

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



### **ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W TERAPII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO SPLENEKTOMII**



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 13 grudnia 2018 roku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Novartis Poland Sp. z o.o.**

Ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja.....	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Etiologia i patogenez.....	12
2.4. Rozpoznanie (diagnostyka).....	13
2.5. Obraz kliniczny choroby oraz rokowanie .....	14
2.6. Wpływ na jakość życia .....	15
2.7. Metody leczenia .....	16
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	21
2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	21
2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	23
<b>3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO.....</b>	<b>24</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>26</b>
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	26
4.2. Rekomendacje agencji HTA.....	28
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>31</b>
<b>6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....</b>	<b>34</b>
6.1. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	34
6.1.1. Przeszukanie elektroniczne baz informacji medycznej .....	35
6.1.2. Selekcja odnalezionych publikacji .....	35
6.2. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej .....	36
6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej .....	37
6.3.1. Charakterystyka badania RITP .....	37
6.3.2. Wyniki badania RITP.....	38
6.4. Podsumowanie.....	39
<b>7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>40</b>
7.1. Populacja docelowa .....	40

7.2. Interwencja .....	40
7.3. Komparatory .....	40
7.4. Punkty końcowe .....	42
7.5. Metodyka badań .....	42
<b>8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW .....</b>	<b>43</b>
8.1. Eltrombopag .....	43
8.2. Romiplostym .....	53
8.3. BSC .....	60
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>62</b>
<b>10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEKS A. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEKS B. REKOMENDACJE AGENCJI HTA .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEKS C. PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ .....</b>	<b>73</b>
C.1. Strategie wyszukiwania badań .....	73
C.2. Badania wykluczone z wstępnej analizy klinicznej .....	80
<b>ANEKS D. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA RITP .....</b>	<b>84</b>

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AlloHSCT</b>	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>The American Society of Hematology</i> )
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CFF</b>	Cyklofosfamid
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI95%</b>	95-procentowy przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CSA</b>	Cyklosporyna A
<b>ELT</b>	Eltrombopag
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICR</b>	Międzynarodowy konsensus ( <i>International Consensus Report</i> )
<b>IV anty-D</b>	Dożylne immunoglobuliny anty-D ( <i>Intravenous anti-D</i> )
<b>IVIG</b>	Dożylne immunoglobuliny ( <i>Intravenous immunoglobulin</i> )
<b>IgA</b>	Immunoglobulina typu A ( <i>Immunoglobulin type A</i> )

<b>IgG</b>	Immunoglobulina typu G ( <i>Immunoglobulin type G</i> )
<b>IgM</b>	Immunoglobulina typu M ( <i>Immunoglobulin type M</i> )
<b>ITP</b>	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna ( <i>Primary Immune Thrombocytopenia</i> )
<b>mc</b>	Masa ciała
<b>MEI-SF</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia ( <i>The motivation and energy inventory-short form questionnaire</i> )
<b>MFM</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NCI</b>	Amerykański Instytut ds. Chorób Nowotworowych ( <i>National Cancer Institute</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PLT</b>	Płytki krwi ( <i>Platelets</i> )
<b>PTHIT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RITP</b>	Akronim RCT oceniającego skuteczność RTX vs PLC w leczeniu ITP ( <i>Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia</i> )
<b>ROM</b>	Romiplostym
<b>RTX</b>	Rytuksymab ( <i>Rituximab</i> )
<b>SF-36</b>	Skrócony kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SPL</b>	Splenektomia
<b>TPO-R</b>	Receptor dla trombopoetyny ( <i>Thrombopoietin Receptor</i> )

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, ELT) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Nieodpłatny dostęp do nowoczesnych terapii ITP u pacjentów z przeciwwskazaniami do usunięcia śledziony jest w Polsce silnie ograniczony. Przyczyną tych ograniczeń jest przede wszystkim brak finansowania przez państwo nowoczesnych technologii, umożliwiających skuteczną i bezpieczną terapię pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do inwazyjnego i związanego z ryzykiem powikłań oraz nawrotów zabiegu SPL.

Przewlekła pierwotna ITP to choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się trwale obniżonym poziomem płytek krwi (trombocytopenia), co skutkuje krwawieniami z błon śluzowych i skóry. Mogą one mieć charakter łagodny (siniaki, plamica) lub ciężki (krwawienia wewnętrzczaszkowe i z przewodu pokarmowego), w tym także zagrażający życiu pacjenta. Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie

chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania terapeutycznego w I linii leczenia przewlekłej ITP stosuje się glikokortykosteroidy (GKS), a w razie niepowodzenia tej formy terapii najczęściej zalecaną opcją terapeutyczną są agonści receptora trombopoetyny (TPO-R) tj. eltrombopag i romiplostym. Inne wymieniane opcje to leki immunosupresyjne, m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu oraz rytuksymab. U osób bez przeciwwskazań możliwe jest także leczenie chirurgiczne polegające na całkowitym usunięciu śledziony (SPL). Zabieg ten wiąże się jednak z licznymi ograniczeniami związanymi z ryzykiem wystąpienia nawrotu po zabiegu, powikłaniami okołoperacyjnymi, trwałym upośledzeniem odporności zwiększającym ryzyko infekcji, także tych ciężkich oraz zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Do czasu pojawienia się na rynku farmaceutycznym agonistów TPO-R postępowanie farmakoterapeutyczne w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do standardowej terapii ITP (GKS, immunoglobuliny) budziło wśród ekspertów klinicznych sporo kontrowersji, które wynikały przede wszystkim z braku dowodów naukowych potwierdzających efektywność kliniczną dostępnych opcji oraz z powodu ich wysokiej toksyczności. Preparaty z grupy agonistów TPO-R - w przeciwieństwie do innych opcji terapeutycznych nie wykazują działania immunosupresyjnego, przez co zapoczątkowały nowy standard leczenia przewlekłej ITP i są obecnie zalecane u pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do wcześniejszej linii leczenia.

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

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, finansowanie eltrombopagu ze środków publicznych pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów z przewlekłym ITP z obecnością przeciwwskazań do SPL, a tym samym poprawi ich rokowanie oraz jakość życia.



## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna, inaczej samoistna plamica małopłytkowa lub choroba Werlhofa (ITP, ang. *primary immune thrombocytopenia / idiopathic thrombocytopenic purpura*, oznaczona kodem ICD–10 D69.3) jest nabytą chorobą immunologiczną, charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością (liczba płytek krwi  $<100\ 000/\mu\text{L}$ ), bez znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi (autoprzeciwciała przeciw płytkowe) [1, 2]. Przeciwciała te rozpoznają antygeny błonowe oraz płytkowe glikoproteiny (IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV) i łączą się z nimi powodując niszczenie płytek krwi lub zahamowanie ich wytwarzania w szpiku, co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia ich liczby (trombocytopenia) [1]. Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie: wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, a także krwawień o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet) [1, 3]. W zależności od czasu trwania choroby wyróżnia się następujące fazy ITP:

- nowo rozpoznana ITP – czas trwania do 3 mies. od diagnozy,
- przetrwała ITP – trwająca od 3 do 12 mies. u pacjentów, którzy nie osiągnęli spontanicznej remisji lub nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie w tym czasie,
- przewlekła ITP – trwająca powyżej 12 mies. [1, 4, 5].

Śledziona pełni w organizmie człowieka istotne funkcje hematologiczne i immunologiczne. Organ ten składa się z dwóch elementów:

- miazga biała stanowiąca skupisko tkanki limfatycznej, której rolą jest rozpoznawanie antygenów oraz produkowanie przeciwciał,
- miazga czerwona utworzona z gęstej sieci naczyń krwionośnych, której rolą jest „filtrowanie” krwi – usuwanie z organizmu starych makrofagów, uszkodzonych erytrocytów i płytek krwi, a także bakterii.

Pacjenci, u których usunięto śledzionę, oprócz ryzyka powikłań okołozabiegowych, mają także upośledzoną odporność – nie mają możliwości usuwania z krwi bakterii, m.in. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*, mogących stanowić zagrożenie dla chorego [6]. U pacjentów z ITP mogą występować różne przeciwwskazania do zabiegu SPL (np. zaawansowany wiek, zaburzenia odporności) [7], [redacted]

## 2.2. Epidemiologia

ITP jest jednym z rzadziej występujących schorzeń autoimmunologicznych. Dane odnośnie do zachorowalności oraz częstości występowania tej choroby są ograniczone.

### USA i Europa

Zgodnie z badaniami epidemiologicznymi przeprowadzonymi w USA oraz Europie (Dania, Wielka Brytania, Francja) chorobowość ITP w populacji dorosłych kształtuje się:

- w USA na poziomie 23,6 przypadków na 100 000 osób [9],
- w Europie na poziomie 10–50 przypadków na 100 000 osób (Tabela 1) [10–12].

Zapadalność na ITP w Europie w populacji dorosłych kształtuje się natomiast na poziomie 1,6–3,9 przypadków na 100 000 osób na rok (Tabela 2) [10, 13].

Zgodnie z opublikowanymi danymi Orpha.net zapadalność na ITP w Europie w populacji dorosłych jest większa wśród kobiet. Stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosi 1:3 [10, 13–15]. Pomimo faktu, że ITP może wystąpić w każdym wieku, zapadalność wykazuje zależny od wieku rozkład bimodalny dla płci męskiej z dwoma szczytami zapadalności obserwowanymi u chłopców (<18 roku życia) oraz wśród osób starszych. Wśród kobiet zapadalność jest niezależna od wieku [10].

**Tabela 1.**  
**Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – współczynniki chorobowości (USA i Europa)**

Populacja	Rok	Współczynnik chorobowości (na 100 000 osób)	Źródło	Ref.
<b>USA</b>				
Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2002	9,5	Segal 2006	[16]
Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2002–2006	20,3	Feudjo-Tepie 2008	[9]
Populacja dorosłych	2002–2006	23,6	Feudjo-Tepie 2008	[9]
<b>Europa</b>				
Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2018	25,0*	Orphanet 2018	[14, 15]
Populacja dorosłych	2009	10–50*a	Orphanet 2018	[10]
<b>Wielka Brytania</b>				
Populacja dorosłych	1992–2009	50,3	Bennett 2011	[11]
Populacja dorosłych	1990–2005	9,5–23,6	Schoonen 2009	[12]

\*Dane estymowane.

a) W źródle wskaźniki chorobowości ITP w Europie w populacji dorosłych podano w zapisie: 1–5/10 000 osób.

**Tabela 2.**  
**Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – współczynniki zapadalności (Europa)**

Populacja	Współczynnik zapadalności na 100 000 osób	Źródło	Ref.
<b>Europa</b>			
Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2018: 6,75*	Orphanet 2018	[14, 15]
Populacja dorosłych	2010: 1,6–3,9	Terrell 2010	[13]
	2009: 1,61–3,91*a	Orphanet 2018	[10]
<b>Francja</b>			
Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2009–2011: 3–4	Moulis 2014, Moulis 2017	[17–21]
<b>Wielka Brytania</b>			
Populacja dorosłych	1992–2005: 3,9 <sup>b</sup>	Abrahamson 2009	[22]
Populacja dorosłych	1990–2005: 3,8	Schoonen 2009	[12]
<b>Dania</b>			
Populacja dorosłych (>15 roku życia)	1979–1999: 2,64	Fredriksen 1999	[23]

\*Dane estymowane. a) W źródle wskaźniki zapadalności na ITP w Europie w populacji dorosłych podano w zapisie: 1/62 200 osób/rok–1/25 600 osób/rok.

b) Współczynnik zapadalności na 100 000 PY (ang. *patient-years*, pacjento-lat).

## Polska

Dane na temat epidemiologii w Polsce są ograniczone. Pochodzą z badania ankietowego PLATE, którego celem była m.in. ocena częstości występowania i stopnia zaawansowania przewlekłej ITP w Polsce. Badanie przeprowadzono w 42 ośrodkach, do których w okresie od października 2007 do września 2008 roku zgłosiło się 1331 pacjentów. Na tej podstawie oszacowano, że roczny wskaźnik zapadalności na ITP w Polsce wynosi 3,5/100 tys., a zatem jest zbliżony do wyników uzyskanych w populacji Wielkiej Brytanii oraz ogółem dla Europy (Tabela 3). Zgodnie z badaniem PLATE z 2009 roku w 42 analizowanych ośrodkach było zarejestrowanych łącznie 3228 chorych na ITP [24].

Dane literaturowe wskazują, że odsetek pacjentów, u których wykonuje się SPL wynosi 6–34% (Tabela 4) [24–30]. Wśród pacjentów objętych polskim badaniem PLATE, u których stwierdzono nieskuteczne działanie glikokortykosteroidów, 23% przebyło zabieg SPL – zatem należy przyjąć, że są to pacjenci ze wskazaniami do takiej formy leczenia [24].

**Tabela 3.**  
**Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – roczne współczynniki zapadalności (Polska)**

Populacja	Roczny współczynnik zapadalności na 100 000 osób	Źródło	Ref.
Populacja dorosłych	2017: 3,5	Szczeklik 2017	[1]
Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2007–2008: 3,5	Zawilska 2009 (badanie PLATE)	[24]

\*Dane estymowane.

**Tabela 4.**  
**Częstość przeprowadzania SPL wśród pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP)**

Populacja*	Wartość parametru	Źródło danych	Ref.
Pacjenci z przebyłą SPL	22%	Provan 2017	[25]
	34%	Steurer 2016	[26]
	29%	Frederiksen 2014	[27]
	23%	Zawilska 2009	[24]
	6%	Rodeghiero 2010	[30]

\*W odniesieniu do całej populacji chorych na ITP.

### Obciążenia społeczno-ekonomiczne

ITP jest rzadkim schorzeniem hematologicznym generującym koszty społeczne i ekonomiczne. Kliniczne manifestacje ITP oraz zdarzenia niepożądane terapii ITP znacząco wpływają na jakość życia pacjentów w kontekście ich wydajności w pracy, zauważa się m.in. zwiększoną absencję pacjentów w pracy [31–35].

## 2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia ITP nie jest w pełni wyjaśniona. Bezpośrednią przyczyną jest niszczenie płytek krwi, będące następstwem reakcji immunologicznej, w której udział biorą przeciwciała skierowane przeciwko płytkom krwi (autoprzeciwciała przeciwplatek). Przeciwciała, inicjujące reakcję niszczenia płytek krwi należą najczęściej do klasy IgG, zdecydowanie rzadziej do klasy IgA i IgM [1]. U pacjentów ze stwierdzoną małopłytkowością, immunoglobuliny są najczęściej związane z błoną komórkową płytek krwi, choć u 58% pacjentów można je oznaczyć również w surowicy krwi [36].

W początkowej fazie trwania choroby miejscem syntezy przeciwciał jest śledziona, a po kilku tygodniach również szpik [1]. Autoprzeciwciała przeciwplatek rozpoznają antygeny błonowe oraz płytkowe glikoproteiny (IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV), łączą się z nimi powodując:

- skracanie czasu życia płytek krwi,
- zahamowanie ich wytwarzania w szpiku – zmniejszone ich wytwarzanie wynikające z zaburzenia dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy [1, 37].

Do niszczenia trombocytów dochodzi, gdy opłaszczone przeciwciałami płytki ulegają fagocytozie przez makrofagi głównie w śledzionie lub też gdy są wychwytywane przez swoisty receptor na hepatocytach. Przebieg kliniczny choroby uzależniony jest od takich czynników jak: miano przeciwciał, stopień aktywacji receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin obecnych na komórkach makrofagów, nasilenie procesu trombocytopoezy [1, 37, 38].

Do zahamowania procesu płytkotworzenia w szpiku (trombopoezy) dochodzi, gdy przeciwciała reagują z glikoproteinami na powierzchni megakariocytów (komórek prekursorowych płytek krwi) skracając czas ich życia. Powodem jest również względny niedobór trombopoetyny [1, 37].

Wśród rozważanych czynników mogących stymulować powstawanie przeciwciał wymienia się molekularną mimikrę, będącą następstwem:

- infekcji wirusowych (HIV, HCV, VZV, HP),
- zakażenia *Helicobacter pylori* [1, 38].

U około 40% chorych na ITP nie stwierdza się występowania przeciwciał przeciwplateletowych. Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości może być liza płytek krwi w wyniku działania cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8), które mogą również uszkadzać megakariocyty [1].

## 2.4. Rozpoznanie (diagnostyka)

Rozpoznanie ITP opiera się na stwierdzeniu izolowanej małopłytkowości bez występowania innych przyczyn [1, 37, 39]. ITP jest diagnozowane gdy dochodzi do:

- obniżenia liczby płytek krwi do wartości poniżej 100 tys./mm<sup>3</sup> (norma: 150–450 tys./mm<sup>3</sup>),
- wykluczenia innych przyczyn małopłytkowości: m.in. białaczki, mielodysplazji, zaniku szpiku kostnego, niedokrwistości aplastycznej lub zdarzeń niepożądanych będących następstwem innych schorzeń [1, 4, 29, 39].

Należy podkreślić, że pojedynczy wynik badania laboratoryjnego bądź objawy kliniczne nie mogą być podstawą do rozpoznania ITP [1, 4, 29, 39]. Rozpoznanie ITP powinno być potwierdzone przez wywiad, badanie fizykalne, testy laboratoryjne oraz diagnostykę specjalistyczną. Jeśli istnieją podejrzenia o występowanie innych przyczyn małopłytkowości wykonuje się także biopsję aspiracyjną szpiku (Tabela 5) [1, 4, 29, 39]. Badania pomocnicze stosowane w diagnostyce ITP przedstawiono poniżej (Tabela 5) [1].

**Tabela 5.**  
**Diagnostyka ITP [1]**

Rodzaj badania	Charakterystyka
<b>Morfologia krwi obwodowej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba płytek krwi od kilku do 100 tys./mm<sup>3</sup></li> <li>• obecność płytek olbrzymich</li> <li>• zwiększona średnia objętość płytek (MPV)</li> </ul>
<b>Morfologia szpiku</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja – ujawnienie zwiększonej liczby megakariocytów bez cech dysplazji</li> <li>• wskazania: wiek &gt;60 lat (różnicowanie z zespołami mielodysplastycznymi), trudności w wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości, przez zabiegiem SPL/w sytuacji nawrotu po SPL</li> </ul>
<b>Inne badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania w kierunku zakażenia HCV, HIV i <i>H. pylori</i></li> <li>• oznaczenie TSH i przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (niedoczynność tarczycy występuje u 8–14% chorych na ITP)</li> <li>• oznaczenie przeciwciał przeciwjadrowym – różnicowanie z toczeniem rumieniowatym układowym</li> <li>• oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych</li> <li>• oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG, IgM, IgA (pospolity zmienny niedobór odporności występuje u około 20% chorych na ITP)</li> <li>• test ciążowy, kobiety w wieku prokreacyjnym – różnicowanie z małopłytkowością u kobiet w ciąży</li> <li>• nie zaleca się oznaczenia przeciwciał przeciwplateletowych w rutynowej diagnostyce (nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych na ITP)</li> </ul>

MPV – średnia objętość płytek (ang. *mean platelet volume*); SPL – splenektomia / całkowite usunięcie śledziony

## 2.5. Obraz kliniczny choroby oraz rokowanie

U pacjentów dorosłych ITP ma charakter przewlekły (przez długi czas może przebiegać bezobjawowo), z okresami remisji oraz zaostrzeń. W zależności od czasu trwania ITP wyróżnia się:

- nowo rozpoznaną ITP (do 3 mies. od diagnozy),
- przetrwałą ITP (3 do 12 mies. od diagnozy, u pacjentów, którzy nie osiągnęli spontanicznej remisji lub nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie w tym czasie),
- przewlekłą ITP (powyżej 12 mies. od diagnozy) [1, 4, 5, 40].

