzy po przeszczepieniu narządów w jamie brzusznej, którzy mają miejscowo zmienioną sytuację połączeń naczyniowych”. Zgodnie z opinią prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej): „Pacjentów pediatrycznych (tj. <18 r.ż.) z autoimmunologiczną małopłytkowością o charakterze nie kwalifikującym się jako „samoistna małopłytkowość” z rozwiniętą opornością na dostępne metody terapeutyczne może być w kraju kilkunastu-kilkudziesięciu w przeciągu roku. Jako pediatra, nie jestem w stanie ocenić liczebności populacji docelowej wśród pacjentów dorosłych”.

Z powodu braku danych poniżej przedstawiono maksymalne koszty leczenia jednego pacjenta (szczegółowe założenia odnośnie szacowania kosztów przedstawiono w rozdziale 9. Konkurencyjność cenowa).

Tabela 13. Dane kosztowe dla technologii ocenianej, maksymalny koszt terapii jednego pacjenta

Dane kosztowe [PLN]	Revolade (eltrombopag)
Cena leku	Cena hurtowa brutto: 4 505,53 PLN Na podstawie Obwieszczenia MZ, opakowanie 28 tabletek a 25 mg, kod EAN: 5909990748204
Koszt 1 miesięcznej terapii	14 482,06 PLN
Koszt 3 miesięcznej terapii*	43 446,18 PLN
Roczny koszt terapii	130 338,55 PLN

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia wtórnej małopłytkowości:

- strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- *Guidelines International Network*
- *Prescrire International*;
- Trip DataBase;

Wszystkie odnalezione rekomendacje oprócz dot. małopłytkowości poheparynowej (BSH2012 i ACCP2012) zalecają stosowanie agonistów receptora trombopoetyny w terapii małopłytkowości wtórnej, immunologicznej i przewlekłej. Wytyczne te wyszczególniają z tej grupy substancje eltrombopag i romiplostym, jednak większość rekomendacji nie stawia wyższości jednego leku nad drugim, ponieważ jak podano w wytycznych NICE2013 nie ma badań pozwalających na ustalenie wyższości tych leków. Rekomendacje NHS2017 zaznaczają także, iż według ekspertów żaden z leków nie jest lepszy od drugiego, a wybór pomiędzy nimi zależy od preferencji pacjenta, przede wszystkim ze względu na formę podania. Jedynie wytyczne Prescrire International 2010 zalecają stosowanie romiplostymu w stosunku do eltrombopagu, ponieważ według ekspertów niesie on za sobą większe ryzyko niehematologicznych działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami u pacjentów wcześniej leczonych. Pomimo to eksperci zaznaczyli, iż eltrombopag (lek Revolade) jest wygodniejszy do stosowania niż romiplostym, ponieważ występuje w postaci doustnej, a romiplostym (lek Nplate) natomiast w formie cotygodniowych iniekcji podskórnych. Dodatkowo wytyczne zalecają w terapii małopłytkowości wtórnej, immunologicznej i przewlekłej stosowanie rytuksymabu oraz wykonanie splenektomii w przypadku pacjentów po wcześniejszym leczeniu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23-24 lipca 2018 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu małopłytkowości wtórnej (ang. secondary thrombocytopenia). Nie odnaleziono wytycznych dotyczących konkretnie, wnioskowanego wskazania, tzn. autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki. Dwie rekomendacje (ASH2011 i AAFP) dotyczą różnych form immunologicznej małopłytkowości, w tym zawierają rekomendacje dla małopłytkowości wtórnej. Wytyczne NHS2017 opisują postępowanie terapeutyczne autoimmunologicznej małopłytkowości. Dwie rekomendacje (HAS2010, NICE2013) dotyczą przewlekłej formy ITP. Wytyczne Prescrire International 2010 opisują zalecane terapie w małopłytkowości po nieudanym wcześniejszym leczeniu. Ostatnie dwie rekomendacje (BSH2012 i ACCP2012) przedstawiły szczególny rodzaj małopłytkowości wtórnej, tzn. małopłytkowość poheparynową. Nie odnaleziono natomiast polskich wytycznych dotyczących małopłytkowości wtórnej, a jedyne istniejące, są na temat małopłytkowości pierwotnej.

Wytyczne dotyczące leczenia małopłytkowości poheparynowej (BSH2012 i ACCP2012), skupiały się na leczeniu przeciwzakrzepowym, jedynie w rekomendacji BSH2012 zwrócono uwagę, że płytek krwi nie należy stosować w profilaktyce, ale mogą być wykorzystane w przypadku krwawienia. Rekomendacje te nie odnosiły się do terapii mającej na celu zwiększenie liczby płytek krwi.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu wtórnej małopłytkowości.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>ASH 2011 (USA)</p>	<p>Wytyczne wyszczególniły specjalne uwagi dot. wtórnej małopłytkowości, w tym podzieliły na poszczególne choroby skutkujące małopłytkością wtórną.</p> <p><u>Wtórna małopłytkowość (związana z HIV)</u></p> <p>Leczenie zakażenia HIV terapią przeciwwirusową należy rozważyć przed innymi możliwościami leczenia, chyba że pacjent ma klinicznie znaczące krwawienie. Dla pacjentów wymagających dalszej terapii można zastosować dożylnie</p>