Naturalny przebieg choroby u pacjentów dorosłych jest zmienny, nieprzewidywalny i zwykle poważniejszy niż u dzieci [24, 41]. U dorosłych znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje – spontaniczna poprawa występuje u 5–11% chorych nieleczonych w ciągu 12–24 mies. [1, 3, 24, 42, 43]. Remisja wśród dorosłych pacjentów z ITP leczonych najwyżej jedną linią terapii, bez wykonanej SPL, występuje u 30% pacjentów w okresie 6 mies. i u 53% pacjentów w okresie 36 mies. [44, 45].

ITP objawia się:

- krwawieniami z nosa, dziąseł,
- obfitymi i przedłużającymi się krwawieniami miesiączkowymi u kobiet,
- występowaniem wybroczyn skórnych (zwykle na błonach śluzowych i na dalszych częściach kończyn) oraz zwiększonej skłonności do powstawania podbiegnięć krwawych [1, 38].

Nasilenie objawów jest zmienne i waha się od łagodnych – przyjmujących postać niewielkich rozmiarów zasinień skórnych i krwawień z dziąseł, do zagrażających życiu krwotoków do centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego [1, 38, 46]. U chorych na ITP podwyższone jest ryzyko siniaczenia i samoistnych krwawień, a ponadto wskazuje się, że wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego i/lub śmiertelnego krwawienia, gdzie ryzyko to rośnie wraz wiekiem [47]. Pacjenci z liczbą płytek krwi (PLT, ang. *platelets*) poniżej  $30 \times 10^9/\text{mm}^3$  mają podwyższone ryzyko wystąpienia poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia (np. krwotoku wewnątrzczaszkowego, krwawienia śluzówkowo-skórnego, krwawienia z dolnej części układu pokarmowego, innych krwawień wewnętrznych oraz krwotoku miesiączkowego; Tabela 6) [47].

U pacjentów z ITP w porównaniu z populacją ogólną około 2-krotnie zwiększone jest ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej. Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest zwiększone stężenie prozakrzepowych mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego i/lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych we krwi (problem dotyczy głównie chorych na ITP powyżej 60 roku życia) [1].

Pacjenci z ITP oporną na standardowe leczenie mają znacząco zwiększone ryzyko zgonu, zwykle na skutek ciężkich krwawień, lecz również na skutek powikłań związanych z leczeniem (sepsa) [48, 49]. Wykazano, że u nowozdiagnozowanych pacjentów ryzyko zgonu jest 1,5 razy większe niż w populacji ogólnej (95%CI [1,1; 2,2]), natomiast w przypadku chorych, którzy 2 lata po postawieniu diagnozy

w dalszym ciągu mają bardzo niską liczbę płytek ( $<30$  tys./ $\text{mm}^3$ ), ryzyko to jest ponad 4-krotnie wyższe [49].

Przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie zależą od wielu czynników, m. in. od aktywności receptora dla fragmentu Fc immunoglobulin w obrębie makrofagów, stężenia przeciwciał przeciwplatekcyjnych oraz od ich rodzaju. Określenie rodzaju przeciwciał ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko GP Ib/IX, które należą najczęściej do klasy IgM, mają cięższe objawy skazy i znacznie gorzej reagują na leczenie niż pacjenci, u których przeważają immunoglobuliny IgG [36].

**Tabela 6.**  
**Ryzyko związane z niską liczbą płytek krwi [47]**

Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Objawy
>50	Brak
30–50	Nadmierne siniaczenie przy niewielkim urazie
10–30	Samoistne wybroczyny lub siniaczenie
<10	Ryzyko krwawienia wewnętrznego

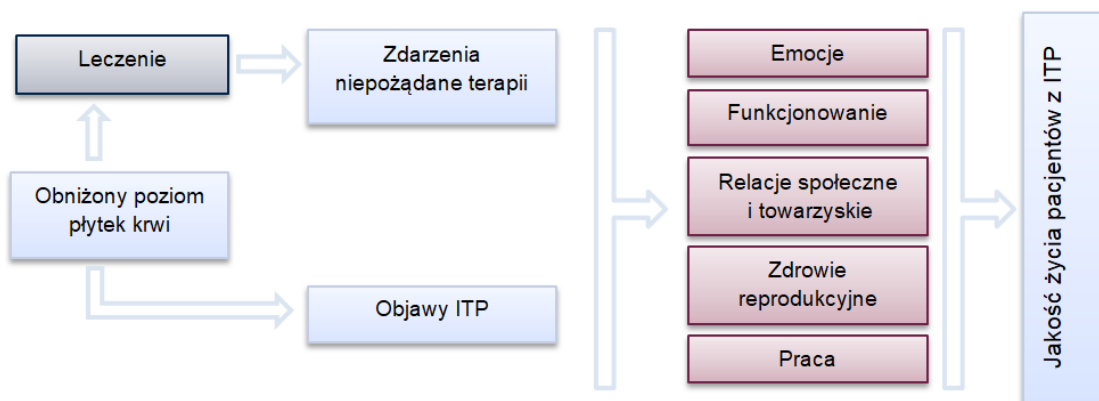
## 2.6. Wpływ na jakość życia

Kliniczne objawy ITP, jak również stosowane terapie wpływają na codzienne funkcjonowanie oraz samopoczucie pacjentów chorujących na ITP (Rysunek 1).

Niektóre leki stosowane w ITP mogą powodować przyrost masy ciała, co może prowadzić do depresji. U dorosłych ITP wywołuje lęk i niepokój odnośnie do wystąpienia niekontrolowanych krwawień oraz odległych konsekwencji ewentualnego leczenia chirurgicznego tj. SPL (m.in. zwiększonej podatności na wystąpienie zakażeń) [32–35].

Objawem ITP znacznie ograniczającym codzienną aktywność pacjentów jest zmęczenie (90% dorosłych pacjentów z ITP doświadcza tego objawu), innym wskazywanym przez wielu pacjentów objawem są trudności ze snem/zaburzenia snu. Oczywistym objawem choroby powodującym znaczne obniżenie ogólnej jakości życia pacjentów jest występowanie krwawień i siniaków. Kliniczne manifestacje ITP oraz zdarzenia niepożądane spowodowane terapią mogą również znacząco wpływać na jakość życia pacjentów w kontekście ich wydajności w pracy (zwiększona absencja w pracy) oraz relacji międzyludzkich (Rysunek 1) [31–35].

**Rysunek 1.**  
**Wpływ ITP na jakość życia (opracowanie własne na podstawie [32])**



## 2.7. Metody leczenia

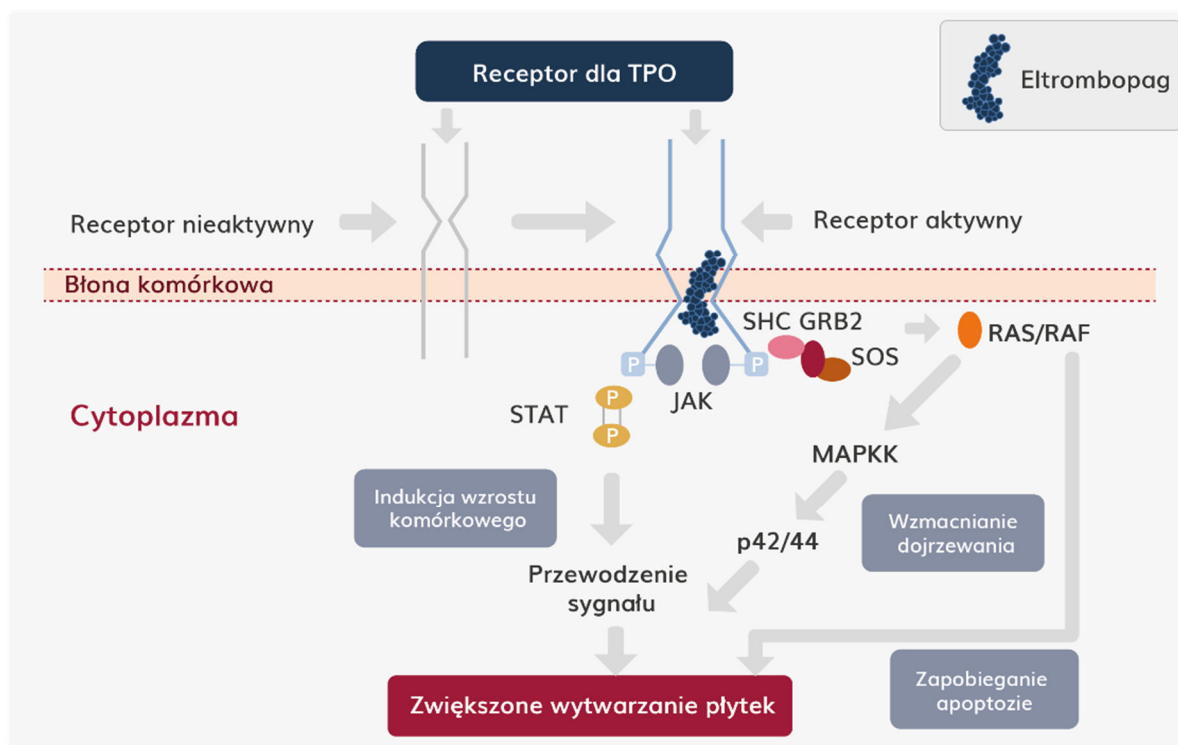
Leczenie ITP jest dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta i uzależnione jest od wielu czynników, takich jak: występowanie krwawień, predyspozycje pacjenta, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych. **Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.** W leczeniu przewlekłej ITP wykorzystuje się zarówno metody farmakologiczne, jak również inwazyjne. Ponadto w stanach nagłych, tj. w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, inwazyjnego badania diagnostycznego lub po urazie przebiegającym z masywnym krwawieniem, stosowane jest leczenie ratunkowe (Tabela 7) [1, 41]. Podstawowym leczeniem I linii ITP jest terapia glikokortykosteroidami (GKS), ew. w przypadku ich nietolerancji lub obecności przeciwwskazań do ich stosowania pacjent może być leczony immunoglobulinami.

### Agoniści receptora dla trombopoetyny

Aktualnie w ramach leczenia farmakologicznego ITP II linii, stosowanego po niepowodzeniu standardowej farmakoterapii I linii (GKS i immunoglobuliny), bardzo duże znaczenie ma leczenie obejmujące podanie agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO–R, ang. *thrombopoetin receptor*), eltrombopagu (ELT) lub romiplostymu (ROM). Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Działanie leków należących do grupy agonistów TPO–R polega na zwiększaniu liczby płytek krwi w wyniku stymulacji szpiku [28]. ELT jest stosowanym doustnie, niebiałkowym agonistą TPO-R, który oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. W wyniku tego dochodzi do zależnego od dawki zwiększenia liczby prawidłowych płytek krwi (Rysunek 2) [28, 50].



**Rysunek 2.**  
**Mechanizm działania eltrombopagu (ELT) – opracowanie własne na podstawie [28, 50]**



### Usunięcie śledziony (splenektomia)

U 20% pacjentów poddanych usunięciu śledziony może dochodzić do nawrotu choroby po upływie tygodni, miesięcy a nawet lat od momentu wykonania zabiegu [47]. Samoczynne remisje ITP oraz brak możliwości prognozowania efektu zabiegu uznaje się za najbardziej znaczące kwestie związane z kwalifikacją do SPL. Ponadto zabieg SPL wiąże się z występowaniem licznych powikłań, takich jak nadmierne krwawienie, zakażenie czy zakrzepica. Powikłania po SPL występują u 9,6–12,9% pacjentów, natomiast ryzyko zgonu szacuje się na 0,2–1,0% [6].

Konsekwencją SPL jest upośledzenie odporności chorego. Pacjenci po SPL są bardziej podatni na infekcje (w tym ciężkie) oraz konieczne jest u nich stosowanie szczepień zapobiegających zakażeniom, profilaktyczne przyjmowanie antybiotyków przed procedurami chirurgicznymi (np. stomatologicznymi), jak również agresywne leczenie wszelkich infekcji. Chorzy mają także zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego i powikłań zakrzepowo-zatorowych, najczęściej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zakrzepicy żyłnej w obrębie naczyń brzusznych [6, 47].

U pacjentów z ITP mogą występować różne przeciwwskazania do SPL, np. zaawansowany wiek czy zaburzenia odporności [7], jednak wytyczne praktyki klinicznej nie definiują szczegółowej listy przeciwwskazań do zabiegu.

Tabela 7.  
Metody leczenia ITP [1, 28, 29, 41, 50–52]

Metoda leczenia	Mechanizm działania	Charakterystyka
<b>Leczenie farmakologiczne</b>		
<b>GKS</b>	Lek z grupy glikokortykosteroidów (GKS) wykazują działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne	Stosowane są jako standardowe leczenie początkowe. Około 2/3 pacjentów odpowiada na kortykosteroidy, ale trwałą remisję choroby uzyskuje tylko 1/3 leczonych. Nawrót małopłytkowości jest częsty w przypadku redukcji dawki. Długoterminowa remisja po odstawieniu kortykosteroidów uzyskiwana jest zaledwie u 10–20% pacjentów. Do najczęściej stosowanych glikokortykosteroidów należą prednizon, metyloprednizon oraz deksametazon.
<b>Immunoglobuliny</b>	<b>Dożylnie immunoglobuliny (IVIG, ang. intravenous immunoglobulin)</b>	Lek o działaniu wzmacniającym odporność organizmu
	<b>Dożylnie immunoglobuliny anty-D (IV anty-D, ang. intravenous anty-D)</b>	Lek blokujący receptora Fc dla immunoglobulin na makrofagach
<b>Leki immunosupresyjne</b>	<b>Cyklofosfamid (CFF)</b>	Podanie CFF pacjentom opornym na leczenie glikokortykosteroidami i/lub SPL prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 25–85% z nich, nie można jednak wykluczyć, że wyższy procent odpowiedzi może mieć związek z przyjmowaniem jednocześnie innych form leczenia ITP. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z terapią CFF jest neutropenia.
	<b>Azatiopryna (AZA)</b>	Lek o działaniu immunosupresyjnym, hamujący wytwarzanie przeciwciał przeciw płytkowych (do zwiększenia liczby krwi dochodzi nie wcześniej niż po 2 tyg.)
	<b>Cyklosporyna A (CSA)</b>	Prowadzi do uzyskania odpowiedzi całkowitej u niemal 50% pacjentów. Odpowiedź występuje średnio po 4 miesiącach i utrzymuje się średnio przez 2 lata. Leczenie jest dobrze tolerowane. Dane te pochodzą jednak z pojedynczych badań, przeprowadzonych na niewielkich grupach pacjentów. Ocena skuteczności terapii powinna być dokonywana najwcześniej po upływie 4 miesięcy ze względu na opóźniony efekt działania leku.
	<b>Mykofenolan mofetylu (MFM)</b>	Dane na temat jej wysokiej skuteczności w leczeniu ITP (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu) pochodzą z badań obejmujących niewiele grup chorych. Efekt terapeutyczny (zwiększenie liczby płytek) następuje zwykle po 3–4 tygodniach leczenia. CSA nie powinna być stosowana u osób z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane.
		Selektywny inhibitor proliferacji limfocytów T i B. Zwykle dobrze tolerowany. Odpowiedź na leczenie można uzyskać u 40–80% pacjentów. Zwiększenie liczby płytek krwi następuje zwykle po 4–6 tygodniach. Po zaprzestaniu terapii dochodzi zazwyczaj do nawrotu ITP.

Metoda leczenia	Mechanizm działania	Charakterystyka
<b>Rytuksymab (RTX)</b>		Preparat nie posiada rejestracji w ITP. W ITP stosowany dożylnie przez 4 tygodnie, w dawkach powtarzanych co 1 tydzień. Około 60% pacjentów z ITP uzyskuje odpowiedź na leczenie, zwykle po 1–8 tygodniach od podania pierwszej dawki. Leku nie należy stosować u chorych z aktywnym zapaleniem wątroby typu B. Leczenie rytuksymabem związane jest z występowaniem działań niepożądanych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zaobserwowano jednak ponad 50 przypadków postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u chorych na chłoniaki złośliwe leczonych rytuksymabem, stąd konieczność ścisłego monitorowania pacjentów leczonych tym lekiem.
<b>Agoniści TPO–R</b>	<b>Eltrombopag (ELT)</b>	Agonista TPO–R, zwiększający liczbę płytek krwi w wyniku stymulacji szpiku
	<b>Romiplostym (ROM)</b>	Agonista TPO–R, zwiększający liczbę płytek krwi w wyniku stymulacji szpiku
<b>Inne leki</b>	<b>Alkaloidy Vinca (winkrystyna)</b>	Lek cytostatyczny, alkaloid pochodzenia roślinnego
	<b>Danazol</b>	Syntetyczny androgen, którego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony
	<b>Dapson</b>	Lek którego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony
	<b>Alemtuzumab</b>	Przeciwciało monoklonalne przeciw glikoproteinie CD52 na powierzchni błony komórkowej limfocytów, wykazujące działanie immunosupresyjne
	<b>Leczenie inwazyjne</b>	
<b>Splenektomia (SPL)</b>	Zabieg chirurgiczny polegający na całkowitym usunięciu śledziony	Brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub konieczność stosowania zbyt wysokich dawek tych leków stanowi wskazanie do wykonania SPL. Około 2/3 pacjentów po SPL uzyskuje normalizację płytek krwi. Zabieg związany jest z ryzykiem powikłań okołozabiegowych, wczesne komplikacje występują nawet u 26% pacjentów, natomiast późne u 5% chorych.

Metoda leczenia	Mechanizm działania	Charakterystyka
<b>Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT, ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)</b>	Zabieg przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych	Metoda ta powinna być stosowana tylko w przypadku ITP o ciężkim przebiegu, nieodpowiadającej na inne leczenie lub ze względu na duże ryzyko powikłań. Dostępne są jedynie pojedyncze opisy pacjentów z przewlekłą, oporną ITP, u których uzyskano remisję po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.
<b>Leczenie ratunkowe</b>		
<b>GKS: metyloprednizolon dożylnie</b>	Lek z grupy glikokortykosteroidów (GKS) wykazujący działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne	Dobowa dawka 1 g przez 3 dni, w przypadku groźnych powikłań krwotocznych można stosować łącznie z IVIG.
<b>Dożylnie immunoglobuliny (IVIG, ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)</b>	Lek o działaniu wzmacniającym odporność organizmu	Dobowej dawka 1 g/kg mc. przez 2 dni., w przypadku groźnych powikłań krwotocznych można stosować łącznie z metyloprednizolonem IV.
<b>Przetaczanie płytek krwi</b>	Przetaczanie płytek krwi	W stanach zagrażających życiu wskazane jest przetaczanie płytek krwi łącznie z podaniem IVIG.

AZA – azatiopryna; CFF – cyklofosfamid; CSA – cyklosporyna A; ELT – eltrombopag; GKS – glikokortykosteroidy; MFM – mykofenolan mofetylu; ROM – romiplostym; RTX – rytuksymab; TPO-R – receptor dla trombopoetyny (ang. thrombopoetin receptor); alloHSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); IV – dożylnie (ang. *intravenous*); IV anty-D – dożylnie immunoglobuliny anty-D (ang. *intravenous anty-D*); IVIG – dożylnie immunoglobuliny (ang. *intravenous immunoglobulin*)

## 2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.8.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Podstawowym celem leczenia pacjentów z przewlekłą ITP jest osiągnięcie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi ( $>50$  tys./ $\text{mm}^3$ ), zapewniająca ochronę przed niebezpiecznymi krwawieniami. Parametr ten ma bezpośredni wpływ na codzienne funkcjonowanie oraz jakość życia pacjenta [1, 41].

Parametrami stosowanymi do oceny terapii ITP są:

- odpowiedź na leczenie – odsetek pacjentów uzyskujących określony poziom płytek krwi,
- klinicznie istotne punkty końcowe:
  - występowanie krwawień,
  - jakość życia,
  - zdarzenia niepożądane,
  - zgony.

Ocena bezpieczeństwa terapii ITP obejmuje najczęściej następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [53, 54]

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Aktualnie najnowsza opublikowana wersja kryteriów to kryteria NCI CTCAE v4.3 [54].

Ryzyko krwawień można oceniać za pomocą skali WHO (stopień 0.: brak krwawienia; stopień 1.: wybroczyny, stopień 2: łagodna utrata krwi, stopień 3.: duża utrata krwi, stopień 4: wyniszczająca utrata krwi; stopień 1–4.: dowolne krwawienie; stopień 2–4.: klinicznie istotne krwawienie) lub za pomocą 5 punktowej skali CTCAE opracowanej przez National Cancer Institute [55]. Obie skale nie są sobie równoważne, pierwsza z nich służy wyłącznie do oceny krwawień, druga z kolei – jak opisano powyżej – jest skalą powszechnie wykorzystywaną do oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych.

W celu określenia wpływu ITP na jakość życia chorych najczęściej stosuje się następujące kwestionariusze (Tabela 8):

- skrócony kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (SF-36, ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*),
- kwestionariusz MEI-SF (ang. MEI-SF, *The motivation and energy inventory-short form questionnaire*),
- kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-Fatigue (FACIT-Fatigue, ang. *The functional assessment of chronic illness therapy fatigue questionnaire*),
- kwestionariusz oceny jakości życia FACT-Th (FACIT-Th, ang. *The functional assessment of cancer therapy thrombocytopenia questionnaire*),
- kwestionariusz oceny jakości życia ITP-PAQ (ITP-PAQ, ang. *ITP-Patient Assessment Questionnaire*) [34, 35, 55–63].

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka kwestionariuszy stosowanych w ocenie jakości życia pacjentów z ITP [34, 35, 55–61, 61–63]**

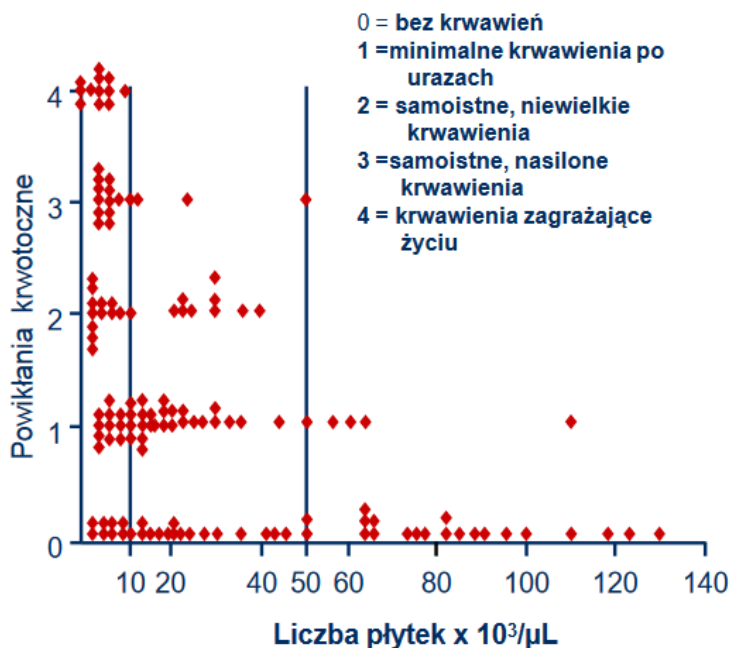
Skala / Wskaźnik	Opis	Skala i interpretacja	Poprawę oznacza wynik
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz składający się z 11 pytań (36 stwierdzeń) w 8 aspektach jakości życia (połączonych w 2 zbiorcze domeny: domena zdrowia fizycznego, domena zdrowia psychicznego): funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie/percepcja zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego; Ocena wg skali dychotomicznej (tak/nie), 3-, 5-, 6-stopniowej skali Likerta	Kwestionariusz obejmujący 8 aspektów życia składających się na ogólny wynik. Max. wynik 100 pkt.	rosnący
<b>MEI-SF</b>	Skrócony kwestionariusz składający się z 18 pytań w 2 aspektach jakości życia: energia fizyczna/energia fizyczna oraz społeczna motywacja; Ocena wg skali 0–6, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Całkowity brak zainteresowania”, odpowiedź 4 oznacza „Nadzwyczajne zainteresowanie”	Kwestionariusz obejmujący 18 pytań w 2 aspektach jakości życia składających się na ogólny wynik. Max. wynik 108 pkt.	rosnący
<b>FACIT-Fatigue</b>	Kwestionariusz składający się z 13 pytań w zakresie skali zmęczenia; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”.	Kwestionariusz obejmuje 13 pytań w zakresie skali zmęczenia składających się na ogólny wynik. Wszystkie pytania z wyjątkiem 7 i 8 mają odwróconą punktację/wyn k. Max. wynik 52 pkt.	rosnący
<b>FACT-Th</b>	Oryginalny kwestionariusz składa się z 18 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością. Wersja skrócona kwestionariusza obejmuje 6 pytań dedykowanych pacjentom z małopłytkowością; Ocena wg skali 0–4, gdzie odpowiedź 0 oznacza „Nie, w ogóle”, odpowiedź 4 oznacza „Bardzo”.	Kwestionariusz obejmuje 18 pytań (ewentualnie 6 pytań) składających się na ogólny wynik. Max. wynik 72 pkt.	rosnący
<b>ITP-PAQ</b>	Kwestionariusz składający się z 44 pytań w 10 domenach/aspektach jakości życia: objawy, zmęczenie, zdrowie fizyczne (problemy), zdrowie fizyczne (aktywność), zdrowie emocjonalne (psychologiczne), zdrowie emocjonalne (lęki), ogólna jakość życia, aktywność społeczna, praca, zdrowie reprodukcyjne kobiet;	Kwestionariusz obejmujący 10 domen/aspektów życia, składających się na ogólny wynik. Każda ze skali, jak i ogólny wskaźnik jakości życia max. wynik 100 pkt.	rosnący

## 2.8.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Kluczowym aspektem terapii pacjentów z przewlekłą ITP jest osiągnięcie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi (>50 tys./mm<sup>3</sup>), zapewniająca ochronę przed niebezpiecznymi krwawieniami. Parametr ten często wykorzystywany jest jako zastępczy marker ciężkości choroby, często również określa potrzebę zastosowania terapii, gdyż wykazano zależność nasilenia powikłań krwotocznych od liczby płytek (Wykres 1) [64, 65]. Ponadto parametr ten ma bezpośredni wpływ na codzienne funkcjonowanie (informuje o możliwości wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu krwawień, występujących przy liczbie PLT < 50 tys./mm<sup>3</sup>) oraz na jakość życia pacjenta z ITP (Wykres 1) [1, 41, 65].

Zgodnie z EMA, w badaniach klinicznych nad ITP odpowiedź na leczenie stanowi zastępczy pierwszorzędowy punkt końcowy, ponieważ jest to parametr w najbardziej odpowiedni sposób opisujący istotne klinicznie dowody skuteczności związane z głównym celem leczenia. Według EMA wzrost liczby płytek krwi należy uznać za pierwszorzędowy punkt końcowy, jednakże w zależności od badanego leku oraz projektu badania może być bardziej właściwe zastosowanie łącznego lub równorzędnych zwalidowanych punktów końcowych mających znaczenie kliniczne w ITP (m.in. wzrost liczby płytek krwi w określonym minimalnym czasie trwania przy braku objawów krwawienia). EMA podkreśla, że w badaniach nad ITP niezmiernie istotne jest aby dany pierwszorzędowy punkt końcowy został dobrze zdefiniowany w protokole badania z uzasadnieniem znaczenia klinicznego oraz ważności procedur pomiarowych [66].

Wykres 1.  
Korelacja pomiędzy liczbą płytek krwi a nasileniem powikłań krwotocznych [65]



### 3. Wytyczne postępowania terapeutycznego

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP zidentyfikowano 5 dokumentów opublikowanych w latach 2010–2018 zawierających wytyczne terapeutyczne w omawianym wskazaniu (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu ITP u dorosłych pacjentów

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
<b>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)</b>	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ITP	2010	[28]
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Zalecenia dotyczące stosowania romiplostymu w ITP	2011 (aktualizacja 2018)	[67]
	Zalecenia dotyczące stosowania eltrombopagu w ITP	2013 (aktualizacja 2018)	[68]
<b>International Consensus Report (ICR)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ITP	2010	[5]
<b>American Society of Hematology (ASH)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ITP	2011	[41]

W ramach I linii leczenia terapią pierwszego wyboru są GKS – prednizon oraz deksametazon. Natomiast metylprednizolon ze względu na krótkotrwały efekt działania powinien być głównie stosowany w sytuacjach nagłych. Pozostałe opcje terapeutyczne, takie jak immunoglobuliny (IVIg oraz IV anty-D), stosowane są w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji GKS [5, 28, 41]. Do terapii kolejnych linii kwalifikują się pacjenci, u których uprzednia terapia nie doprowadziła do trwałego wzrostu liczby płytek krwi zapewniającego hemostazę. Leczenie drugiej linii można podzielić na leczenie farmakologiczne i chirurgiczne (Rysunek 3, Aneks A: Tabela 28).

W ramach leczenia farmakologicznego w II linii leczenia wytyczne najczęściej wskazują na stosowanie agonistów TPO-R (ELT, ROM) ze względu na udokumentowaną skuteczność kliniczną w kontrolowanych badaniach klinicznych, zarówno u pacjentów po przebytej SPL, jak również i chorych z zachowaną śledzioną niezależnie od przyczyny nie wykonania zabiegu SPL.

W II linii leczenia można także zastosować rytuksymab. Pozostałe leki z grupy immunosupresantów obejmujące mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna oraz cyklosporyna A, zgodnie z polskimi wytycznymi, mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP [5, 28, 41, 67, 68].

Z kolei danazol i dapson wskazane są głównie w populacji osób starszych. Ponadto terapia danazolem może być skuteczniejsza wśród osób po SPL. Opisano pojedyncze przypadki niebezpiecznych dla życia powikłań takich jak nadciśnienie śródczaszkowe i rabdomioliza. Najczęstszą przyczyną odstawienia



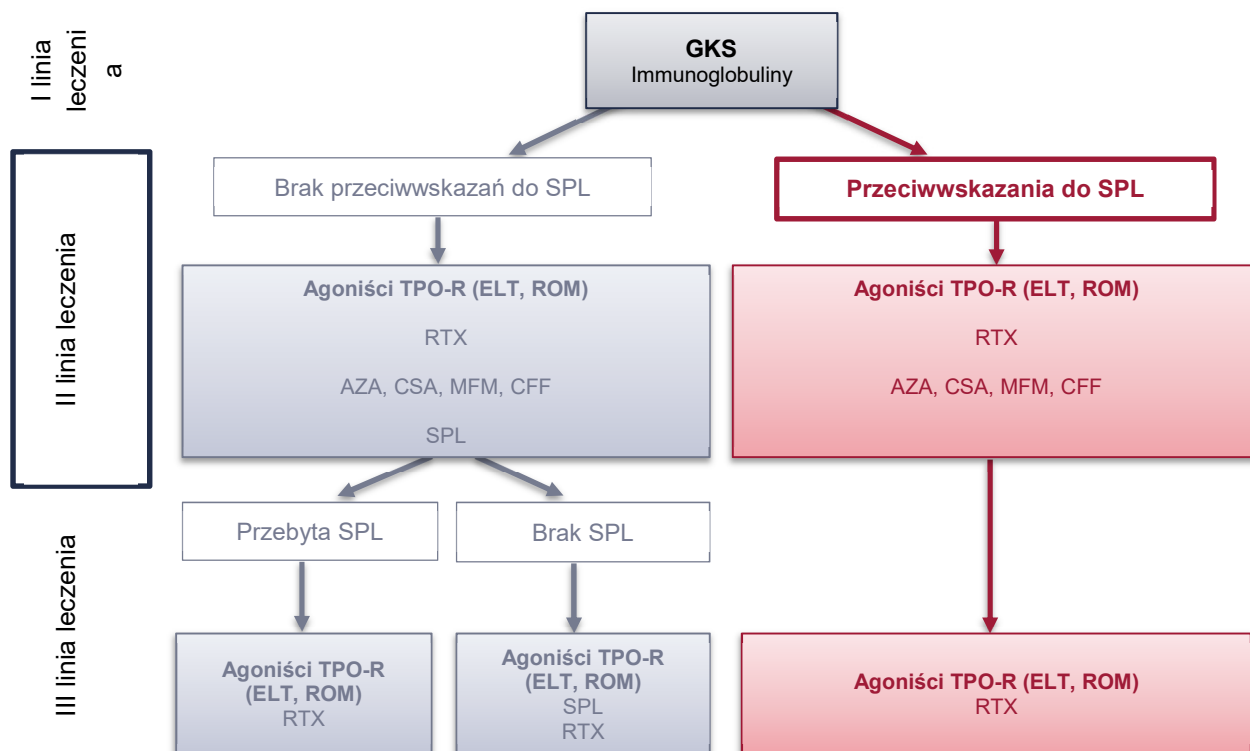
danazolu jest jego działanie hepatotoksyczne. Z kolei alkaloidy vinca (winkrystyna, winblastyna) ze względu na krótkotrwały wzrost PLT są rzadko stosowane w ITP.

W III linii leczenia: wytyczne również zalecają terapię agonistami TPO-R (ELT, ROM) zarówno u pacjentów poddanych SPL, jak i z zachowaną śledzioną. Ponadto wytyczne ASH sugerują możliwość podania RTX. Dowody na skuteczność pozostałych opcji terapeutycznych (skojarzona chemioterapia, alemtuzumab, alloHSCT) są ograniczone, a ich stosowanie wiąże się z wysoką toksycznością [5, 28, 41, 67, 68].

Wytyczne nie wskazują jednoznacznie czy wśród pacjentów z ITP w II linii terapii w pierwszej kolejności preferowane jest leczenie chirurgiczne (SPL) czy farmakologiczne. Wytyczne zalecają jednak odczekanie z wykonaniem SPL przynajmniej 6 miesięcy z powodu możliwości wystąpienia samoistnej remisji ITP [5, 41]. W wytycznych praktyki klinicznej nie zdefiniowano szczegółowych przeciwwskazań do SPL.

Ponadto wytyczne wyróżniają także dodatkowy algorytm postępowania w nagłych stanach u chorych z ITP. W ramach leczenia ratunkowego stosuje się wysokie dawki GKS (metylprednizolon) w terapii skojarzonej z IVIG, transfuzję płytek krwi w dawce 2–3 razy większej niż standardowo (również w terapii skojarzonej z IVIG), a także: dożylnie immunoglobuliny anti-D, alkaloidy vinca (winkrystyna w monoterapii lub terapii skojarzonej), leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z terapią I linii lub koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa [29, 41, 69].

**Rysunek 3.**  
Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu ITP na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [5, 28, 41, 67, 68]



AZA – azatiopryna; CFF – cyklofosfamid; CSA – cyklosporyna A; ELT – eltrombopag; GKS – glikokortykosteroidy; MFM – mykofenolan mofetylu; ROM – romiplostym; RTX – rytuksymab (ang. *rituximab*); SPL – splenektomia; TPO-R – receptor dla trombopoetyny (ang. *thrombopoietin receptor*)

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Terapie stosowane w leczeniu ITP finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)”,
- wykazu otwartego (załącznik A do obwieszczenia refundacyjnego – wskazania zgodne z charakterystyką produktów leczniczych oraz wskazania pozarejestryjne),
- katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia refundacyjnego, wskazanie dla kodu ICD: D69.3),
- leczenia szpitalnego [70–72]

W programie lekowym B.97 stosuje się leczenie eltrombopagiem. Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z rozpoznaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których pomimo przeprowadzonej SPL występują objawy ITP, w tym liczba płytek mniejsza niż 30 000/ $\mu$ l oraz cechy skazy krwotocznej [71].

W ramach katalogu otwartego we wskazaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego w Polsce refundowane są GKS i azatiopryna. Do leków refundowanych zgodnie z wskazaniami pozarejestryjnymi (nieujętymi w charakterystyce produktu leczniczego) w należą natomiast danazol, cyklosporyna A oraz cyklofosfamid (Tabela 10) [71].

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ITP (ICD-10: D69.3) refundowana jest winkrystyna (Tabela 11) [71].

W Polsce ze środków publicznych finansowany jest również zabieg usunięcia śledziony. W systemie JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) zabieg ten przypisany jest do kodu G42. Wartość punktowa wraz z hospitalizacją wynosi 5678 pkt., natomiast wartość punktowa wraz z hospitalizacją planowaną – 5224 pkt. Liczba dni pobytu finansowana grupą to 26 dni [72, 73].

W ramach leczenia szpitalnego w Polsce ze środków publicznych finansuje się przetaczanie immunoglobulin. Wartość punktowa świadczenia wynosi 194,69 pkt. [70].

Brak jest jednoznacznych danych o refundacji RTX, jednak informacje przedstawione w rekomendacjach AOTMiT dla eltrombopagu i romiplostymu o stosowaniu takiej terapii wskazują, że RTX, nie znajdował się wprawdzie w koszyku świadczeń gwarantowanych we wskazaniu ITP, ale pomimo tego, był on finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Najnowsza, pozytywna opinia Prezesa AOTMiT wydana we wrześniu 2018 roku wskazuje, że RTX będzie finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, „po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy

wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych” [74].

Tabela 10.

Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu ITP [71, 75]

Substancja czynna	Produkty lecznicze	Wskazania zgodne z ChPL	Wskazania pozarejestrycyjne	Kat. dost.	OD
<b>Leki immunosupresyjne</b>					
<b>Azatiopryna</b>	• Azathioprine VIS	• przewlekła oporna plamica małopłytkowa (ITP)	ND	Rp	R
	• Imuran	• przewlekła samoistna plamica małopłytkowa (ITP) oporna na leczenie	ND	Rp	R
<b>Cyklosporyna A</b>	• Cycloclad	• brak wskazania w ITP	• małopłytkowość oporna na leczenie	Rp	R
	• Equoral	• brak wskazania w ITP	• małopłytkowość oporna na leczenie	Rp	R
	• Sandimmun Neoral	• brak wskazania w ITP	• małopłytkowość oporna na leczenie	Rp	R
<b>Cyklofosfamid</b>	• Endoxan	• brak wskazania w ITP	• małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami	Rp	R
<b>Inne leki</b>					
<b>Danazol</b>	• Danazolium Polfarmex	• brak wskazania w ITP	• małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie	Rp	R
<b>GKS</b>					
<b>Deksametazon</b>	• Dexamethasone KRKA • Pabi-Dexamethason	• idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych. • choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami	ND	Rp	R
<b>Prednizon / Prednizolon</b>	• Encorton, Encortolon • Predasol	• idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych • ostra plamica małopłytkowa	ND	Rp	R
<b>Metyloprednizon</b>	• Medrol, Metypred	• samoistna plamica małopłytkowa u dorosłych	ND	Rp	R

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza;

Tabela 11.