	<p>immunoglobuliny, kortykosteroidy lub immunoglobulinę anti-D. Splenektomia jest preferowaną terapią w porównaniu do innych leków, u pacjentów z objawami, u których nie powiodło się początkowe leczenie farmakologiczne. <u>Wtórna małopłytkowość (związana z HCV)</u> Leczenie przeciwwirusowe należy rozważyć jeśli brak jest przeciwwskazań, ale w takiej sytuacji liczba płytek krwi powinna być ściśle monitorowana ze względu na ryzyko pogorszenia małopłytkowości przypisanej interferonowi. Jeśli wymagane jest leczenie, wstępną terapią powinny być immunoglobuliny dożylnie. <u>Wtórna małopłytkowość (związana z H.pylori)</u> Rutynowe testowanie H.pylori nie jest zalecane u bezobjawowych dzieci z niewyleczoną autoimmunologiczną małopłytkowością.</p>																			
	<p>Uwagi w terapii dzieci i dorosłych</p>																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 506 571 524"></th> <th data-bbox="579 506 970 524">Dzieci</th> <th data-bbox="978 506 1455 524">Dorośli</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="132 535 347 712">Splenektomia</td> <td data-bbox="579 535 970 712">Zalecane dla dzieci ze znaczącym lub uporczywym krwawieniem i brakiem reakcji lub nietolerancji innych terapii (kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny i immunoglobulina anti-D) i/lub, które mają potrzebę poprawy jakości życia</td> <td data-bbox="978 535 1455 712">Zalecane dla dorosłych, którym terapia kortykosteroidami nie powiodła się z podobną skutecznością z otwartym lub laparoskopowym zabiegiem.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="132 723 347 920">Rytuksymab</td> <td data-bbox="579 723 970 920">Można rozważyć u dzieci z ITP., które mają znaczące, ciągłe krwawienie i/lub jest potrzeba poprawy jakości życia pomimo konwencjonalnego leczenia. Może być także alternatywą dla splenektomii u dzieci z przewlekłym ITP lub terapia dla tyg, u których nie powiodła się splenektomia.</td> <td data-bbox="978 723 1455 920">Można rozważyć u dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których nie powiodła się jedna linia leczenia jak: kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie lub splenektomia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="132 931 347 1205">Agonista receptora trombopoetyny (TPO-R)</td> <td data-bbox="579 931 970 1205">Brak badań dla populacji dzieci.</td> <td data-bbox="978 931 1455 1205">Zalecane dla dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których nastąpił nawrót po splenektomii lub którzy mają przeciwwskazania do splenektomii i u których przynajmniej jedna terapia się nie powiodła. TPO-R jest także do rozważenia u dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których zawiodła jedna z terapii (kortykosteroidy lub immunoglobuliny dożylnie i którzy nie przeszli splenektomii).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="132 1216 347 1435">Duże dawki deksametazonu</td> <td data-bbox="579 1216 970 1435">Można rozważyć dla dzieci lub nastolatków z ITP, którzy mają znaczące ciągłe krwawienie i/lub jest potrzeba poprawy jakości życia pomimo konwencjonalnego leczenia. Można również rozważyć jako alternatywę dla splenektomii u dzieci z przewlekłą ITP. lub u których splenektomia nie powiodła się.</td> <td data-bbox="978 1216 1455 1435">Brak informacji w aktualnych wytycznych.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="132 1447 347 1487">Immunosupresja</td> <td data-bbox="579 1447 970 1487">Zalecenia niewystarczające.</td> <td data-bbox="978 1447 1455 1487">Zalecenia niewystarczające.</td> </tr> </tbody> </table>			Dzieci	Dorośli	Splenektomia	Zalecane dla dzieci ze znaczącym lub uporczywym krwawieniem i brakiem reakcji lub nietolerancji innych terapii (kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny i immunoglobulina anti-D) i/lub, które mają potrzebę poprawy jakości życia	Zalecane dla dorosłych, którym terapia kortykosteroidami nie powiodła się z podobną skutecznością z otwartym lub laparoskopowym zabiegiem.	Rytuksymab	Można rozważyć u dzieci z ITP., które mają znaczące, ciągłe krwawienie i/lub jest potrzeba poprawy jakości życia pomimo konwencjonalnego leczenia. Może być także alternatywą dla splenektomii u dzieci z przewlekłym ITP lub terapia dla tyg, u których nie powiodła się splenektomia.	Można rozważyć u dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których nie powiodła się jedna linia leczenia jak: kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie lub splenektomia.	Agonista receptora trombopoetyny (TPO-R)	Brak badań dla populacji dzieci.	Zalecane dla dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których nastąpił nawrót po splenektomii lub którzy mają przeciwwskazania do splenektomii i u których przynajmniej jedna terapia się nie powiodła. TPO-R jest także do rozważenia u dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których zawiodła jedna z terapii (kortykosteroidy lub immunoglobuliny dożylnie i którzy nie przeszli splenektomii).	Duże dawki deksametazonu	Można rozważyć dla dzieci lub nastolatków z ITP, którzy mają znaczące ciągłe krwawienie i/lub jest potrzeba poprawy jakości życia pomimo konwencjonalnego leczenia. Można również rozważyć jako alternatywę dla splenektomii u dzieci z przewlekłą ITP. lub u których splenektomia nie powiodła się.	Brak informacji w aktualnych wytycznych.	Immunosupresja	Zalecenia niewystarczające.	Zalecenia niewystarczające.
	Dzieci	Dorośli																		
Splenektomia	Zalecane dla dzieci ze znaczącym lub uporczywym krwawieniem i brakiem reakcji lub nietolerancji innych terapii (kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny i immunoglobulina anti-D) i/lub, które mają potrzebę poprawy jakości życia	Zalecane dla dorosłych, którym terapia kortykosteroidami nie powiodła się z podobną skutecznością z otwartym lub laparoskopowym zabiegiem.																		
Rytuksymab	Można rozważyć u dzieci z ITP., które mają znaczące, ciągłe krwawienie i/lub jest potrzeba poprawy jakości życia pomimo konwencjonalnego leczenia. Może być także alternatywą dla splenektomii u dzieci z przewlekłym ITP lub terapia dla tyg, u których nie powiodła się splenektomia.	Można rozważyć u dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których nie powiodła się jedna linia leczenia jak: kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie lub splenektomia.																		
Agonista receptora trombopoetyny (TPO-R)	Brak badań dla populacji dzieci.	Zalecane dla dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których nastąpił nawrót po splenektomii lub którzy mają przeciwwskazania do splenektomii i u których przynajmniej jedna terapia się nie powiodła. TPO-R jest także do rozważenia u dorosłych z ryzykiem krwawienia, u których zawiodła jedna z terapii (kortykosteroidy lub immunoglobuliny dożylnie i którzy nie przeszli splenektomii).																		
Duże dawki deksametazonu	Można rozważyć dla dzieci lub nastolatków z ITP, którzy mają znaczące ciągłe krwawienie i/lub jest potrzeba poprawy jakości życia pomimo konwencjonalnego leczenia. Można również rozważyć jako alternatywę dla splenektomii u dzieci z przewlekłą ITP. lub u których splenektomia nie powiodła się.	Brak informacji w aktualnych wytycznych.																		
Immunosupresja	Zalecenia niewystarczające.	Zalecenia niewystarczające.																		
	<p><u>Ogólne zalecenia:</u> - U dzieci zalecane jest opóźnienie o co najmniej 12 miesięcy splenektomii i innych interwencji z potencjalnie poważnymi pow. kłaniami, chyba, że jest to uzasadnione ciężką, nie reagującą na inne środki chorobą lub ze względu na jakość życia. - Jeżeli wcześniej stosowano kortykosteroidy IVIg lub anti-D i terapia zakończyła się sukcesem, można wykorzystać to leczenie w razie potrzeby, by zapobiec krwawieniu. - Jeżeli wcześniej stosowano kortykosteroidy IVIg lub anti-D i terapia nie powiodła się, kolejne leczenie powinno zawierać splenektomię, rytuksymab, agonistów receptora trombopoetyny lub silniejszą immunosupresję. <u>Pacjenci dorośli, którzy nie odpowiedzieli lub mieli nawrót choroby po wstępnej terapii kortykosteroidami</u> Zalecana jest splenektomia, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię kortykosteroidami. (Klasa 1B) Agoniści receptora trombopoetyny (eltromopag, romiplostim) są zalecani u pacjentów z ryzykiem krwawienia, którzy mieli nawrót splenektomii lub którzy mieli przeciwwskazanie do splenektomii i nie odpowiedzieli na minimum jedną inną terapię. (Klasa 1B) Sugeruje się wykorzystanie agonistów receptora trombopoetyny (eltromopag, romiplostim), u pacjentów z ryzykiem krwawienia, którzy nie otrzymali odpowiedzi na jedną terapię (kortykosteroidy, IVIg) i nie mieli przeprowadzonej splenektomii. (Klasa 2C)</p>																			
<p>AAFP 2012 (USA)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia różnych małopłytkowości i są oparte na przeglądzie literatury. Szczegółowo wytyczne obejmują m.in. takie zagadnienia jak: małopłytkowość poalkoholowa, polekowa, poheparynowa czy poinfekcyjna. W przypadku małopłytkowości wtórnej leczenie jest zasadniczo ograniczone do pacjentów z ciężką</p>																			