Leki ujęte w wykazie katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu ITP (ICD-10: D69.3) [71, 75, 76]

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ITP	Kat. dost.	OD
<b>Inne leki</b>			
<b>Winkrystyna</b>	Vincristine Teva <sup>a</sup> (roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml)	Rp	B
	Vincristin-Richter (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg)	Rp	B

B – bezpłatny; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza

a) Wskazanie rejestrycyjne obejmuje ITP. „Pacjenci z ITP odporną na SPL i krótkoterminowe leczenie adrenokortykosteroidami mogą wykazywać odpowiedź na winkrystynę, jednakże ten produkt leczniczy nie jest zalecany jako terapia podstawowa w tej chorobie” [76].

## 4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania agonistów TPO-R (ELT i ROM). W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC oraz HAS). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 12) oraz w Aneksie (Aneks B).

### Eltrombopag

AOTMiT wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania ELT we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna w ramach:

- programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, u pacjentów u których wykonano SPL, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową,
- ratunkowego dostępu do technologii lekowej, u pacjentów po SPL lub u których jest ona niemożliwa do wykonania [77, 78].

Agencje NICE, SMC oraz PBAC pozytywnie odniosły się do finansowania ELT w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie oraz u pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL (SMC, PBAC) lub u pacjentów którzy nie przebyli zabiegu SPL niezależnie od przyczyny (NICE). W dokumentach nie przedstawiono listy przeciwwskazań do SPL, pozostawiając to wedle decyzji lekarzy. Rekomendacje NICE oraz SMC ograniczone są do pacjentów z ciężką postacią ITP i/lub wysokim ryzykiem krwawienia [68, 79]. Pozytywna rekomendacja PBAC dotyczy leczenia inicjującego (u pacjentów wcześniej nieleczonych ELT) oraz kontynuacji lub ponownego leczenia inicjującego w przypadku przerwania terapii u pacjentów, którzy uzyskali i utrzymują odpowiedź na leczenie ELT. Rekomendacja PBAC odnosi się do pacjentów po SPL oraz do pacjentów bez SPL, którzy wykazują oporność lub nietolerancję na inne leczenie [80, 81]. Francuska agencja HAS pozytywnie odniosła się do finansowania ELT w leczeniu pacjentów z ITP, którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie oraz u pacjentów, którzy nie przebyli SPL, zarówno u tych którzy posiadają przeciwwskazania do zabiegu, jak i u tych którzy nie posiadają takich przeciwwskazań. [82–84].

Agencja CADTH wydała negatywną rekomendację dla ELT we wskazaniu przewlekła ITP. Kanadyjska agencja swoją opinię uzasadniła faktem, że w 3 podwójnie zaślepionych RCT dotyczących pacjentów z ITP I-rzędowym punktem końcowym była odpowiedź płytkowa, co zdaniem komisji jest mniej istotne klinicznie niż zdarzenia związane z krwawieniem. Ponadto brak jest badań RCT bezpośrednio porównujących ELT z pojedynczym komparatorem. Agencja zgłosiła także zastrzeżenia do analizy efektywności kosztowej [85].

## Romiplostym

AOTMiT rekomenduje stosowanie ROM we wskazaniach:

- leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano SPL i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.
- pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD-10: D69.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, u pacjentów po SPL lub u których jest ona niemożliwa do wykonania [86, 87].

Agencje NICE, SMC oraz PBAC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ROM w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie oraz u pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL (SMC, PBAC) lub u pacjentów którzy nie przebyli zabiegu SPL niezależnie od przyczyny (NICE). Rekomendacje NICE oraz SMC ograniczone są do pacjentów z ciężką postacią ITP i/lub wysokim ryzykiem krwawienia [67, 88]. Pozytywna rekomendacja PBAC dotyczy leczenia inicjującego (u pacjentów wcześniej nie leczonych ROM) oraz kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy uzyskali i utrzymują odpowiedź na leczenie ELT lub ROM. Rekomendacja PBAC odnosi się do pacjentów po SPL oraz do pacjentów bez SPL, którzy wykazują oporność lub nietolerancję na inne leczenie [81]. Francuska agencja HAS pozytywnie odniosła się do finansowania ROM w leczeniu pacjentów z ITP, którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie oraz u pacjentów, którzy nie przebyli SPL, zarówno u tych którzy posiadają przeciwwskazania do zabiegu, jak i u tych którzy nie posiadają przeciwwskazań [83, 89, 90].

Agencja CADTH wydała negatywną rekomendację odnośnie stosowania ROM w leczeniu ITP. Stanowisko uzasadniono brakiem efektywności kosztowej oraz niepewnym profilem bezpieczeństwa [91].

## Eltrombopag i romiplostym

Ponadto PBAC oceniała także zasadność finansowania:

- kontynuacji leczenia ROM lub ELT u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 24 tygodni (leczenie inicjujące),
- zmiany schematu leczenia pomiędzy ELT i ROM w ciągu pierwszych 24 tygodni (leczenie inicjujące) u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w trakcie terapii ELT lub ROM,
- zmiany schematu leczenia pomiędzy ELT i ROM w okresie powyżej pierwszych 24 tygodni u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w trakcie terapii ELT lub ROM [80, 92].

Według opinii PBAC, u pacjentów leczonych ELT lub ROM (możliwa zmiana schematu leczenia), u których satysfakcjonująca odpowiedź nie nastąpiła w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia inicjującego dalsza terapia ELT lub ROM nie jest wskazana [80, 92].

PBAC rekomenduje zmianę schematu leczenia pomiędzy ELT i ROM w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia inicjującego. Zmiana schematu leczenia pozwoli lekarzom oraz pacjentom na określenie najbardziej odpowiedniego leczenia dla każdego pacjenta. [80, 92].

PBAC negatywnie odniosła się natomiast do późniejszej propozycji zmiany schematu leczenia pomiędzy ROM i ELT w okresie powyżej pierwszych 24 tygodni u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. W ramach uzasadnienia PBAC podała, że powody które miałyby prowadzić do zmiany terapii (inne niż jej niepowodzenie) są niejasne, natomiast efektywność kosztowa nieznana [80, 92].

**Tabela 12.**

**Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z ITP**

Substancja czynna	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	
<b>Eltrombopag</b>	PR <sup>W</sup> [77], PR [78]	PR <sup>W</sup> [68]	PR [79]	NR [85]	PR [80] <sup>a</sup>	NR [80, 92] <sup>b</sup>	PR [82–84]
<b>Romiplostim</b>	PR [86, 87]	PR <sup>W</sup> [67]	PR [88]	NR [91]	PR [81] <sup>a</sup>	NR [81] <sup>b</sup>	PR [83, 89, 90]

NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy;

a) Rekomendacja pozytywna: leczenie inicjujące ELT, ROM lub kontynuacja terapii; zmiana schematu leczenia pomiędzy ELT i ROM w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.

b) Rekomendacja negatywna: terapia ELT, ROM u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia inicjującego; zmiana schematu leczenia pomiędzy ELT i ROM w okresie powyżej 24 tygodni leczenia u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

### Leczenie stosowane w terapii ITP – opublikowane badania obejmujące Polskę oraz Europę

Zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu ITP w Polsce oraz Europie:

- Zawilska 2009 [24]:
  - retrospektywne, polskie badanie ankietowe PLATE (2007–2008), oceniające zachorowalność, stopień zaawansowania oraz sposoby leczenia ITP,
  - do badania włączono 3228 pacjentów z 42 polskich ośrodków,
  - spośród pacjentów zarejestrowanych w ośrodkach 41% nie było leczonych, 32% otrzymywało GKS, u 11% stwierdzono oporność na GKS,
  - leczenie II linii zastosowano u 851 pacjentów, a do najczęściej stosowanych terapii należały danazol (38%), azatiopryna (26%) i IVIG (20%),
  - zabieg SPL przeszło 23% pacjentów opornych na GKS.
- Rodeghiero 2010 [30]:
  - retrospektywna analiza kart pacjentów z przewlekłą ITP,
  - do badania włączono 610 pacjentów z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii,
  - do najczęściej stosowanych terapii należały GKS (41%), IVIG (11%) oraz leki immunosupresyjne (9%).

W ramach badania Rodeghiero 2010 przeprowadzono także ankiety (panel Delphi) wśród 35 lekarzy hematologów oraz internistów, z których 34 brało udział w pierwszej części badania opisanej powyżej. Ankieta dotyczyła schematów leczenia, opinii na temat opcji terapeutycznych, ich skuteczności, bezpieczeństwa, preferencji przy wyborze terapii oraz wpływu terapii na jakość życia pacjentów. Uzyskano następujące wyniki:

- 45% ankietowanych lekarzy wskazało, że głównym celem leczenia ITP jest osiągnięcie liczby płytek krwi większej lub równej 30 tys./mm<sup>3</sup>, redukcja ryzyka krwotoków oraz zapobieganie krwawieniom.
- Według 91% lekarzy w przypadku pacjentów przed zabiegiem SPL **I linię** terapii powinny stanowić kortykosteroidy, natomiast **II linię** – SPL (71% opinii), IVIg (66%), leki immunosupresyjne (33%) lub rytuksymab (28%). Jako **III linię** terapii najczęściej wskazywano rytuksymab (60%), leki immunosupresyjne (57%), SPL (46%), IVIg (34%) oraz kortykosteroidy (28%).
- Jednocześnie lekarze zadeklarowali, że rozważyliby zmianę wybranej opcji leczenia, gdyby pacjent wykazał niechęć do SPL (74% opinii) lub w przypadku obecności schorzeń współistniejących (66%), takie jak zaburzenia pracy nerek i cukrzyca. Deklarowano, że wśród chorych z zaburzeniami pracy nerek unikano by leczenia cyklofosfamidem, dapsonem, IVIG, a u pacjentów z cukrzycą starano by się nie stosować GKS, danazolu i winkrystyny.

**Tabela 13.**  
**Schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu ITP u pacjentów bez przebytej SPL [24–26, 30, 46]**

Stosowane leczenie	Polska	Europa
	Zawilska 2009 <sup>a</sup>	Rodeghiero 2010 <sup>b</sup>
<b>GKS</b>	ND	41% <sup>c</sup>
<b>IVIG</b>	20%	11%
<b>IV anty-D</b>	2%*	x
<b>RTX</b>	3%	3%
<b>Danazol</b>	38%	4%
<b>Leki immunosupresyjne (ogółem)</b>	x	9% <sup>d</sup>
<b>AZA</b>	26%	x
<b>MFM</b>	<1%	x
<b>Winkrystyna</b>	11%	x
<b>Kwas traneksamowy</b>	x	3%
<b>Transfuzja płytek krwi</b>	x	2%
<b>Inne</b>	x	29% <sup>e</sup>

\* Wyłącznie w ramach prób klinicznych.

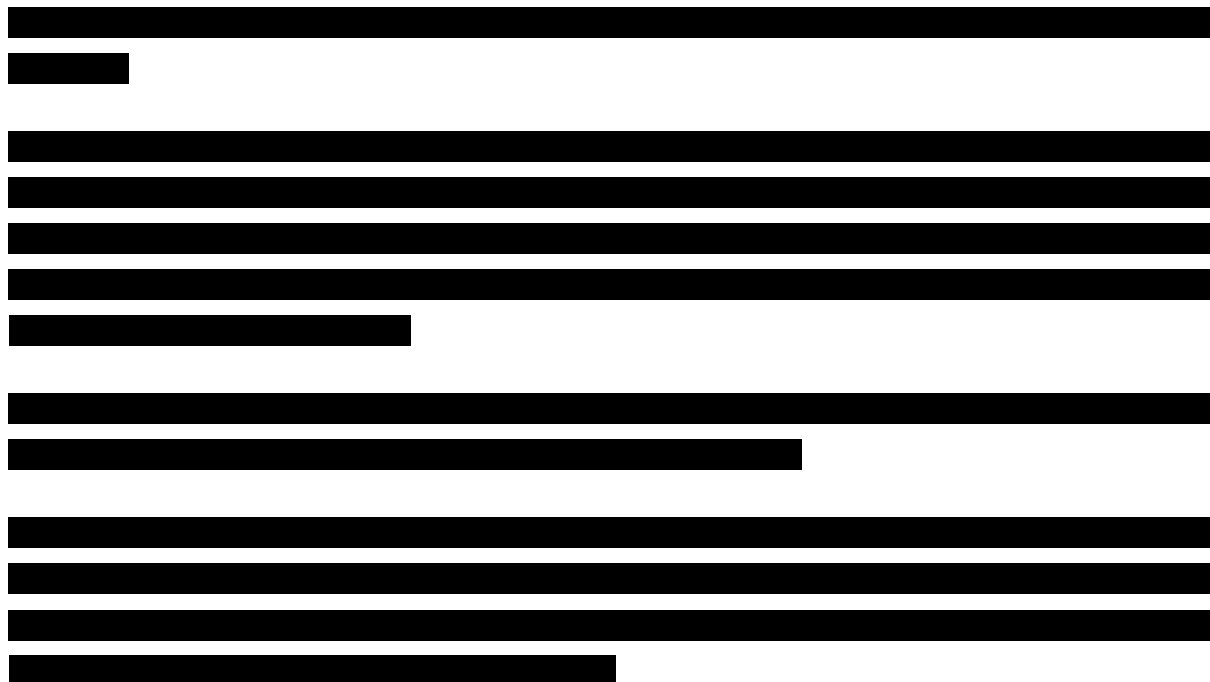
a) Przedstawione wyniki dotyczą zarówno pacjentów z przebytą SPL (16%), jak i bez przebytej SPL (84%). Dane dla chorych będących po niepowodzeniu GKS – leczenie drugoliniowe.

b) Do analizy włączono 610 pacjentów. Zaprezentowane wyniki dotyczące leczenia farmakologicznego (w przeciwieństwie do SPL oraz transfuzji płytek krwi) podawano jednak w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów przyjmujących jedną lub więcej terapii ITP (1115 pacjentów). Przedstawione wyniki dotyczą zarówno pacjentów z przebytą SPL, jak i bez przebytej SPL. Nie podano wyjściowego odsetka pacjentów bez SPL.

c) W tym głównie: prednizon, prednizolon.

d) W tym głównie: AZA, CFF, MFM.

e) Dotyczy głównie produktów stosowanych w leczeniu ITP (21%), pozostały odsetek (9%) dotyczył produktów stosowanych w leczeniu skutków ubocznych terapii ITP (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, penicylina).







## 6. Wstępna analiza kliniczna

Pacjentom z przewlekłą ITP z zachowaną śledzioną po niepowodzeniu GKS, ale z obecnością przeciwwskazań do SPL w ramach terapii farmakologicznej zaleca się eltrombopag (ELT) lub romiplostym (ROM), a w przypadku braku możliwości ich zastosowania można rozważyć RTX lub inne leki immunosupresyjne. Na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego Zhang 2018 potwierdzono, że dla ELT oraz ROM istnieją wysokiej jakości dowody naukowe obejmujące badania z randomizacją [94]. Nie odnaleziono natomiast opracowań wtórnych potwierdzających obecność badań z randomizacją dla RTX oraz pozostałych leków immunosupresyjnych. Wobec powyższego celem wstępnej analizy klinicznej była identyfikacja badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w terapii ITP u pacjentów, którzy nie przebyli SPL oraz u których odpowiedź na typowe leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina) jest niedostateczna. Analizą objęto leki immunosupresyjne wskazywane przez wytyczne jako możliwe do zastosowania w leczeniu ITP:

- azatiopryna,
- cyklofosfamid,
- cyklosporyna A,
- mykofenolan mofetylu,
- rytuksymab.

### 6.1. Wyszukiwanie badań klinicznych

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 15).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka [REDACTED].

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie C.1.

**Tabela 15.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań do wstępnej analizy klinicznej**

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zachowaną śledzioną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pierwotną małopłytkowością immunologiczną bez zachowanej śledziony</li> <li>• Wtórna ITP</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rytuksymab,</li> <li>• azatiopryna,</li> <li>• cyklofosfamid,</li> <li>• cyklosporyna A,</li> <li>• mykofenolan mofetylu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez ograniczeń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie, krwawienia, zgony</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym również ciężkie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne z randomizacją</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania bez randomizacji</li> <li>• Badania obserwacyjne</li> <li>• Opracowania wtórne</li> </ul>

### 6.1.1. Przeszukanie elektroniczne baz informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji spełniających kryteria włączenia przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w czerwcu 2018 roku. W przeszukaniu aktualizacyjnym przeprowadzonym 6 września 2018 roku oraz 5 grudnia 2018 roku nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie C.1.

### 6.1.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku

niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analytyka

■ Stopień zgodności pomiędzy analytkami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

## 6.2. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

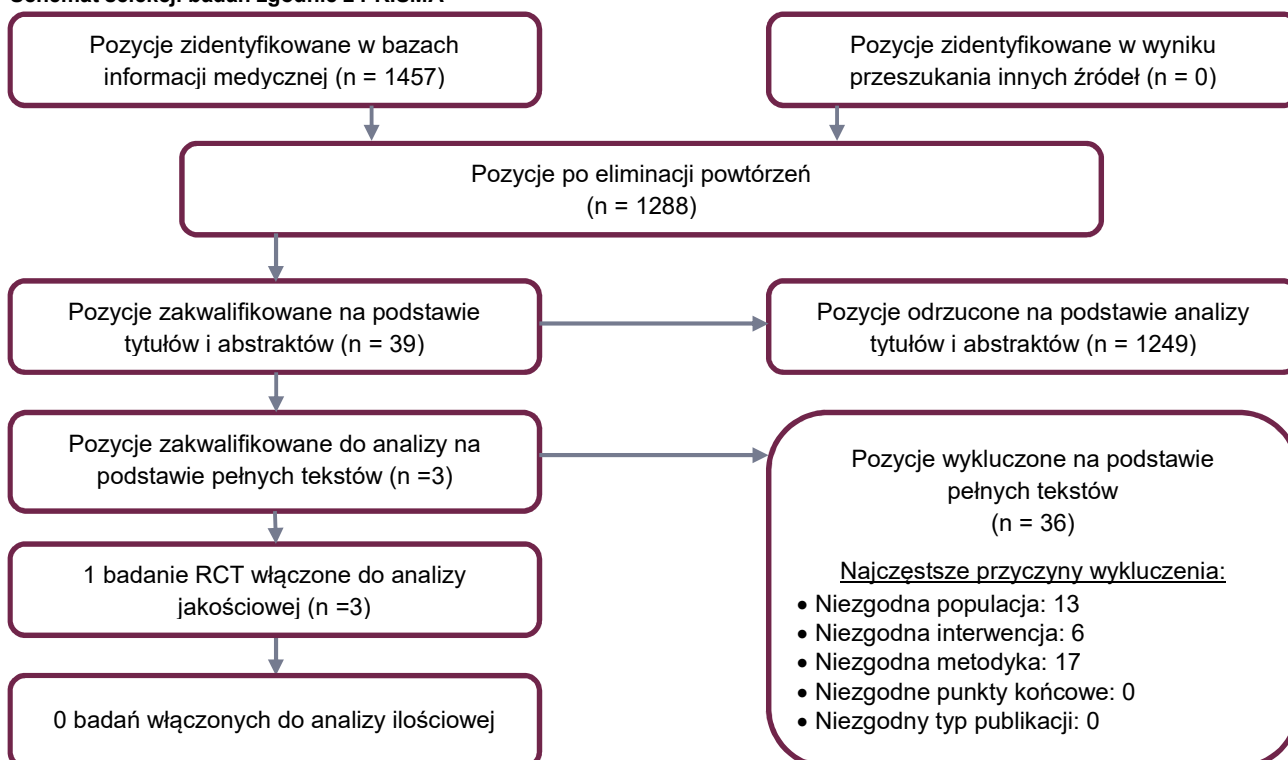
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1457 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1288 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 38 pozycji bibliograficznych (Rysunek 4). Do wstępnej analizy klinicznej włączono 1 badanie randomizowane (RITP) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RTX w populacji pacjentów z ITP bez przebytej SPL (Tabela 16). Nie odnaleziono badań randomizowanych dla azatiopryny, cyklofosfamidu, cyklosporyny A i mykofenolanu mofetylu. Badania wykluczone z analizy przedstawiono w Aneksie C.2.