	<p>małopłytkowością i rzadko jest wskazane jeśli liczba płytek jest większa niż 50x10³ µL, o ile nie ma aktywnego krwawienia. Jako terapię pierwszej linii stosuje się kortykosteroidy, które zwiększają liczbę płytek krwi w ciągu około tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Do początkowej terapii zaleca się także dożylną immunoglobulinę oraz rytuksymab. Natomiast terapia drugiej linii obejmuje agonistów receptora trombopoetyny i splenektomię.</p>
<p>Prescrire International 2010 (Francja)</p>	<p>Prescrire International zaleca stosowanie romiplostimu w małopłytkowości po nieudanej wcześniejszej terapii. Eltrombopag nie jest określany jako mniej skuteczny niż romiplostim, jednak według autorów eltrombopag niesie za sobą większe ryzyko niehematologicznych działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami. Należy zauważyć także, że eltrombopag jest wygodniejszy do stosowania niż romiplostim, ponieważ występuje w postaci doustnej, a Nplate natomiast w formie cotygodniowych iniekcji podskórnych.</p>
<p>HAS 2010 (Francja)</p>	<p>Eksperti zalecają stosowanie eltrombopagu w leczeniu przewlekłej ITP, którzy nie odpowiedzieli lub mieli nawrót po przynajmniej jednej terapii, bez względu na to czy mieli wykonywany zabieg splenektomii. Wytyczne wyszczególniają alternatywne leczenie jako Nplate (romiplostim).</p>
<p>NICE 2013 (Wie ka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą zastosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości. Eltrombopag jest zalecany w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP (osoby, które miały wykonaną splenektomię i były odporne na inne metody leczenia lub osoby odporne na początkowe leczenie i nie miały wykonanej splenektomii ze względu na przeciwwskazania) jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan pacjenta jest odporny na standardowe terapie i terapię ratunkowe lub mają ciężką postać choroby i wysokie ryzyko krwawienia. <p>Eltrombopag w celu analizy skuteczności w wytycznych był porównywany do romiplostimu. Badania nie dostarczyły dowodów na wyższość jednego leku nad drugim.</p>
<p>NHS 2017 (Wie ka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą diagnostyki oraz wstępnego leczenia autoimmunologicznej małopłytkowości (AITP). Eksperti zalecają w pierwszej linii leczenia zastosowanie kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin oraz anty-D. W przypadku ratunkowego leczenia rekomendowane są: kortykosteroidy w wysokich dawkach, transfuzja płytek krwi w przypadku ciężkiego krwawienia, winkrystyna, leki przeciwfibrinolityczne w skojarzeniu ze standardową terapią i ewentualnie splenektomia. W terapii drugiej linii eksperci wyszczególnili wykonanie zabiegu splenektomii, rytuksymab, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna) oraz agoniści receptora trombopoetyny. Wytyczne wymieniają romiplostim i eltrombopag jako zalecane leki z grupy TPO-R w terapii AITP (tak samo jak w przypadku wytycznych NICE2013). Według ekspertów żaden z leków nie jest lepszy od drugiego, a wybór pomiędzy nimi zależy od preferencji pacjenta, przede wszystkim ze względu na formę podania.</p>
<p>BSH 2012 (Wie ka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia małopłytkowości poheparynowej (HIT) i oparte zostały na przeglądzie literatury opublikowanej po 2005 roku. Rekomendacje są aktualizacją wytycznych z 2006 r.</p> <p>Główne rekomendacje dot.terapii małopłytkowości poheparynowej to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decyzje kliniczne powinny być podejmowane ze względu na ryzyko i korzyści z leczenia alternatywnym lekiem przeciwzakrzepowym. (Klasa 1C) • W przypadku pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną HIT, należy przerwać stosowanie heparyny i rozpocząć leczenie pełną dawką leku przeciwzakrzepowego alternatywnym antykoagulantem. (Klasa 1B) • LMWH nie powinny być wykorzystywane w leczeniu HIT. (Klasa 1A) • Warfaryny nie należy stosować, dopóki liczba płytek krwi nie powróci do normy. Po wprowadzeniu, należy kontynuować stosowanie alternatywnego leku przeciwzakrzepowego do czasu, kiedy INR jest terapeutyczne. Argatroban wpływa na INR i należy to wziąć pod uwagę podczas terapii. Zalecane jest min. 5-dniowe pokrywanie się terapii nieheparynowymi lekami przeciwzakrzepowymi i VKA. (Klasa 1B) • Płytek krwi nie należy stosować w profilaktyce (Klasa 1C), ale mogą być wykorzystane w przypadku krwawienia. (Klasa 2C) • Jeśli pacjent otrzymał VKA w momencie rozpoznania, to powinien on być wycofywany przez podawanie dożylnie witaminy K. (Klasa 2C) • Alternatywne leki przeciwzakrzepowe odpowiednie do leczenia HIT to danaparoid, argatroban i fondaparinux.
<p>ACCP 2012 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia oraz prewencji małopłytkowości poheparynowej (HIT) i oparte zostały na dowodów naukowych. Rekomendacje są aktualizacją wytycznych z 2008 r.</p> <p>Główne rekomendacje dot.terapii małopłytkowości poheparynowej to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z HIT z zakrzepicą (HITT) lub tylko HIT z prawidłową czynnością nerek, sugeruje się wykorzystanie argatrobanu lub lepirudiny lub danaparoidu zamiast innych nieheparynowych antykoagulantów. (Klasa 2C) • U pacjentów z HITT i niewydolnością nerek eksperci sugerują zastosowanie argatrobanu w porównaniu do innych nieheparynowych antykoagulantów. (Klasa 2C) • U pacjentów z ostrym lub podostrym HIT wymagający pilnej operacji kardiochirurgicznej, zaleca się zastosowanie biwalirudiny zamiast innych nieheparynowych antykoagulantów lub heparyny i leków przeciwplatek. (Klasa 2C)