**Tabela 16.**  
Publikacje z przeszukania dla leków immunosupresyjnych z ograniczeniem do RCT włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie RITP dla porównania RTX vs PLC</b>			
1.	Ghanima 2015	Publikacja pełnotekstowa	[96]
2.	Ghanima 2013	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[97]
3.	Tjønnfjord 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[98]

PLC – placebo; RTX – rytuksymab;

**Rysunek 4.**  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



## 6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

### 6.3.1. Charakterystyka badania RITP

Celem badania RITP była ocena długoterminowej efektywności oraz bezpieczeństwa RTX jako terapii oszczędzającej śledzionę w porównaniu z PLC u dorosłych pacjentów z ITP bez przebytej SPL nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami.

Badanie stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację w układzie 1:1. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z ITP bez przebytej SPL (z zachowaną śledzioną) nieodpowiadający na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami. Istotnym kryterium wykluczenia było uprzednie stosowanie jakiegokolwiek II linii terapii ITP.

Do badania włączono 109 pacjentów, w tym 55 pacjentów do grupy badanej leczonej RTX oraz 54 pacjentów do grupy kontrolnej otrzymującej PLC. Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów po randomizacji do danej grupy.

Pacjenci uczestniczący w badaniu mieli od 27 do 61 lat (mediana wieku wynosiła 46 lat w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej), z przewagą kobiet (73% w grupie RTX i 72% w grupie PLC). Liczba płytek krwi na początku badania, jak również odsetek występujących krwawień były nieznacznie większe dla grupy kontrolnej (mediana liczby PLT  $16 \times 10^9$  płytek/L w grupie RTX vs  $21 \times 10^9$  płytek/L w grupie PLC, odsetek krwawień ogółem w grupie RTX: 50% vs w grupie PLC: 60%). Leczonych kortykosteroidami było 58% pacjentów w grupie RTX oraz 44% w grupie PLC. Porównywalny odsetek pacjentów w grupie RTX oraz PLC miał stwierdzoną przewlekłą ITP (44% vs 48%). Szczegółowy opis populacji badania RITP przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było niepowodzenie terapii lub przebyte SPL. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu RITP oceniono jako niskie we wszystkich obszarach.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania RITP przedstawiono w Aneksie (Aneks D).

**Tabela 17.**  
Charakterystyka populacji badania RTIP

Cecha populacji	RTX	PLC
Liczba pacjentów	55	54
Pacjenci bez przebytej SPL	100%	100%
Wiek w latach, mediana (IQR)	46 (27–61)	46 (28–60)
Odsetek kobiet [%]	73%	72%
Liczba płytek krwi, $\times 10^9$ płytek/L, mediana (IQR)	16 (6–27)	21 (9–29)

Cecha populacji		RTX	PLC
Wskaźnik krwawień, mediana		2	4
Odsetek krwawień [%]	Wybroczyny	11%	13%
	Łagodna utrata krwi	35%	43%
	Całkowita utrata krwi	4%	4%
Wcześniejsze terapie, liczba pacjentów leczonych kortykosteroidami [%]		58%	44%
Czas trwania ITP w tygodniach, mediana (IQR)		37 (8–288)	50 (14–211)
Fazy ITP, liczba pacjentów [%]	Nowo rozpoznana (0–3 mies. od diagnozy)	33%	22%
	Przetwała (3–12. mies. od diagnozy)	24%	30%
	Przewlekła (>12 mies. od diagnozy)	44%	48%

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*);

### 6.3.2. Wyniki badania RITP

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego niepowodzenie terapii lub SPL (Tabela 18).

W badaniu RITP nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między RTX oraz PLC odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Wyjątkiem jest utrata ogólnej odpowiedzi (68% vs 78%), w przypadku której autorzy publikacji wykazali istotną różnicę na korzyść RTX ( $p = 0,01$ ), natomiast obliczenia własne, zaprezentowane poniżej (Tabela 19) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic.

Mediana czasu do nawrotu choroby wśród chorych leczonych RTX w porównaniu z PLC była znamienne dłuższa w populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ogólną, natomiast nie wykazano istotnej statystycznie przewagi RTX nad PLC odnośnie do czasu do nawrotu wśród osób, które uzyskały odpowiedź całkowitą (Tabela 20). W przedłużeniu badania różnica pomiędzy badaniami odnośnie do czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie była istotna statystycznie (Tabela 20).

**Tabela 18.**  
Niepowodzenie terapii lub przebycie SPL dla porównania RTX vs PLC w terapii ITP bez SPL

Punkt końcowy	RTX		PLC		RTX vs PLC	
	N	Odsetek pacjentów	N	Odsetek pacjentów	HR [95%CI]	p
Niepowodzenie terapii lub przebycie SPL	55	46%	54	52%	0,89 [0,55; 1,45]	0,65

Okres obserwacji 78 tyg.

**Tabela 19.**  
Odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii dla porównania RTX vs PLC w terapii ITP bez SPL

Punkt końcowy	RTX	PLC	RTX vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Ogółem	32/55 (58%)	37/54 (68%)	0,85 [0,64; 1,13]	-0,10 [-0,28; 0,08]	0,65

Punkt końcowy	RTX	PLC	RTX vs PLC			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p	
Niepowodzenie leczenia	Przebyte SPL	8/55 (15%)	14/54 (26%)	0,56 [0,26; 1,23]	-0,11 [-0,26; 0,04]	0,12
	Przebyte SPL*	13/bd	22/bd	ND	ND	0,11
Odpowiedź ogólna (overall)	Ogółem	40/55 (73%)	36/54 (67%)	1,09 [0,85; 1,40]	0,06 [-0,11; 0,23]	0,15
	Utrata ogólnej odpowiedzi	27/55 (68%)	28/54 (78%)	0,95 [0,65; 1,37]	-0,03 [-0,22; 0,16]	<b>0,01<sup>a</sup></b>
Całkowita odpowiedź	Ogółem	28/55 (51%)	21/54 (39%)	1,31 [0,86; 2,00]	0,12 [-0,07; 0,31]	0,12
	Utrata całkowitej odpowiedzi	14/55 (50%)	13/54 (62%)	1,06 [0,55; 2,04]	0,01 [-0,15; 0,18]	0,19
Zgon	0/55 (0%)	1/54 (2%)	0,33 [0,01; 7,86]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	
Zgon*	5/bd	6/bd	ND	ND	bd	
Krwawienia	21/55 (38%)	27/54 (50%)	0,76 [0,50; 1,17]	-0,12 [-0,30; 0,07]	0,08	
Infekcje	22/55 (40%)	13/54 (24%)	1,66 [0,94; 2,95]	0,16 [-0,01; 0,33]	0,09	
Zakrzepica żył	2/55 (4%)	0/54 (0%)	4,91 [0,24; 99,97]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	

Okres obserwacji 78 tyg.

\* Przedłużenie badania, mediana okresu obserwacji 72 mies.

a) Wartość p z publikacji wskazuje na istotną statystycznie przewagę RTX, nie potwierdza tego jednak Wynik RR i RD.

Tabela 20.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz czasu do nawrotu choroby dla porównania RTX vs PLC w terapii ITP bez SPL

Populacja	Mediana [IQR]		p
	RTX	PLC	
<b>Czas do nawrotu choroby; okres obserwacji 78 tyg.</b>			
Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź ogólną	36 tyg. [13; nie osiągnięto]	7 tyg. [5; 69]	<b>0,014</b>
Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą	76 tyg. [31; nie osiągnięto]	49 tyg. [20; 95]	0,19
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie; przedłużenie badania, mediana okresu obserwacji 72 mies.</b>			
Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź ogólną	8,2 mies. [5,2; 16,7]	1,8 mies. [1,3; 3,7]	0,09
Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą	17 mies. [8; 34]	11 mies. [4,5; nie osiągnięto]	0,09

Mediana [IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)]

## 6.4. Podsumowanie

Nie odnaleziono badań randomizowanych dla azatiopryny, cyklofosfamidu, cyklosporyny A oraz mykofenolanu mofetylu. Z kolei jedno odnalezione badanie randomizowane dla rytuksymabu przeprowadzone w populacji pacjentów z zachowaną śledzioną nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy tą terapią i placebo odnośnie do większości ocenianych parametrów, w tym do pierwszorzędnego punktu końcowego.

## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 7.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazujący niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego<sup>1</sup> [50], gdyż obejmuje chorych z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia ITP, którzy mają przeciwwskazania do zabiegu usunięcia śledziony. Są to pacjenci pozostający aktualnie bez dostępu do terapii agonistami TPO-R – jedynej opcji o potwierdzonej skuteczności. Pacjenci będący już po zabiegu splenektomii mają refundowaną terapię ELT w ramach programu lekowego B.97. U pacjentów z ITP mogą występować różne przeciwwskazania do SPL, np. zaawansowany wiek czy zaburzenia odporności [7], jednak wytyczne praktyki klinicznej nie definiują szczegółowej listy przeciwwskazań do zabiegu. [REDACTED]

### 7.2. Interwencja

Eltrombopag (Revolade®) stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę) [50].

### 7.3. Komparatory

Komparatorami względem eltrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą ITP z zachowaną śledzioną będą:

- aktywna terapia stosowana w przedmiotowym wskazaniu:
  - romiplostym (Nplate®), stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 1 µg/kg mc na tydzień, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 10 µg/kg mc na tydzień) [99],
- terapie odpowiadające standardowej praktyce klinicznej w Polsce:
  - najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*).

<sup>1</sup> 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).



Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorami względem ocenianej interwencji powinien być aktualny sposób postępowania, który w praktyce medycznej z dużym prawdopodobieństwem zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [100].

Wytyczne praktyki klinicznej ITP wskazują, że w postępowaniu terapeutycznym II linii – po niepowodzeniu standardowego leczenia I rzutu (GKS lub IVIG w przypadku przeciwwskazań do GKS) możliwymi opcjami terapeutycznymi są leczenie farmakologiczne lub leczenie chirurgiczne (zabieg usunięcia śledziony), aczkolwiek w analizowanej populacji docelowej obejmującej pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL, zabieg ten nie stanowi opcji terapeutycznej. Pozostaje zatem wyłącznie leczenie farmakologiczne.

Wśród terapii farmakologicznych najczęściej zaleca się stosowanie **agonistów receptora dla trombopoetyny (ELT, ROM)** podkreślając, że leki te mają udokumentowaną skuteczność kliniczną w kontrolowanych badaniach klinicznych. Innymi terapiami wymienianymi przez wytyczne są leki immunosupresyjne, w tym rytuksymab oraz mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna i cyklosporyna A, aczkolwiek żadna z tych opcji nie posiada udowodnionej skuteczności w ramach badań z randomizacją, co jest szczególnie ważne w jednostce chorobowej, cechującej się stosunkowo dużym odsetkiem samoistnych wyleczeń [44, 45]. W związku z powyższym w polskich wytycznych podkreślono, że leki immunosupresyjne mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności innych form terapii ITP.

Z uwagi na brak refundacji agonistów TPO-R w Polsce w praktyce stosuje się bardzo różne terapie, w tym między innymi leki immunosupresyjne (RTX, AZA, MFM), immunoglobuliny, danazol, azatioprynę jak i winkrystynę – każdy z tych leków wiąże się z różnego rodzaju ograniczeniami (brak rejestracji, toksyczność, przeciwwskazania), a dodatkowo żaden z nich nie ma potwierdzonej skuteczności w ramach kontrolowanych badań z randomizacją, co wykazano m. in. w niniejszym opracowaniu (Rozdz. 6.4).

Stosowanie innych ww. opcji terapeutycznych w praktyce klinicznej stanowi jedynie rozwiązanie tymczasowe i w świetle zebranych informacji należy traktować je jako **najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, Best Supportive Care)**, z którą należy porównać ELT.

Podejście takie jest zgodne z najnowszym stanowiskiem AOTMiT odnośnie standardu postępowania w ITP. W wydanej przez Prezesa AOTMiT pozytywnej opinii dla RTX stwierdzono, że lek ten finansowany będzie w terapii ITP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, dla pacjentów, u których wyczerpano inne dostępne opcje terapeutyczne, czyli w tym m.in. TPO-R [74].

Jedyną opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów należących do populacji docelowej są agoniści R-TPO, czyli ELT i ROM. Z uwagi na brak refundacji żaden z tych preparatów nie jest w Polsce stosowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL. Wytyczne oceny technologii medycznych wskazują, że w pewnych sytuacjach przy wyborze komparatorów należy

uwzględnić dodatkowe aspekty, w tym m. in. najwyższą skuteczność. Wobec powyższego w ramach analiz oceny technologii medycznej przeprowadzone zostanie porównanie ELT z ROM, jedyną alternatywą terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności.

Podsumowując, komparatorami dla ELT w ramach analiz HTA w populacji pacjentów nieskutecznie leczonych farmakologicznie z przewlekłą ITP z zachowaną śledzioną i przeciwwskazaniami do jej usunięcia będą: ROM oraz BSC (najlepsza terapia podtrzymująca stanowiąca aktualną praktykę kliniczną w Polsce).

#### **7.4. Punkty końcowe**

- Skuteczność kliniczna:
  - odpowiedź na leczenie,
  - krwawienia,
  - zgony,
  - jakość życia;
- Bezpieczeństwo terapii:
  - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie,
  - zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia,
  - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### **7.5. Metodyka badań**

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia (RCT),
- nierandomizowane badania kliniczne (nRCT),
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 8.1. Eltrombopag

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Środki przeciwkrwotoczne (kod ATC: B02BX 05) [50].

#### Mechanizm działania

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 szpiku kostnym [50].

#### Postać farmaceutyczna

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade) występuje w następującej postaci farmaceutycznej:

- Revolade 12,5 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 12,5 mg eltrombopagu. Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane (o średnicy około 7,9 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „GS MZ1” i „12,5” po jednej stronie;
- Revolade 25 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu. Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane (o średnicy około 10,3 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „GS NX3” i „25” po jednej stronie;
- Revolade 50 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu. Okrągłe, obustronnie wypukłe, brązowe tabletki powlekane (o średnicy około 10,3 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „GS UFU” i „50” po jednej stronie;
- Revolade 75 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 75 mg eltrombopagu. Okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki powlekane (o średnicy około 10,3 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „GS FSS” i „75” po jednej stronie;
- Revolade 25 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
  - Każda saszetka zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu. Proszek czerwonawobrązowy do żółtego [50]

## **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) [50].

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 [50].

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 [50].

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi [50].

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 [50].

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 [50].

### *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 [50].

### *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 [50].

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 ChPL [50]. 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 [50].

Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem [50].

Po dostosowaniu dawki konieczne jest obserwowanie przez co najmniej 2 tygodnie wpływu tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki. Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę [50].

### *Przerwanie stosowania leku*

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia [50].

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano SPL, powinno to obejmować ocenę w odniesieniu do SPL. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości [50].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego [50].

### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki/zawiesinę doustną należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) [50].

## **Przeciwwskazania**

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade) przeciwwskazany jest w przypadku nadwrażliwości na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [50].

## **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  $\leq 35$  g/l lub wynik  $\geq 10$  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 zakrzepowo-zatorowych. 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  $\leq 35$  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 ściśle monitorowanie tych pacjentów [50].

### Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zarejestrowanymi do leczenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C [50].

### Ryzyko hepatotoksyczności

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 [50].

Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1–2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u 1 pacjenta w grupie placebo oraz u 1 pacjenta w grupie eltrombopagu stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby w stopniu 4. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, wartości ALT  $\geq 3$ -krotności górnej granicy normy (x GGN) zgłaszano odpowiednio u 4,7% i 0% pacjentów z grupy eltrombopagu i placebo [50].

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, aktywność AIAT lub AspAT  $\geq 3$  x GGN stwierdzono u 34% i 38% pacjentów odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo. U większości pacjentów otrzymujących eltrombopag w skojarzeniu z peginterferonem / rybawiryną występuje pośrednia hiperbilirubinemia. Ogółem w grupach eltrombopagu i placebo zaobserwowano, że stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło  $\geq 1,5$  x GGN u 76% i 50% odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo [50].

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AIAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. Eltrombopag hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić badanie jej frakcji. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność AIAT zwiększy się ( $\geq 3$  x GGN u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, lub z wynikiem  $\geq 3$  x wartość wyjściowa lub  $> 5$  x GGN, którykolwiek z nich jest niższy, w przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia) i:

- będzie się nadal zwiększać, lub
- będzie utrzymywać się  $\geq 4$  tygodni, lub
- będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
- będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby [50].

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby. U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i SAA należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu. Trzeba ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania tego leku [50].

#### Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C  
Należy monitorować pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub z wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD [50].

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności

wątroby było trzykrotnie większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin  $\leq 35$  g/l) w porównaniu z całą grupą. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby [50].

#### Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie oparte na interferonie (n = 1439), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Zaobserwowane powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe obejmowały zarówno zdarzenia żylnie, jak i tętnicze. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miało ciężkiego przebiegu i ustępowała do czasu zakończenia badania. Najczęstszym incydentem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u <1% pacjentów otrzymujących placebo). Nie zaobserwowano wyraźnego związku czasowego pomiędzy rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydentu zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub z wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów młodszych. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych [50].

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u sześciu spośród 143 (4%) dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag (wszystkie w obrębie układu żyły wrotnej) oraz u dwóch spośród 145 (1%) pacjentów z grupy placebo (jeden w obrębie układu żyły wrotnej i jeden zawał mięśnia sercowego). U pięciu spośród 6 pacjentów leczonych eltrombopagiem wystąpiły powikłania zakrzepowe przy liczbie płytek  $> 200\ 000/\mu\text{l}$ , w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki eltrombopagu. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne [50].



W badaniach klinicznych eltrombopagu stosowanego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe występowały zarówno u pacjentów ze zmniejszoną, jak i prawidłową liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym między innymi z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), w podeszłym wieku, z przedłużonym okresem immobilizacji, z nowotworami złośliwymi, stosujących środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, po operacjach lub urazach, z otyłością i palących tytoń. Jeżeli liczba płytek krwi przekracza poziom docelowy, należy uważnie kontrolować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki eltrombopagu lub odstawienie tego leku. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka [50].

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\geq 5$  w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, trzeba zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby [50].

#### Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

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. Zaleca się, aby w przypadku przerwania stosowania eltrombopagu rozpocząć leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Ponadto może być konieczne przerwanie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Przez 4 tygodnie po przerwaniu leczenia eltrombopagiem należy koniecznie co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi [50].