*Poziomy/Klasy dowodów: 1 – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; 2 – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; 3 – prospektywne badania kohortowe; 4 – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; 5 – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

Tabela 15. Opinia ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)	Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii)
Interwencje stosowane obecnie	„Agonista trombopoetyny (eltrombopag), brak leczenia”	„Jest to sytuacja unikalna, dla której nie ma żadnego uznanego sposobu leczenia”
Interwencje najtańsze	„Kortykosteroidy”	„J.W.”
Interwencje najskuteczniejsze	„W postaciach opornych nie ma terapii najskuteczniejszej. Każda dodatkowa terapia daje szanse, ale skuteczność jest ograniczona. Każda metoda (immunosupresja, rytuksymab, splenektomia) ma działania niepożądane.”	„J.W.”
Interwencje rekomendowane	„W związku z wyczerpaniem dostępnych opcji terapeutycznych, możliwość terapii agonista trombopoetyny (eltrombopag) jest bardzo istotna.”	„J.W.”

Wybór technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu wtórna małopłytkowość (ICD10: D69.5), dokładna diagnoza: autoimmunologiczna małopłytkowość oporna na kortykoterapię i immunosupresję, u pacjentów po transplantacji nerki, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ populację docelową stanowią pacjenci z brakiem skuteczności kortykoterapii, immunosupresji, immunoglobulin oraz plazmaferez, zatem interwencje te nie są odpowiednim komparatorem dla rozpatrywanej technologii. Rytuksymab również nie stanowi komparatora ponieważ jego stosowanie jest przeciwwskazane w stanach obniżonej odporności, z którą mamy do czynienia w przewlekłej immunosupresji związanej z przeszczepieniem narządów. Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych można rozważyć jako potencjalny komparator przetoczenie płytek krwi, jednak zabieg ten rekomendowany jest w przypadku wystąpienia krwawień, nie natomiast jako leczenie profilaktyczne. Wytyczne odnoszą się również do zabiegu splenektomii, jednak zabieg ten jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy przebyli przeszczepienie narządów w jamie brzusznej mające wpływ na zmienioną sytuację połączeń naczyniowych.

Dodatkowo, zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wymienione opcje terapeutyczne nie stanowią technologii alternatywnej dla eltrombopagu.

Na podstawie opinii eksperta klinicznego (prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) zasadne jest zastosowanie agonisty trombopoetyny: „W związku z wyczerpaniem dostępnych opcji terapeutycznych, możliwość terapii agonista trombopoetyny (eltrombopag) jest bardzo istotna”.

Na podstawie powyżej przedstawionych informacji uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi agonista trombopoetyny, produkt leczniczy Nplate (romiplostim), który to odnaleziony wytyczne kliniczne stawiają na równi z eltrombopagiem. Mając na uwadze powyższe, zdecydowano się zestawiać koszty tej technologii do kosztów terapii wnioskowanej.

Należy zwrócić uwagę, zgodnie z ChPL Nplate, że w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych dla leku Nplate i należy zachować ostrożność stosując lek u tych pacjentów.

12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawa dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 2 Konsultantów Krajowych: prof. dr hab. Jana Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) oraz prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii).

Tabela 16. Opinie ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)	Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak (Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii)
Rokowanie	„Ponieważ wyjściowa choroba pacjenta jest bardzo rzadka, więc trudno ocenić rokowanie. Obecnie przeszczepienie nerki jest metodą terapeutyczną bardzo skuteczną w medycynie, jednak rozwijające się powikłania mogą zniweczyć efekt transplantacji.”	„trudne do określenia bez zastosowania proponowanego leczenia. Sytuacja zależy od przypadkowego zdarzenia jakim jest wystąpienie krwotoku i od jego lokalizacji. Chory może albo umrzeć z tego powodu a bo doznać nieodwracalnego uszkodzenie np. mózgu (w razie krwotoku do ośrodkowego układu nerwowego)”
Najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby	„Pacjent ma określone ograniczenia związane z faktem stanu po transplantacji nerki. Jednak małopłytkowość istotnie ogranicza aktywność ruchową oraz grozi wystąpieniem samoistnych krwawień, w tym zagrażających życiu, np. krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.”	„J.W.”