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, po odstawieniu peginterferonu, rybawiryny i eltrombopagu obserwowano większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym przypadków ciężkich i prowadzących do zgonu. Po przerwaniu leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia z przewodu pokarmowego [50].

#### Wytwarzanie retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

Eltrombopag może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retikuliny w szpiku kostnym. Do chwili obecnej nie ustalono znaczenia tego faktu, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora trombopoetyny [50].

Przed rozpoczęciem podawania eltrombopagu należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi. Po ustaleniu stałej dawki eltrombopagu należy co miesiąc wykonywać pełną morfologię krwi z oznaczaniem wszystkich typów białych krwinek. W przypadku stwierdzenia obecności komórek niedojrzałych lub dysplastycznych, należy zbadać rozmaz krwi obwodowej w poszukiwaniu nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych (np. łezkowate lub jądrzaste erytrocyty, niedojrzałe leukocyty) lub cytopenii. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub postępujące nieprawidłowości morfologiczne czy też cytopenia, należy przerwać leczenie eltrombopagiem i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie [50].

#### Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndrome, MDS)

Stymulatory receptora trombopoetyny są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory trombopoetyny występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W przypadku agonistów receptora trombopoetyny istnieje obawa, że mogą one pobudzać progresję istniejących nowotworów układu hematopoetycznego takich jak zespół mielodysplastyczny [50].

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora trombopoetyny u pacjentów z MDS, zaobserwowano przemijające zwiększenie liczby komórek blastycznych oraz przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) [50].

U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub SAA należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością, w szczególności trzeba wykluczyć MDS. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami, takimi jak zwiększenie liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej [50].

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w przypadku małopłytkowości związanej z innymi stanami, w tym małopłytkowości wywołanej stosowaniem chemioterapii i związanej z MDS. Poza badaniami klinicznymi eltrombopagu nie należy stosować w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS lub występującej z innej przyczyny niż zatwierdzone wskazanie [50].

#### Nieprawidłowości cytogenetyczne i progresja do MDS/AML u pacjentów z SAA

Wiadomo, że u pacjentów z SAA występują nieprawidłowości cytogenetyczne. Nie wiadomo, czy eltrombopag zwiększa ryzyko wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych u pacjentów z SAA. W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu SAA wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 19% pacjentów [8/43 (z których 5 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesięcy [50].

W badaniach klinicznych z eltrombopagiem w leczeniu SAA u 4% pacjentów (5/133) rozpoznano MDS. Mediana czasu do rozpoznania wyniosła 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem.

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 [50].

#### Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy. W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie interferonem (n = 1439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów WZW C, którzy otrzymywali interferon, rybawirynę i eltrombopag, obserwowano krwotoki siatkówkowe, głównie w stopniu nasilenia 1 lub 2 (u 2% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 2% pacjentów w grupie placebo). Krwotoki te występowały na powierzchni siatkówki (przedsiatkówkowe), pod siatkówką (podsiatkówkowe) lub w obrębie tkanek siatkówki. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów [50].

#### Wydłużenie odstępu QT/QTc

Badanie, w którym oceniano odstęp QTc u zdrowych ochotników otrzymujących eltrombopag w dawce 150 mg na dobę, nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane [50].

#### Utrata odpowiedzi na eltrombopag

W przypadku utraty odpowiedzi lub niepowodzenia w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej na leczenie eltrombopagiem w zakresie zalecanych dawek, należy poszukiwać przyczyny takiego stanu, w tym zwiększenia ilości retykuliny w szpiku kostnym [50].

#### Populacja dzieci i młodzieży

Powyższe ostrzeżenia i środki ostrożności dla pierwotnej małopłytkowości immunologicznej dotyczą także populacji dzieci i młodzieży [50].

## Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade) przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade) [50]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<b>Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</b>	
zapalenie części nosowej gardła <sup>a</sup> , zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>	nieżyt nosa <sup>a</sup> , parestezje, zespół suchego oka, kaszel <sup>a</sup> , ból części ustnej gardła <sup>a</sup> , wodnisty wyciek z nosa <sup>a</sup> , nudności, biegunka <sup>b</sup> , owrzodzenie jamy ustnej, ból zębów <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>c</sup> , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>c</sup> , hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby, wysypka, łysienie, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, bóle pleców, krwotok miesięczkowy, gorączka <sup>a</sup>
<b>Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (leczenie w skojarzeniu z terapią przeciwwirusową zawierającą interferon i rybawiryne)</b>	
niedokrwistość, zmniejszenie łąknienia, bezsenność, bóle głowy, kaszel, nudności, biegunka, świąd, łysienie, bóle mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze, obrzęki obwodowe	zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie części nosowej gardła, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła, nowotwór złośliwy wątroby, limfopenia, niedokrwistość hemolityczna, hiperglikemia, nietypowa utrata masy ciała, depresja, niepokój, zaburzenia snu, stan splątania, pobudzenie, zawroty głowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa, śpiączka, zaburzenia pamięci, parestezje, zaćma, wysięk w siatkówce, zespół suchego oka, żółtaczkę oka, krwawienie do siatkówki, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, duszność, ból jamy ustnej i gardła, duszność wysiłkowa, produktywny kaszel, wymioty, wodobrzusze, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zaparcia, wzdęcia, bóle zębów, zapalenie jamy ustnej, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, żylaki odbytu, dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie błony śluzowej żołądka, żylaki przełyku, aftowe zapalenie jamy ustnej, krwawienie z żyłaków przełyku, hiperbilirubinemia, żółtaczkę, zakrzepica żyły wrotnej, niewydolność wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, wysypka, suchość skóry, wyprysk, swędząca wysypka, rumień, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, poty nocne, zmiany skórne, bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, drażliwość, dolegliwości bólowe, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, świąd w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych, obniżenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, podwyższenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji, podwyższenie poziomu glukozy we krwi, obniżenie poziomu albumin we krwi, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie
<b>Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu z SAA</b>	
bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, duszność, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, ból brzucha, biegunka, nudności, wzrost aktywności transaminaz, krwawe wylewy podskórne, bóle stawów, skurcze mięśni, ból w kończynie, uczucie zmęczenia, gorączka neutropeniczna, gorączka	neutropenia, zawał śledziony, nadmierne obciążenie żelazem, zmniejszony apetyt, hipoglikemia, zwiększony apetyt, lęk, depresja, omdlenie, suchość oczu, świąd oczu, zaćma, zażółcenie białek oczu, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, powstawanie pęcherzy na śluzówce jamy ustnej, ból w jamie ustnej, wymioty, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, zaparcie, wzdęcie brzucha, dysfagia, odbarwienie stolca, obrzęk języka, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, wzdęcia, wzrost stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), żółtaczkę, wybroczyny, wysypka, świąd, pokrzywka, zmiany skórne, wysypka plamkowa, ból pleców, bóle mięśni, ból kości, nieprawidłowa barwa moczu, osłabienie, obrzęki obwodowe, dreszcze, złe samopoczucie, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

SAA – ciężka postać niedokrwistości aplastycznej (ang. *severe aplastic anaemia*)

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

a) Dodatkowe zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat).

b) Bardzo często w populacji dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

c) Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej.

## Status rejestracyjny

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymał w dniu 11 marca 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 15 stycznia 2015 roku [50].

## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, produkt leczniczy Revolade (tabletki powlekane w dawce 25 mg i 50 mg) jest refundowany w ramach programu lekowego:

- B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)”, oraz
- B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)” [71].

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.  
Preparaty eltrombopagu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [101]

Preparat	Wytwórca
Revolade	Novartis Europharm Limited <sup>a</sup> , GlaxoSmithKline Trading Services Limited <sup>b</sup> , Glaxo Operations UK Ltd. (t/a Glaxo Wellcome Operations) <sup>c</sup> , Novartis Pharmaceuticals UK Limited <sup>c</sup> , Novartis Pharma GmbH <sup>c</sup> , Glaxo Wellcome S.A. <sup>c</sup>

a) Podmiot odpowiedzialny dla preparatu leczniczego Revolade tabletki powlekane w dawce 12,5 mg oraz proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 25 mg.

b) Podmiot odpowiedzialny dla preparatu leczniczego Revolade tabletki powlekane w dawce 25, 50 i 75 mg.

c) Wytwórca.

## 8.2. Romiplostym

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne (kod ATC: B02BX04) [99].

### Mechanizm działania

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwiałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny [99].

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną [99].

### Postać farmaceutyczna

Romiplostym (produkt leczniczy Nplate) występuje w następującej postaci farmaceutycznej:

- Nplate 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - Każda fiolka zawiera 125 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,25 ml roztworu zawiera 125 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 125 mcg romiplostymu. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego;
- Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego;
- Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - Każda fiolka zawiera 500 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 500 mcg romiplostymu. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego;
- Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą;
- Nplate 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - Każda fiolka zawiera 500 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 500 mcg romiplostymu. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą [99].

Romiplostym jest produkowany za pomocą technologii rekombinowanego DNA z komórek *Escherichia coli* (*E. coli*) [99].

## **Wskazania do stosowania**

Nplate jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) [99].

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne [99].

### *Dawka początkowa*

Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem dokładnej masy ciała pacjenta na początku leczenia [99].

### *Obliczenie dawki*

Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu [99].

### *Dostosowanie dawki*

Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, kiedy pacjent osiągnie liczbę płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$  utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 mcg/kg mc. [99].

Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości  $50 \times 10^9/l$ . W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi przy których zmniejsza się dawkę ( $200 \times 10^9/l$ ) lub przerywa leczenie ( $400 \times 10^9/l$ ) według oceny lekarza. Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn [99].

### *Przerwanie stosowania produktu leczniczego*

Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego

poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano SPL, powinno to obejmować ocenę w kontekście SPL. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości [99].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego [99].

### Sposób podawania

Do podania podskórnego. Po rekonstytucji / rozpuszczeniu proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnym. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji jej w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Jeśli obliczona indywidualna dawka jest mniejsza niż 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu z użyciem niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiołki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml [99].

Niedozwolone jest samodzielne stosowanie produktu Nplate przez dzieci i młodzież [99].

Pacjenci, u których stała liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$  utrzymuje się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki, mogą, pod kontrolą lekarza prowadzącego, samodzielnie podawać sobie roztwór do wstrzykiwań Nplate. Pacjenci zakwalifikowani do samodzielnego podawania produktu Nplate, powinni zostać przeszkoleni w zakresie tej techniki. Po pierwszych 4 tygodniach samodzielnego wstrzykiwania leku, sposób rekonstytucji i podawania produktu Nplate przez pacjenta powinien zostać jeszcze raz skontrolowany. Tylko pacjenci, którzy umieją właściwie rozpuszczać i wstrzykiwać samodzielnie Nplate będą mogli kontynuować ten sposób podawania [99].<sup>2</sup>

### **Przeciwwskazania**

Romiplostym (produkt leczniczy Nplate) przeciwwskazany jest w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E.coli* [99].

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania

---

<sup>2</sup> Dotyczy ty ko produktu leczniczego Nplate w postaci proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.



środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi [99].

#### Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek. W celu uzyskania informacji odnośnie obserwowanego zwiększenia ilości włókien retykulinowych w badaniach klinicznych z romiplostymem [99].

W razie zauważenia u pacjentów utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u pacjenta utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [99].

#### Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących

romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach pacjentów romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki [99].

### Błędy medyczne

U pacjentów otrzymujących Nplate zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki. U dzieci i młodzieży w niektórych przypadkach dokładne dawkowanie produktu jest uzależnione od dodatkowego etapu w procedurze rozcieńczenia roztworu po rozpuszczeniu, co może zwiększać ryzyko błędów medycznych [99].

Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U pacjentów otrzymujących Nplate należy kontrolować liczbę płytek krwi [99]

### Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS)

Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS). Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia [99]

W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML). W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u pacjentów otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku [99].

Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych [99].

### Utrata odpowiedzi na romiplostym

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym (powyżej) [99].

### Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u pacjentów może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od statusu wykonania SPL, jednakże stany te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej SPL. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem [99].

## **Zdarzenia niepożądane**

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) przedstawiono poniżej (Tabela 21).

**Tabela 23.**

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) [99]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa <sup>a</sup> , nadwrażliwość <sup>b</sup> , ból głowy, ból jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> , ból w nadbrzuszu <sup>a</sup>	zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła <sup>a</sup> , zapalenie spojówek <sup>a</sup> , infekcje uszu <sup>a</sup> , zapalenie zatok <sup>a</sup> , zaburzenia dotyczące szpiku kostnego <sup>c</sup> , małopłytkowość <sup>c</sup> , niedokrwistość, obrzęk naczyńioruchowy, bezsenność, zawroty głowy, migrena, parestezje, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca), zatorowość płucna <sup>c</sup> , nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność, świąd, wybroczyny, wysypka, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców, bóle kości, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania, obrzęki obwodowe <sup>a</sup> , słuczenie

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

a) Dodatkowe działania niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

b) Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego.

c) Patrz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

## **Status rejestracyjny**

Romiplostym (produkt leczniczy Nplate, podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V.) otrzymał w dniu 4 lutego 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 grudnia 2013 roku [99].

## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, romiplostym nie jest refundowany w Polsce [71].

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.  
Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [101]

Preparat	Wytwórca
Nplate	Amgen Europe B.V. <sup>a,b</sup> ; Amgen Technology Ireland (ADL) <sup>b</sup>

a) Podmiot odpowiedzialny.  
b) Wytwórca.

## 8.3. BSC

Rozpowszechnienie aktualnie stosowanych sposobów leczenia ITP w Polsce ustalono na podstawie wyników badania ankietowego PLATE przeprowadzonego w 42 ośrodkach hematologicznych w Polsce w okresie październik 2007 – wrzesień 2008. W ramach II linii leczenia stosowano danazol, leki immunosupresyjne (azatioprynę i mykofenolan mofetylu), IVIG, alkaloidy vinca (winkrystynę), rytuksymab oraz surowicę anti-D. Immunoglobuliny anti-D stosowane były jedynie w ramach badań klinicznych w związku z czym nie zostały uwzględnione w analizie jako składowa BSC (Tabela 32) [24]. Poniżej przedstawiono sposób i poziom ich finansowania w ITP (Tabela 26).

Tabela 25.  
Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w ramach II linii leczenia na podst. badania PLATE [24]

Schemat	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Immunoglobuliny	174	20,8%
Leki immunosupresyjne: azatiopryna	221	26,4%
Leki immunosupresyjne: mykofenolan mofetylu	2	0,2%
Rytuksymab	27	3,2%
Danazol	320	38,2%
Winkrystyna	94	11,2%
Razem	838*	100,0%

\* Wartość nie uwzględnia 13 pacjentów leczonych z zastosowaniem surowicy anti-D (podawanej w ramach badań klinicznych)

Tabela 26.  
Metody leczenia ITP (BSC) dostępne w Polsce – sposób i poziom ich finansowania

Metoda leczenia	Czy wskazanie rejestracyjne obejmuje ITP?	Sposób i poziom finansowania w ITP	
		Kat. dost.	OD
Immunoglobuliny	Tak [102]	Rp, Lz <sup>a</sup> [103]	R <sup>a</sup> [70]

Metoda leczenia	Czy wskazanie rejestracyjne obejmuje ITP?	Sposób i poziom finansowania w ITP		
		Kat. dost.	OD	
<b>Leki immunosupresyjne</b>	<b>Azatiopryna</b>	Tak [104]	Rp [103]	R [71]
	<b>Mykofenolan mofetylu</b>	Nie [105]	Rp, Rpz [103]	100% [71]
<b>Inne leki</b>	<b>Rytuksymab</b>	Nie [106]	Rpz [103]	B w ramach RDTL <sup>b</sup>
	<b>Danazol</b>	Nie [107]	Rp [103]	R [71]
	<b>Alkaloidy Vinca (winkrystyna)</b>	Tak [76]	Rp [103]	B [71]

OD – odpłatność pacjenta; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza; B – bezpłatny

a) Refundacja w ramach świadczenia: „5.53.01.0001401 – Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” zgodnie z Zarządzeniem Nr 14/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2018 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.

b) Najnowsza, pozytywna opinia Prezesa AOTMiT wydana we wrześniu 2018 roku pozwala przyjąć, że RTX będzie finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, „po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych” [74].

## 9. Bibliografia

- Zawilska K, Windyga J, Undas A. Zaburzenia hemostazy *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* 2017.
- WHO. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*. Tom I. 2008.
- Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA, Northern Region Haematology Group. (2003) Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 122(6):966–974.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, i in. (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113(11):2386–2393.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, i in. (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 115(2):168–186.
- Chojnowski K. (2014) Splenektomia w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. *Hematologia* 5(3):245–251.
- (2014) ANALIZA KLINICZNA LTROMBOPAGU (REVOLADE®) W LECZENIU OPORNYCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPLYTKOWOŚCI IMMUNUNOLOGICZNEJ (ITP). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/AW/074\\_AW\\_DS\\_433\\_11\\_REVOLADE\\_ITP\\_2012.09.20\\_AK.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/AW/074_AW_DS_433_11_REVOLADE_ITP_2012.09.20_AK.pdf).
- (2012) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag). AOTM Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/SRP/U\\_299\\_S\\_84\\_Stanowisko\\_Revolade\\_\(eltrombopag\)\\_maloplytkowosc\\_50.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_(eltrombopag)_maloplytkowosc_50.pdf).
- Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. (2008) Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J. Thromb. Haemost.* 6(4):711–712; author reply 713.
- Orphanet. Orphanet: Immune thrombocytopenic purpura. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=784&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=thrombocytopenia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Immune-thrombocytopenic-purpura&title=Immune-thrombocytopenic-purpura&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=784&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=thrombocytopenia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Immune-thrombocytopenic-purpura&title=Immune-thrombocytopenic-purpura&search=Disease_Search_Simple) (12.6.2018).
- Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. (2011) Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther* 28(12):1096–1104.
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. (2009) Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br. J. Haematol.* 145(2):235–244.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. (2010) The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol.* 85(3):174–180.
- Orphanet Report Series. (2018) Prevalence and incidence of rare diseases. Bibliografic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). Number 1. Dostęp: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
- Orphanet Report Series. (2018) Prevalence and incidence of rare diseases. Bibliografic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). Number 2. Dostęp: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf).
- Segal JB, Powe NR. (2006) Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J. Thromb. Haemost.* 4(11):2377–2383.
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. (2017) Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia. *Rev Med Interne* 38(7):444–449.
- Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 124(22):3308–3315.
- Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. (2014) Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Therapie* 69(5):437–448.

20. Moulis G, Guénin S, Limal N, Michel M, Bierling P, Godeau B, Mahévas M. (2017) Seasonal variations of incident primary immune thrombocytopenia in adults: An ecological study. *Eur. J. Intern. Med.* 37:e26–e28.
21. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, Arista S, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Beyne-Rauzy O, Godeau B, Adoue D, CARMEN Investigators Group. (2017) Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am. J. Hematol.* 92(6):493–500.
22. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. (2009) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur. J. Haematol.* 83(2):83–89.
23. Frederiksen H, Schmidt K. (1999) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 94(3):909–913.
24. Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica* 40(4):843–849.
25. Provan D, Doobaree U, Newland A, Fleming J. (2017) Primary ITP in adults treated with eltrombopag: a retrospective study using data from the united kingdom adult immune thrombocytopenia registry. Abstract: E1453. EHA Learning Center.
26. Steurer M, Quittet P, Papadaki HA, Selleslag D, Viallard J-F, Kaiafa G, Janssens A, Kozak T, Wadenvik H, Schoonen M, Belton L, Kreuzbauer G. (2017) A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Eur. J. Haematol.* 98(2):112–120.
27. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. (2014) Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 166(2):260–267.
28. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, Windyga J, Łętowska M, Mital A, Klukowska A. (2010) Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 120:.
29. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, i in. (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115(2):168–186.
30. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, Provan D, Grotzinger K, Thompson G. (2009) Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia – a European perspective. *European Journal of Haematology* 84(2):160–168.
31. Tarantino MD, Mathias SD, Snyder CF, Isitt JJ, Gernsheimer T, Young J. (2010) Impact of ITP on physician visits and workplace productivity. *Curr Med Res Opin* 26(2):319–328.
32. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, Wu A, Bussel JB, George JN, McMillan R, Wysocki DK, Nichol JL. (2008) Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 6:13.
33. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. (2008) Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 83(2):150–154.
34. Michel M. (2009) Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl* (71):3–7.
35. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. (2008) Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin* 24(10):2767–2776.
36. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. (2009) The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 113(26):6511–6521.
37. Medycyna Praktyczna. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.19.2>. (15.6.2018).
38. Stasi R, Provan D. (2004) Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin. Proc.* 79(4):504–522.
39. Lo E, Deane S. (2014) Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 13(4–5):577–583.
40. Teresa Jackowska. (2016) Guidelines for immune thrombocytopenia as outlined by The American Society of Hematology (2011). *Postępy Nauk Medycznych*.
41. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg LJ, Crowther MA. (2011) The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117(16):.
42. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, Foà R, Mandelli F. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European Journal of Haematology* 76(3):210–216.
43. Fogarty PF. (2009) Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 23(6):1213–1221.

44. Matzdorff A, Neufeld EJ, Roganovic J. (2013) To Treat or Not To Treat—From Guidelines to Individualized Patient Management. *Seminars in Hematology* 50:S12–S17.
45. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. (2006) The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 91(8):1041–1045.
46. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viillard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, Durand J-M, Quittet P, Fain O, Bonnotte B, Morin A-S, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Pan-Petes B, Khellaf M, i in. (2016) Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 101(9):1039–1045.
47. EBMT. Małopłytkowość immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia. Dostęp: [http://portal.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Amgen\\_uletka\\_dla\\_pielęgniarek.pdf](http://portal.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Amgen_uletka_dla_pielęgniarek.pdf).
48. Godeau B, Provan D, Bussel J. (2007) Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr. Opin. Hematol.* 14(5):535–556.
49. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. (2001) Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97(9):2549–2554.
50. EMA. ChPL Revolade (eltrombopag). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001110/WC500089964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf).
51. Indeks Leków MP. Vincristine Teva (winkrystyna). Dostęp: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=8429> (18.6.2018).
52. Indeks Leków MP. Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=15812> (18.6.2018).
53. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: [https://firstclinical.com/journal/2012/1207\\_Adverse.pdf](https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf).
54. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (18.6.2018).
55. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. (2011) Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377(9763):393–402.
56. Mathias SD, Gao SK, Rutstein M, Snyder CF, Wu AW, Cella D. (2009) Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences. *Curr Med Res Opin* 25(2):375–383.
57. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. (2007) A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes* 5:11.
58. Turska W, Skowron A. (2009) Metodyka oceny jakości życia. *Farmacja Polska* 65(8):572–580.
59. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. (2005) Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 32(5):811–819.
60. Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM. (2011) Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Qual Life Res* 20(10):1737–1744.
61. Cella D, Beaumont JL, Webster KA, Lai J-S, Elting L. (2006) Measuring the concerns of cancer patients with low platelet counts: the Functional Assessment of Cancer Therapy--thrombocytopenia (FACT-Th) questionnaire. *Support Care Cancer* 14(12):1220–1231.
62. Fehnel SE, Bann CM, Hogue SL, Kwong WJ, Mahajan SS. (2004) The development and psychometric evaluation of the Motivation and Energy Inventory (MEI). *Qual Life Res* 13(7):1321–1336.
63. Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 - wersja polska. *Kardiologia Polska* 67(10):1166–1169.
64. Neunert CE. (2017) Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Adv* 1(24):2295–2301.
65. Zawilska K. (2011) Postępy w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Dostęp: <http://www.chorobykwi.pl/wp-content/uploads/2015/05/POST%C4%98PY-W-LECZENIU-PIERWOTNEJ-MA%C5%81OP%C5%81YTKOWO%C5%9ACI-IMMUNOLOGICZNEJ.pdf> (27.8.2018).
66. EMA. (2014) Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. EMA/CHMP/ 153191/2013. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/03/WC500164168.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/03/WC500164168.pdf).
67. NICE. (2011) Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221>.



68. NICE. (2013) Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293>.
69. Zdziarska J. (2010) Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej – Grupa ds. Hemostazy PTHiT. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/maloplytkowosc/news/id/225-polskie-zalecenia-postepowania-w-pierwotnej-maloplytkowosci-immunologicznej-grupa-ds-hemostazy-pthit/>.
70. NFZ. (2018) Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (załącznik nr 1). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142018dsoz,6732.html>.
71. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia\\_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b).
72. NFZ. (2018) Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (załącznik nr 1). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872018dsoz,6811.html> (3.12.2018).
73. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app/jp/Start.aspx> (19.3.2018).
74. (2018) Opinia nr 40/2018 z dnia 11 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/167/REK/Rdtl\\_40\\_2018\\_MabThera.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/167/REK/Rdtl_40_2018_MabThera.pdf).
75. URPIŁ. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2018/23/journal/4509](http://dziennikmz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509).
76. URPL. ChPL Vincristine Teva (winkrystyna). Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20096-c>.
77. AOTMiT. Rekomendacja nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade, (eltrombopag), tabl. powł., 25mg, 28 tabl., Revolade, (eltrombopag), tabl. powł., 50mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD - 10: D69.3)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/090/REK/RP\\_149\\_2014\\_Revolade.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/090/REK/RP_149_2014_Revolade.pdf).
78. AOTMiT. (2017) Opinia nr 4/2017 z dnia 31 października 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag), tabletki á 50 mg, we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowe. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/138/REK/Rdtl\\_04\\_2017\\_Revolade\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/138/REK/Rdtl_04_2017_Revolade_MKP.pdf).
79. SMC. (2010) eltrombopag, 25mg and 50mg film-coated tablets (Revolade) No. (625/10). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1609/eltrombopag\\_revolade\\_final\\_july\\_2010.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1609/eltrombopag_revolade_final_july_2010.pdf).
80. PBAC. (2011) Public Summary Document. March 2011. Eltrombopag. Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Eltrombopag\\_REVOLADE\\_GSK\\_7-4\\_2011-03\\_PSD\\_FINAL.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Eltrombopag_REVOLADE_GSK_7-4_2011-03_PSD_FINAL.pdf).
81. PBAC. (2010) Public Summary Document. March 2010. Romiplostim. Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Romiplostim\\_Mar\\_10.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Romiplostim_Mar_10.pdf).
82. HAS. (2010) Transparency Committee Opinion. Eltrombopag. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade\\_ct\\_8151.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade_ct_8151.pdf).
83. HAS. (2017) Brief summary of the Transparency Committee Opinion. Romiplostim, Eltrombopag. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/nplate\\_revolade\\_summary\\_ct15376.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/nplate_revolade_summary_ct15376.pdf).
84. HAS. (2015) Commission de la Transparence. Eltrombopag. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13988\\_REVOLADE\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT13988.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13988_REVOLADE_PIC_REEV_Avis2_CT13988.pdf).
85. CADTH. (2011) CDEC Final Recommendation Eltrombopag Olamine. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Revolade\\_Oct-26-11\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Revolade_Oct-26-11_e.pdf).
86. AOTMiT. (2017) Opinia nr 16/2017 z dnia 15 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostim), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań á 250 µg we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/182/REK/Rdtl\\_16\\_2017\\_Nplate\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/182/REK/Rdtl_16_2017_Nplate_MKP.pdf).

87. AOTMiT. Rekomendacja nr 195/2014 z dnia 18 sierpnia 2014r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate, (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.- strz., EAN 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/128/REK/RP\\_195\\_2014\\_Nplate.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/128/REK/RP_195_2014_Nplate.pdf).
88. (2009) romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate) No. (553/09). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2263/romiplostim\\_nplate\\_final\\_may\\_2009\\_amended\\_1\\_sept\\_2009\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2263/romiplostim_nplate_final_may_2009_amended_1_sept_2009_for_website.pdf).
89. HAS. (2009) Transparency Committee Opinion. Romiplostim. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate\\_ct\\_6579.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate_ct_6579.pdf).
90. HAS. (2015) Commission de la Transparence. Romiplostim. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13627\\_NPLATE\\_PIC\\_REEV\\_RI\\_Avis2\\_CT13627.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13627_NPLATE_PIC_REEV_RI_Avis2_CT13627.pdf).
91. CADTH. (2010) CEDAC Final Recommendation Romiplostim. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf).
92. PBAC. (2014) Public Summary Document. November 2014. Eltrombopag. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/eltrombopag-psd-11-2014.pdf>.
94. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, Zheng W, He R. (2018) Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS ONE* 13(6):e0198504.
95. AOTMiT. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf) (22.11.2017).
96. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, Kahrs J, Darne B, Holme PA, RITP study group. (2015) Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385(9978):1653–1661.
97. Ghanima W, Khelif A, Benromdhan N, Waage A, Michel M, Bernadette D, Kahrs J. (2013) Rituximab As Second Line Treatment For Adult Immune Thrombocytopenia (ITP): A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study – The Ritp Study (NCT00344149). *Blood* 122(21):449–449.
98. Inc MG. EXTENDED FOLLOW UP OF PATIENTS TREATED IN THE RITUXIMAB AS... by Waleed Ghanima. Dostęp: <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215103/waleed.ghanima.extended.follow.up.of.patients.treated.in.the.rituximab.as.html> (4.12.2018).
99. EMA. ChPL Nplate (romiplostim). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000942/WC500039537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf).
100. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf) (27.7.2018).
101. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2018/23/journal/4509](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509) (19.4.2018).
102. URPL. ChPL Intratect (immunoglobulina ludzka normalna, IVIG). Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=30056-c>.
103. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2018/23/journal/4509](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509).
104. URPL. ChPL Azathioprine VIS (azatiopryna). Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24734-u>.
105. EMA. ChPL CellCept (mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000082/WC500021864.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf).
106. EMA. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf).

107. URPL. ChPL Danazol Polfarmex (danazol). Dostęp:  
[https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=10686-c.](https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=10686-c)

## 10. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – współczynniki chorobowości (USA i Europa) .....	10
Tabela 2.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – współczynniki zapadalności (Europa).....	11
Tabela 3.	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – roczne współczynniki zapadalności (Polska).....	11
Tabela 4.	Częstość przeprowadzania SPL wśród pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) .....	12
Tabela 5.	Diagnostyka ITP [1] .....	13
Tabela 6.	Ryzyko związane z niską liczbą płytek krwi [47].....	15
Tabela 7.	Metody leczenia ITP [1, 28, 29, 41, 50–52] .....	18
Tabela 8.	Charakterystyka kwestionariuszy stosowanych w ocenie jakości życia pacjentów z ITP [34, 35, 55–61, 61–63] .....	22
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu ITP u dorosłych pacjentów.....	24
Tabela 10.	Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu ITP [71, 75].....	27
Tabela 11.	Leki ujęte w wykazie katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu ITP (ICD–10: D69.3) [71, 75, 76].....	27
Tabela 12.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z ITP.....	30
Tabela 13.	Schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu ITP u pacjentów bez przebytej SPL [24–26, 30, 46] .....	32
Tabela 14.	Schematy terapeutyczne stosowane w II i III linii leczenia ITP .....	33
Tabela 15.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do wstępnej analizy klinicznej.....	35
Tabela 16.	Publikacje z przeszukania dla leków immunosupresyjnych z ograniczeniem do RCT włączone do analizy klinicznej.....	36
Tabela 17.	Charakterystyka populacji badania RTIP.....	37
Tabela 18.	Niepowodzenie terapii lub przebyte SPL dla porównania RTX vs PLC w terapii ITP bez SPL .....	38
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii dla porównania RTX vs PLC w terapii ITP bez SPL .....	38
Tabela 20.	Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz czasu do nawrotu choroby dla porównania RTX vs PLC w terapii ITP bez SPL.....	39
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade) [50] .....	52
Tabela 22.	Preparaty eltrombopagu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [101].....	53
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) [99] .....	59
Tabela 24.	Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [101].....	60
Tabela 25.	Rozpowszechnienie schematów leczenia stosowanych w ramach II linii leczenia na podst. badania PLATE [24] .....	60
Tabela 26.	Metody leczenia ITP (BSC) dostępne w Polsce – sposób i poziom ich finansowania .....	60
Tabela 27.	Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji w opracowaniu ICR [5] .....	70
Tabela 28.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu ITP u dorosłych pacjentów bez przebytej SPL.....	70
Tabela 29.	Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z ITP .....	71
Tabela 30.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla leków immunosupresyjnych.....	73
Tabela 31.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla leków immunosupresyjnych.....	75
Tabela 32.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla leków immunosupresyjnych .....	77
Tabela 33.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	80

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RITP na podstawie Cochrane Handbook..... 86

### Rysunki

Rysunek 1. Wpływ ITP na jakość życia (opracowanie własne na podstawie [32]) ..... 16  
Rysunek 2. Mechanizm działania eltrombopagu (ELT) – opracowanie własne na podstawie [28, 50]..... 17  
Rysunek 3. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu ITP na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [5, 28, 41, 67, 68].....25  
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....36

### Wykresy

Wykres 1. Korelacja pomiędzy liczbą płytek krwi a nasileniem powikłań krwotocznych [65].....23

## Aneks A. Wytyczne praktyki klinicznej

**Tabela 27.**  
**Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji w opracowaniu ICR [5]**

Poziom dowodów	Siła rekomendacji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kat. Ia – metaanaliza RCT;</li> <li>• kat. Ib – ≥1 RCT;</li> <li>• kat. IIa – ≥1 dobrze zaprojektowane nRCT;</li> <li>• kat. IIb – ≥1 dobrze zaprojektowane badanie kohortowe, kliniczno-kontrolne;</li> <li>• kat. III – dobrze zaprojektowane badania opisowe nieeksperymentalne (badania porównawcze, badania korelacyjne, opisy przypadków);</li> <li>• kat. IV – raporty komisji ekspertów, opinie i/lub doświadczenie kliniczne uznanych autorytetów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A – dowód składający się z badań ocenionych jako Ia, Ib;</li> <li>• B – dowód składający się z badań ocenionych jako IIa, IIb, III;</li> <li>• C – dowód składający się z badań ocenionych jako IV</li> </ul>

**Tabela 28.**  
**Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu ITP u dorosłych pacjentów bez przebytej SPL**

Terapie zalecane			Terapie niezalecane
I linia leczenia	II linia leczenia	III linia leczenia	
<b>PTHIT 2010 [28]</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS<sup>a</sup> (prednizon, deksametazon)</li> <li>• IV anty-D<sup>b</sup> (pacjenci bez SPL, Rh+)</li> <li>• IVIG<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści TPO-R<sup>c</sup> (ROM, ELT)</li> <li>• RTX<sup>d</sup></li> <li>• leki immunosupresyjne<sup>e</sup> (AZA, CFF, CSA<sup>f</sup> ± prednizon, MFM) – opóźniony efekt działania; mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności innych metod.</li> <li>• danazol<sup>g,k</sup>, dapson<sup>g</sup> – pacjenci w starszym wieku</li> <li>• alkaloidy vinca (winkrystyna, winblastyna) – ze względu na krótkotrwały wzrost PLT rzadko stosowane w ITP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści TPO-R<sup>c</sup> (ROM, ELT)</li> <li>• CTH skojarzona<sup>h</sup> (CFF + prednizon + winkrystyna + AZA/etopozyd)</li> <li>• alemtuzumab<sup>h</sup></li> <li>• alloHSCT<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metylo-prednizon<sup>i</sup></li> </ul>
<b>NICE 2011 (aktualizacja 2018), 2013 (aktualizacja 2018) [67, 68]</b>			
• x	• agoniści TPO-R <sup>i</sup> (ROM, ELT – pacjenci bez SPL niezależnie od przyczyny)	• agoniści TPO-R <sup>i</sup> (ROM, ELT – pacjenci po SPL)	• x
<b>ICR 2010, ASH 2011 [5, 41]</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS<sup>a</sup> (prednizon/prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon)</li> <li>• IV anty-D<sup>b</sup> (pacjenci bez SPL, Rh+)</li> <li>• IVIG<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści TPO-R<sup>c</sup> (ROM, ELT, kat. A, Ib)</li> <li>• leczenie chirurgiczne (SPL; (kat. B, I)</li> <li>• RTX<sup>d</sup> (kat. B, IIa)</li> <li>• leki immunosupresyjne<sup>e</sup> (AZA, CFF, CSA<sup>f</sup> ± prednizon, MFM, kat. B, IIa/IIb)</li> <li>• danazol<sup>g</sup>, dapson<sup>g</sup> (kat. B, IIa/IIb)</li> <li>• alkaloidy vinca (winkrystyna, winblastyna) – ale powodują krótkotrwały wzrost PLT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści TPO-R<sup>c</sup> (ROM, ELT, kat. A, Ib)</li> <li>• RTX<sup>d</sup></li> <li>• CTH skojarzona<sup>h</sup> (CFF + prednizon + winkrystyna + AZA/etopozyd, kat. B, IIb)</li> <li>• alemtuzumab<sup>h</sup> (kat. B, IIb)</li> <li>• alloHSCT<sup>h</sup> (kat. B, IIb)</li> <li>• skojarzenie terapii I i II linii</li> </ul>	• x

a) Leczenie pierwszego wyboru.

b) W przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub braku skuteczności leczenia GKS.

c) Skuteczność udowodniona zarówno u pacjentów poddanych SPL, jak i bez SPL.

d) Z wyjątkiem pacjentów z potwierdzonym aktywnym zapaleniem wątroby typu B.

e) Leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko infekcji, co może być szczególnie niebezpieczne u pacjentów po SPL.

f) Z wyjątkiem pacjentów w starszym wieku oraz z niewydolnością nerek.

g) Może być skuteczny głównie u pacjentów w starszym wieku i u osób z p-wsk. do SPL.

h) Ograniczone dowody na skuteczność tych terapii, przy jednoczesnej wysokiej toksyczności.

i) Autorzy wytycznych wskazują na brak wystarczającej liczby badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo metyloprednizolonu w obecnie zalecanej dawce w I linii leczenia. Jednocześnie uważają, że powinien być on stosowany przede wszystkim w nagłych sytuacjach.

j) Pod warunkiem, że u pacjenta stwierdza się oporność na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub u pacjenta występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej.

k) Opisano pojedyncze przypadki niebezpiecznych dla życia powikłań takich jak nadciśnienie śródczaszkowe i rhabdmioliza. Najczęstszą przyczyną odstawienia danazolu jest jego działanie hepatotoksyczne.

l) Kobiety w starszym wieku oraz pacjenci po SPL mogą osiągać większe korzyści (w tych grupach większe odsetki odpowiedzi na leczenie).