13. Piśmiennictwo

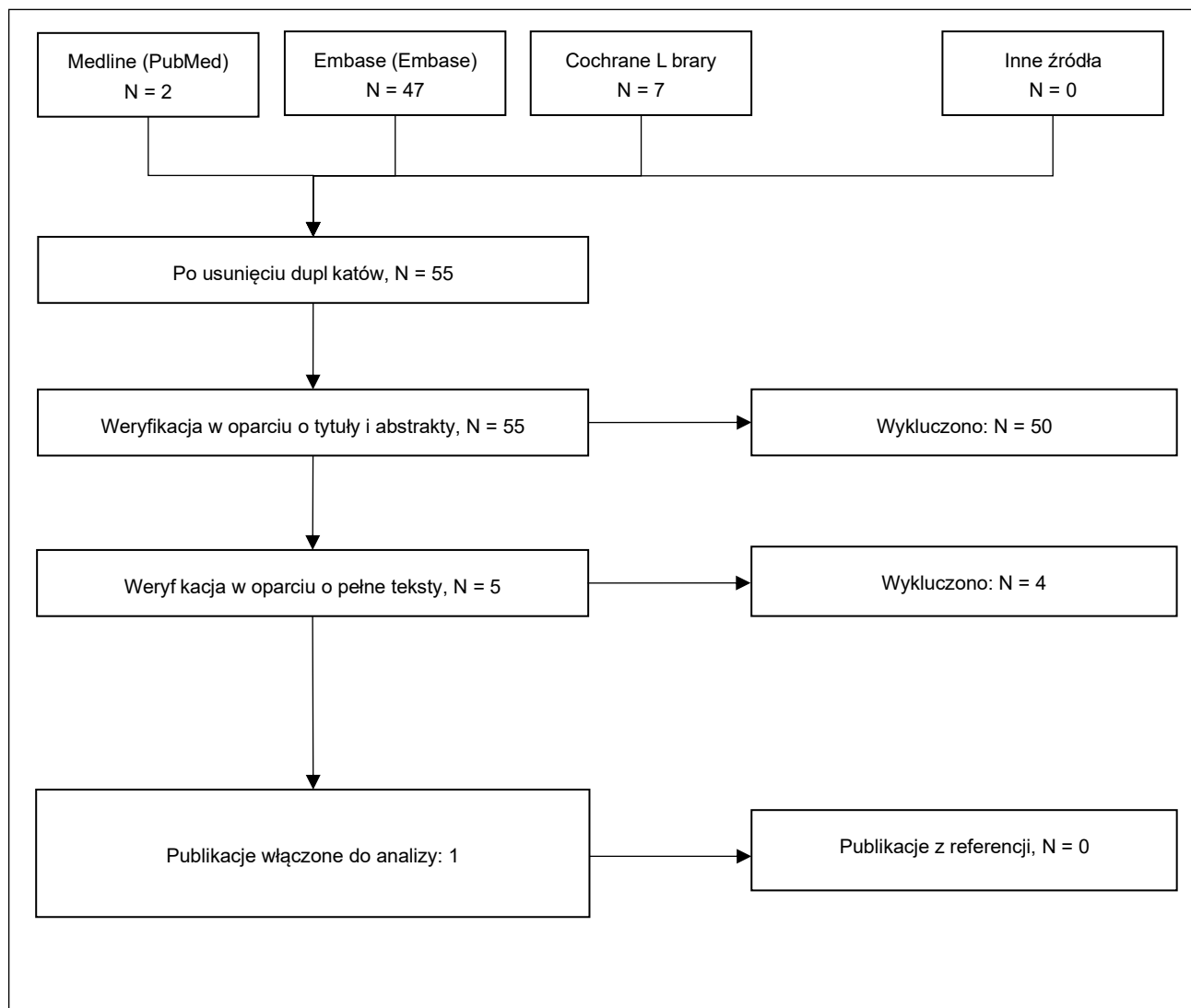
Badania pierwotne i wtórne	
Desborough 2016	Desborough, Michael, et al. "Alternatives, and adjuncts, to prophylactic platelet transfusion for people with haematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplantation." The Cochrane Library (2016).
Desborough 2016a	Desborough, Michael, et al. "Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review." The Cochrane Library (2016)
Dodillet 2017	Dodillet, Helga, et al. "Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes." The Cochrane Library (2017).
González-López 2017	González-López, Tomás J., et al. "Use of eltrombopag for secondary immune thrombocytopenia in clinical practice." British journal of haematology 178.6 (2017): 959-970
Grenda 2016	Grenda, R., Jarmużek, W., Latoszyńska, J., Prokurat, S. and Rubik, J. (2016), Eltrombopag (thrombopoietin-receptor agonist) and plasmapheresis as rescue therapy of acute post-renal transplant immune thrombocytopenia in a child with Schimke immuno-osseous dysplasia—case report. Pediatric Transplantation, 00: 1–4. doi: 10.1111/ptr.12828
Jolliffe 2014	Jolliffe, E., and K. Romeril. "Eltrombopag for resistant immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphocytic leukaemia." Internal medicine journal 44.7 (2014): 697-699.
Kazemi 2016	Kazemi, Tiana, Sabrina Martin, and Scott Worswick. "Morbiform eruption related to eltrombopag: emerging data on the cutaneous toxicity of thrombopoietin receptor agonists." Dermatology online journal 22.6 (2016).
Kowalczyk 2015	Kowalczyk, Mark, Paul G. Rubinstein, and David M. Aboulafia. "Initial experience with the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with refractory HIV-associated immune thrombocytopenic purpura: a case series." Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC) 14.3 (2015): 211-216.
Mahévas 2016	Mahévas, Matthieu, et al. "Characteristics, outcome and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia." Blood (2016): blood-2016.
Matsumoto 2017	Matsumoto, R., et al. "Acute myeloid leukemia developing secondary immune thrombocytopenia after umbilical cord blood transplantation." [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology 58.5 (2017): 433-437
Oliva 2015	Oliva, Esther Natalie, et al. "Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: interim results on efficacy, safety and quality of life of an international, multicenter prospective, randomized, trial." (2015): 91-91.
Platzbecker 2015	Platzbecker, Uwe, et al. "Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial." The Lancet Haematology 2.10 (2015): e417-e426
Purushothaman 2016	Purushothaman, Jyothis, et al. "A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with eltrombopag." Asian journal of transfusion science 10.2 (2016): 155
Reid 2012	Reid, Robin, et al. "Use of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in post-transplantation thrombocytopenia." American journal of hematology 87.7 (2012): 743-745.
Zhang 2016	Zhang, X., et al. "Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumours." status and date: Edited (no change to conclusions), published in 4 (2016).
Rekomendacje kliniczne	
ASH 2011	http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/16/4190.full.pdf
AAFP 2012	https://www.aafp.org/afp/2012/0315/p612.pdf
Prescrire International 2010	Eltrombopag. Idiopathic thrombocytopenic purpura after treatment failure: romiplostim is a better option. http://english.prescrire.org/en/2164C8491781877A47819CC48ADDA6F8/Download.aspx
HAS 2010	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade_ct_8151.pdf
NICE 2013	https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/resources/eltrombopag-for-treating-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-review-of-technology-appraisal-205-82600731710917
NHS 2017	http://nssg.oxford-haematology.org.uk/general-haematology/files/H-34-aitp-guidelines.pdf
BSH 2012	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.12059
ACCP 2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278058/pdf/112303.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Revolade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/annex_137166_pl.pdf
ChPL Nplate	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf

Dmoszyńska 2011	Dmoszyńska A., Wielka interna – hematologia, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
Khan 2017	Khan A., Mydra H., Nevarez A., Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia, P&T, December 2017, Vol.42, No. 12
Szczeklik 2017	Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna.

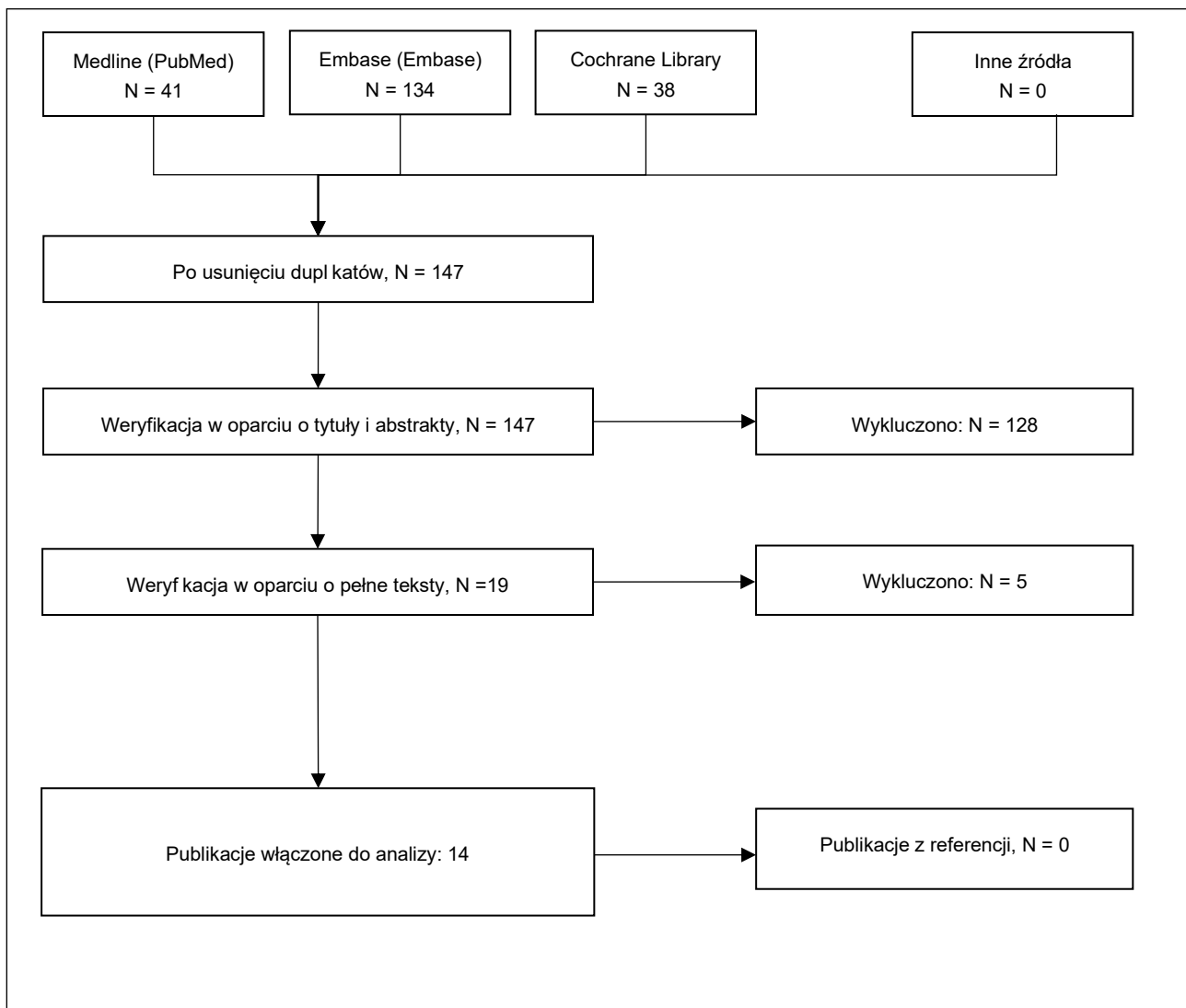
14. Załączniki

14.1 Diagram selekcji badań

Analiza podstawowa



Analiza dodatkowa



14.2 Strategie wyszukiwania

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania:24.07.2018)

nr	Zapytanie	Liczba
#17	Search (((((((Graft*) OR Transplantat*) OR "Transplantation"[Mesh])) AND (((Renal) OR Kidn*) OR "Kidney"[Mesh]))) OR "Kidney Transplantation"[Mesh])) AND (((("eltrombopag" [Supplementary Concept]) OR eltrombop*) OR revolade) OR promacta) OR ((sb497115) OR sb 497115))	<u>2</u>
#16	Search (((("eltrombopag" [Supplementary Concept]) OR eltrombop*) OR revolade) OR promacta) OR ((sb497115) OR sb 497115)	<u>596</u>
#15	Search (sb497115) OR sb 497115	<u>10</u>
#14	Search promacta	<u>595</u>
#13	Search revolade	<u>594</u>
#12	Search eltrombop*	<u>595</u>
#11	Search "eltrombopag" [Supplementary Concept]	<u>362</u>
#10	Search (((((((Graft*) OR Transplantat*) OR "Transplantation"[Mesh])) AND (((Renal) OR Kidn*) OR "Kidney"[Mesh]))) OR "Kidney Transplantation"[Mesh])	145915
#9	Search "Kidney Transplantation"[Mesh]	89323
#8	Search (((Graft*) OR Transplantat*) OR "Transplantation"[Mesh])) AND (((Renal) OR Kidn*) OR "Kidney"[Mesh])	<u>145915</u>
#7	Search ((Renal) OR Kidn*) OR "Kidney"[Mesh]	<u>1041392</u>
#6	Search Renal	<u>641568</u>
#5	Search Kidn*	<u>823851</u>
#4	Search "Kidney"[Mesh]	<u>334206</u>
#3	Search ((Graft*) OR Transplantat*) OR "Transplantation"[Mesh]	<u>851931</u>
#2	Search Graft*	<u>364366</u>
#1	Search Transplantat*	<u>687038</u>

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania:24.07.2018)

nr	Zapytanie	Liczba
#17	9 and 16	47
#16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	1729
#15	exp eltrombopag/	1674
#14	sb 497115.af.	83
#13	sb497115.af.	9
#12	promacta.af.	164
#11	revolade.af.	88
#10	eltrombopag.af.	1726
#9	1 or 8	206820
#8	4 and 7	206110
#7	5 or 6	1128754
#6	Renal.af.	685336
#5	"Kidn*".af.	976143
#4	2 or 3	1043107
#3	"Graft*".af.	570617
#2	"Transplantat*".af.	758366
#1	exp kidney transplantation/	121202

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania:24.07.2018)

nr	Zapytanie	Liczba
#17	#11 and #16	7
#16	#12 or #13 or #14 or #15	208
#15	sb497115 or sb 497115	9
#14	promacta	6
#13	revolade	8
#12	eltrombopag*	207
#11	#1 or #10	14985
#10	#5 and #9	14985
#9	#6 or #7 or #8	64289
#8	Renal	52303
#7	Kidn*	42032
#6	MeSH descriptor: [Kidney] explode all trees	3865
#5	#2 or #3 or #4	47225
#4	Graft*	25474
#3	Transplantat*	33189
#2	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	12582
#1	MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees	3760

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – analiza dodatkowa (data ostatniego wyszukiwania:24.07.2018)

nr	Zapytanie	Liczba
#18	10 and 17	41
#17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	596
#16	SB497115[Title/Abstract]	5
#15	SB-497 115[Title/Abstract]	1
#14	Promacta[Title/Abstract]	17
#13	Revolade[Title/Abstract]	11
#12	eltrombopag[Title/Abstract]	524
#11	"eltrombopag" [Supplementary Concept]	362
#10	8 and 9	3660
#9	(secondary[Title/Abstract] OR nonprimary[Title/Abstract] OR non-primary[Title/Abstract] OR nonidiopathic[Title/Abstract] OR non-idiopathic[Title/Abstract])	585995
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	75306
#7	ITP[Title/Abstract]	6451
#6	thrombocyte deficiency[Title/Abstract]	2093
#5	platelet deficiency[Title/Abstract]	61
#4	((Werlhof*[Title/Abstract] AND (Disease[Title/Abstract] OR illness[Title/Abstract] OR disorder[Title/Abstract] OR morbus))[Title/Abstract])	0
#3	Thrombopeni*[Title/Abstract]	3801
#2	Thrombocytopeni*[Title/Abstract]	54596
#1	"Thrombocytopenia"[Mesh]	44733

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) – analiza dodatkowa (data ostatniego wyszukiwania:24.07.2018)

nr	Zapytanie	Liczba
#18	10 and 17	134
#17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1712
#16	promacta.ab.	36
#15	revolade.ab.	23
#14	sb 497115.ab.	7
#13	sb497115.ab.	5
#12	eltrombopag/	1674
#11	eltrombopag.ab.	959
#10	8 and 9	10041
#9	(secondary or non?primary or non?idiopathic).ab.	691714
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	13402
#7	ITP.ab.	8307
#6	thrombocyte deficiency.ab	2
#5	platelet deficiency.ab.	51
#4	(Werlhof* and (Disease or illness or disorder or morbus)).ab.	21
#3	thrombopeni*.ab.	1448
#2	thrombocytopeni*.ab.	69382
#1	thrombocytopenia/	112218

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library – analiza dodatkowa (data ostatniego wyszukiwania:25.07.2018)

nr	Zapytanie	Liczba
#18	10 and 17	38
#17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	207
#16	"SB 497 115"	1
#15	SB497115	6
#14	"SB-497 115"	1
#13	Promacta	6
#12	Revolade	8
#11	eltrombopag	207
#10	8 and 9	2274
#9	secondary or nonprimary or non-primary or nonidiopathic or non-idiopathi	111034
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	9045
#7	ITP	535
#6	thrombocyte deficiency	117
#5	platelet deficiency	379
#4	Werlhof* and (Disease or illness or disorder or morbus)	2
#3	thrombopeni*	167
#2	thrombocytopeni*	8578
#1	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees	1206