## Aneks B. Rekomendacje agencji HTA

**Tabela 29.**  
**Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z ITP**

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Typ rekomendacji (PR, NR, w toku)	Opis rekomendacji	Ref.
<b>Eltrombopag</b>			
<b>AOTMiT (2014)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, u dorosłych pacjentów u których wykonano SPL, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.	[77]
<b>AOTMiT (2017)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD-10: D69) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, u pacjentów po SPL lub u których jest ona niemożliwa do wykonania.	[78]
<b>NICE (2013, aktualizacja 2018)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dzieci i dorosłych z przewlekłą ITP u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie oraz jako II linia leczenia u pacjentów, którzy nie przebyli zabiegu SPL i wykazują oporność na inne terapie. Eltrombopag jest rekomendowany ty ko pod warunkiem stwierdzenia u pacjenta oporności na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub u pacjenta występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej, a cena produktu zostanie obniżona.	[68]
<b>SMC (2010)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Stosowanie eltrombopagu należy rozważyć u dorosłych pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL. Rekomendacja jest ograniczona do pacjentów z ciężką postacią objawowej ITP lub z wysokim ryzykiem krwawień.	[79]
<b>CADTH (2011)</b>	NR	Negatywna rekomendacja we wskazaniu przewlekła ITP. Opinię uzasadniono faktem, że w 3 podwójnie zaślepionych RCT dotyczących pacjentów z ITP I <sup>o</sup> punktem końcowym była odpowiedź płytkowa, co zdaniem komisji jest mniej istotne klinicznie niż zdarzenia związane z krwawieniem. Ponadto brak jest badań RCT bezpośrednio porównujących eltrombopag z pojedynczym komparatorem. Agencja zgłosiła także zastrzeżenia do analizy efektywności kosztowej dla eltrombopagu w porównaniu do standardowej terapii w populacji po i bez przebytej SPL (częściowo dane poufne).	[85]
<b>PBAC (2011)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z ciężką postacią przewlekłej ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) lub u pacjentów, którzy nie przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), a wykonanie SPL jest u nich niewskazane z powodów medycznych.	[80]
<b>PBAC (2014)</b>	NR	Negatywna rekomendacja dotycząca zmiany schematu leczenia pomiędzy eltrombopagiem lub romiplostymem w okresie powyżej 24 tygodni w przypadku pacjentów ze stabilną postacią przewlekłej ITP (w odniesieniu do rekomendacji PBAC z 2011 roku). W ramach uzasadnienia PBAC wskazuje, że powody które miałyby prowadzić do zmiany terapii (inne niż niepowodzenie) są niejasne, natomiast efektywność kosztowa nieznaną.	[92]
<b>HAS (2010, 2015)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Stosowanie eltrombopagu należy rozważyć jako II linię leczenia u dorosłych pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL. W 2015 rok ponowna ocena w ITP, utrzymanie wskazań z 2010 roku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.	[82, 84]
<b>HAS (2017)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu standardowej terapii, u pacjentów którzy nie przebyli SPL, ale nie mają do niej przeciwwskazań.	[83]

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Typ rekomendacji (PR, NR, w toku)	Opis rekomendacji	Ref.
<b>Romiplostym</b>			
<b>AOTMiT (2014)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja we wskazaniu przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną u dorosłych chorych, u których wykonano SPL i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, rekomendacja w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.	[87]
<b>AOTMiT (2017)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja we wskazaniu pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, u pacjentów po SPL lub u których jest ona niemożliwa do wykonania.	[86]
<b>NICE (2011, aktualizacja 2018)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dzieci i dorosłych z przewlekłą ITP u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie oraz jako II linia leczenia u pacjentów, którzy nie przebyli zabiegu SPL i wykazują oporność na inne terapie. Romiplostym jest rekomendowany tylko pod warunkiem stwierdzenia u pacjenta oporności na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub u pacjenta występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej, a cena produktu zostanie obniżona.	[67]
<b>SMC (2009)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) oraz jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL. Rekomendacja jest ograniczona do pacjentów z ciężką postacią objawowej ITP lub z wysokim ryzykiem krwawień.	[88]
<b>CADTH (2010)</b>	NR	Negatywna rekomendacja w leczeniu ITP. Stanowisko uzasadniono brakiem efektywności kosztowej oraz niepewnym profilem bezpieczeństwa.	[91]
<b>PBAC (2010)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują nieprawidłową odpowiedź na SPL lub wymagają dodatkowych interwencji w celu utrzymania odpowiedzi po SPL, które związane są nieakceptowalną toksycznością lub u pacjentów, którzy nie przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (zarówno kortykosteroidy, jak i immunoglobuliny), a wykonanie SPL jest u nich niewskazane z powodów medycznych.	[81]
<b>HAS (2009, 2015)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, u pacjentów którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Stosowanie romiplostymu należy rozważyć jako II linię leczenia u dorosłych pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL. W 2015 rok ponowna ocena w ITP, utrzymanie wskazań z 2009 roku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.	[89, 90]
<b>HAS (2017)</b>	PR	Pozytywna rekomendacja w leczeniu dorosłych z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu standardowej terapii, u pacjentów którzy nie przebyli SPL, ale nie mają do niej przeciwwskazań	[83]



## Aneks C. Przeszukanie baz informacji medycznej

### C.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 30.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla leków immunosupresyjnych

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„azathioprine [MeSH]”	14 093
#2	azathioprine	21 784
#3	azothioprine	21 798
#4	Imuran	21 856
#5	Imurel	21 790
#6	Immuran	21 796
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	21 888
#8	„cyclophosphamide” [MeSH]	51 223
#9	cyclophosphamide	69 623
#10	cytophosphan	69 623
#11	cyclophosphane	69 655
#12	Endoxan	69 679
#13	Neosar	69 623
#14	„NSC 26271”	98
#15	NSC26271	69 623
#16	Procytox	69 634
#17	Sendoxan	69 623
#18	„B 518”	11
#19	B518	69 634
#20	Cytosan	69 862
#21	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	69 975
#22	„cyclosporine” [Mesh]	28 228
#23	ciclosporin	44 763
#24	cyclosporine	49 488
#25	cyclosporin	53 686
#26	„cyclosporine A”	8 218
#27	„cyclosporin A”	14 049
#28	Neoral	44 080
#29	Sandimmun Neoral	43 820
#30	„CyA NOF”	4

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#31	Sandimmun*	649
#32	„CsA Neoral”	35
#33	CsANeoral	43 814
#34	„OL 27 400”	43 814
#35	OL27400	0
#36	Cyclaid	0
#37	Equoral	14
#38	Ciqorin	1
#39	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	56 841
#40	„Mycophenolic Acid” [MeSH]	7 315
#41	Mycophenolate mofetil	12 067
#42	Mycophenolic Acid	8 132
#43	Cellcept	8 188
#44	Mycophenolate Sodium	8 256
#45	Myfortic	8 143
#46	„RS 61443”	96
#47	RS61443	8 140
#48	Myclausen	1
#49	Myfenax	6
#50	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	12 179
#51	„Rituximab” [MeSH]	11 769
#52	Rituximab	19 438
#53	Mabthera	19 451
#54	„IDEC C2B8 Antibody”	1
#55	IDECC2B8	0
#56	„IDEC C2B8”	59
#57	GP2013	19 438
#58	Rituxan	19 478
#59	Rixathon	1
#60	Riximyo	1
#61	Truxima	3
#62	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	19 498
#63	#7 OR #21 OR #39 OR #50 OR #62	157 398
#64	Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic [MeSH]	5 748
#65	ITP	6 714
#66	idiopathic	113 522

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#67	immune	637 204
#68	autoimmune	164 009
#69	#66 OR #67 OR #68	859 037
#70	thrombocytopenic	20 461
#71	purpura*	33 546
#72	#69 AND #70 AND #71	10 575
#73	primary	1 433 094
#74	#72 AND #73	1 000
#75	thrombocytopenia*	54 204
#76	#69 AND #75	10 374
#77	#66 OR #73	1 535 485
#78	#77 AND #67 AND #75	2 525
#79	Werlhof* disease	264
#80	#64 OR #65 OR #72 OR #74 OR #76 OR #78 OR #79	18 743
#81	#63 AND #80	1 459
#82	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 364 968
#83	#81 AND #82	93
<b>Data przeszukania: 21.06.2018</b>		

Tabela 31.  
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla leków immunosupresyjnych

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'azathioprine'/exp AND [embase]/lim	83 528
#2	azathioprine AND [embase]/lim	85 136
#3	azothioprine AND [embase]/lim	77
#4	imuran AND [embase]/lim	2 596
#5	imurel AND [embase]/lim	594
#6	immuran AND [embase]/lim	123
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	85 198
#8	'cyclophosphamide'/exp AND [embase]/lim	190 434
#9	cyclophosphamide AND [embase]/lim	195 746
#10	cytophosphan AND [embase]/lim	18
#11	cyclophosphane AND [embase]/lim	80
#12	endoxan AND [embase]/lim	4 438
#13	neosar AND [embase]/lim	183
#14	'NSC 26271' AND [embase]/lim	167
#15	NSC26271 AND [embase]/lim	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#16	procytox AND [embase]/lim	68
#17	sendoxan AND [embase]/lim	104
#18	'B 518' AND [embase]/lim	5
#19	B518 AND [embase]/lim	52
#20	cytoxan AND [embase]/lim	4 562
#21	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	195 950
#22	'cyclosporine'/exp AND [embase]/lim	137 831
#23	ciclosporin AND [embase]/lim	2 990
#24	cyclosporine AND [embase]/lim	140 204
#25	cyclosporin AND [embase]/lim	129 430
#26	'cyclosporine A' AND [embase]/lim	10 801
#27	'cyclosporin a' AND [embase]/lim	68 229
#28	Neoral AND [embase]/lim	4 605
#29	Sandimmun AND Neoral AND [embase]/lim	791
#30	'CyA NOF' AND [embase]/lim	4
#31	Sandimmun* AND [embase]/lim	5 367
#32	'CsA Neoral' AND [embase]/lim	57
#33	CsANeoral AND [embase]/lim	0
#34	'OL 27 400' AND [embase]/lim	2
#35	OL27400 AND [embase]/lim	0
#36	Cyclaid AND [embase]/lim	0
#37	Equoral AND [embase]/lim	36
#38	Ciqorin AND [embase]/lim	1
#39	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	142 926
#40	'mycophenolic acid'/exp AND [embase]/lim	14 092
#41	mycophenolate AND mofetil AND [embase]/lim	47 276
#42	mycophenolic AND acid AND [embase]/lim	44 403
#43	Cellcept AND [embase]/lim	3 201
#44	mycophenolate AND sodium AND [embase]/lim	2 329
#45	Myfortic AND [embase]/lim	647
#46	'RS 61443' AND [embase]/lim	299
#47	RS61443 AND [embase]/lim	21
#48	Myclausen AND [embase]/lim	1
#49	Myfenax AND [embase]/lim	21
#50	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	58 159
#51	'rituximab'/exp AND [embase]/lim	63 642
#52	rituximab AND [embase]/lim	65 411
#53	mabthera AND [embase]/lim	2 036
#54	'IDEC C2B8 Antibody' AND [embase]/lim	1
#55	IDECC2B8 AND [embase]/lim	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#56	'IDEC C2B8' AND [embase]/lim	111
#57	GP2013 AND [embase]/lim	20
#58	Rituxan AND [embase]/lim	2 907
#59	Rixathon AND [embase]/lim	7
#60	Riximyo AND [embase]/lim	3
#61	Truxima AND [embase]/lim	26
#62	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	65 450
#63	#7 OR #21 OR #39 OR #50 OR #62	403 356
#64	'purpura thrombocytopenic idiopathic'/exp AND [embase]/lim	12 606
#65	ITP AND [embase]/lim	8 943
#66	idiopathic AND [embase]/lim	148 566
#67	immune AND [embase]/lim	859 199
#68	autoimmune AND [embase]/lim	208 882
#69	#66 OR #67 OR #68	1 132 544
#70	thrombocytopenic AND [embase]/lim	31 256
#71	purpura* AND [embase]/lim	45 132
#72	#69 AND #70 AND #71	17 155
#73	primary AND [embase]/lim	1 666 641
#74	#72 AND #73	2 299
#75	thrombocytopenia* AND [embase]/lim	130 572
#76	#69 AND #75	21 247
#77	#66 OR #73	1 852 296
#78	#77 AND #67 AND #75	5 002
#79	Werlhof* AND disease AND [embase]/lim	134
#80	#64 OR #65 OR #72 OR #74 OR #76 OR #78 OR #79	31 918
#81	#63 AND #80	7 168
#82	'randomized controlled trial'/exp OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND 'blind'/exp) OR (double AND 'blind'/exp) OR (triple AND 'blind'/exp) OR 'placebo'/exp OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1 722 940
#83	#81 AND #82	1 213
<b>Data przeszukania: 21.06.2018</b>		

Tabela 32.  
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla leków immunosupresyjnych

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1 221
#2	azathioprine	3 185
#3	azothioprine	4
#4	Imuran	24

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Imurel	8
#6	Immuran	6
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3 191
#8	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5 046
#9	cyclophosphamide	10 947
#10	cytophosphan	6
#11	cyclophosphane	6
#12	Endoxan	24
#13	Neosar	14
#14	„NSC 26271”	17
#15	NSC26271	3
#16	Procytox	6
#17	Sendoxan	6
#18	„B 518”	8
#19	B518	3
#20	Cytosan	200
#21	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	11 409
#22	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	2 687
#23	ciclosporin	391
#24	cyclosporine	5 469
#25	cyclosporin	3 081
#26	„cyclosporine A”	767
#27	„cyclosporin A”	1 496
#28	Neoral	558
#29	Sandimmun Neoral	84
#30	„CyA NOF”	2
#31	Sandimmun*	228
#32	„CsA Neoral”	24
#33	CsANeoral	2
#34	„OL 27 400”	1
#35	OL27400	1
#36	Cyclaid	0
#37	Equoral	6
#38	Ciqorin	0
#39	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	7 051
#40	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1 256
#41	Mycophenolate mofetil	2 410
#42	Mycophenolic Acid	2 620
#43	Cellcept	141
#44	Mycophenolate Sodium	396

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#45	Myfortic	98
#46	„RS 61443”	6
#47	RS61443	3
#48	Myclausen	0
#49	Myfenax	3
#50	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	3 538
#51	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	898
#52	Rituximab	3 570
#53	Mabthera	113
#54	„IDEC C2B8 Antibody”	1
#55	IDECC2B8	2
#56	„IDEC C2B8”	16
#57	GP2013	16
#58	Rituxan	71
#59	Rixathon	0
#60	Riximyo	0
#61	Truxima	0
#62	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	3 577
#63	#7 OR #21 OR #39 OR #50 OR #62	23 223
#64	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	256
#65	ITP	531
#66	idiopathic	8 243
#67	immune	23 845
#68	autoimmune	3 480
#69	#66 OR #67 OR #68	33 760
#70	thrombocytopenic	1 096
#71	purpura*	1 296
#72	#69 AND #70 AND #71	709
#73	primary	207 404
#74	#72 AND #73	259
#75	thrombocytopenia*	7 977
#76	#69 AND #75	947
#77	#66 OR #73	213 528
#78	#77 AND #67 AND #75	580
#79	Werlhof* disease	2
#80	#64 OR #65 OR #72 OR #74 OR #76 OR #78 OR #79	1 351
#81	#63 AND #80	265
#82	#63 AND #80 in trials	151
<b>Data przeszukania: 21.06.2018</b>		

## C.2. Badania wykluczone z wstępnej analizy klinicznej

Tabela 33.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
1.	Arnold 2011	Populacja	Populacja mieszana pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni. Brak wyników w podgrupie pacjentów w I linii oraz II linii (po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego)	Rituximab added to standard therapy for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Haematologica 2011;96:92–93
2.	Arnold 2012	Populacja	Populacja mieszana pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni. Brak wyników w podgrupie pacjentów w I linii oraz II linii (po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego)	A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia	Blood. 2012 Feb 9;119(6):1356-62. doi: 10.1182/blood-2011-08-374777. Epub 2012 Jan 5
3.	Arnold 2017	Metodyka	Badanie kliniczno-kontrolne	The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia	Br J Haematol. 2017 Jul;178(2):302-307. doi: 10.1111/bjh.14664. Epub 2017 Apr 25
4.	Cooper 2004	Metodyka	Badanie obserwacyjne	The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura	British Journal of Haematology. 2004;125:232-239
5.	Cui 2013	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Recombinant human thrombopoietin in combination with cyclosporin A as a novel therapy in corticosteroid-resistant primary immune thrombocytopenia	Chin Med J (Engl). 2013 Nov;126(21):4145-8
6.	Ellithy 2017	Metodyka	Badanie nierandomizowane	The impact of FC gamma receptor IIA and IIIA gene polymorphisms on the therapeutic response of rituximab in Egyptian adult immune thrombocytopenic purpura	Haematologica. 2017;102:838
7.	Elstrom 2012	Metodyka	Jednoramiennie badanie nierandomizowane	Rituximab combined with 3 cycles of high dose dexamethasone improves response in patients with newly-diagnosed, persistent, and chronic immune thrombocytopenia (ITP)	Blood. 2012;120
8.	Frederiksen 2015	Metodyka	Komentarz	Rituximab for adult primary immune thrombocytopenia	The Lancet Haematology. 2015;2:e52-e53
9.	Godeau 2008	Metodyka	Jednoramiennie badanie nierandomizowane II fazy	Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results of a prospective multicenter phase 2 study	Blood. 2008;112:999-1004



L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
10.	<b>Gomez-Almaguer 2012</b>	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane	Low-dose rituximab and high-dose dexamethasone as front-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia	Blood. 2012;120
11.	<b>Gudbrandsdottir 2010</b>	Populacja	I linia leczenia, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszej terapii farmakologicznej	Efficacy of rituximab in combination with dexamethasone vs dexamethasone in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia - an interim analysis of a prospective randomised study	Haematologica 2010;92:253
12.	<b>Gudbrandsdottir 2013</b>	Populacja	I linia leczenia, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszej terapii farmakologicznej	Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia	Blood 2013 Mar 14;121(11):1976-81. doi: 10.1182/blood-2012-09-455691. Epub 2013 Jan 4
13.	<b>Gudbrandsdottir 2016</b>	Metodyka	Analiza wtórna podgrupy pacjentów z RCT dotycząca wpływu RTX i deksametazonu na limfocyty B	Effects of rituximab and dexamethasone on regulatory and pro-inflammatory B-Cell subsets in patients with primary immune thrombocytopenia	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016, United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128
14.	<b>Guo 2011</b>	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane	Recombinant human thrombopoietin (rh-TPO) in combination with rituximab as a novel therapy in corticosteroid-resistant primary immune thrombocytopenia (ITP)	Blood. 2011;118
15.	<b>Hasan 2005</b>	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Re-treatment with rituximab in ITP: comparison of standard dose with 2 forms of augmented rituximab	Blood. 2005;106
16.	<b>Hasan 2009</b>	Populacja	Odsetek pacjentów bez przebytej SPL wynosił 38%, brak wyników w podgrupie pacjentów bez przebytej SPL	Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens	Am J Hematol. 2009 Oct;84(10):661-5. doi: 10.1002/ajh.21512
17.	<b>Kuter 2009</b>	Interwencja	Niezgodna interwencja (ROM)	Comparison of splenectomy and treatment failure incidence in nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care: 1-year treatment and 6-month safety follow-up	Blood. 2009;114
18.	<b>Kuter 2010</b>	Interwencja	Niezgodna interwencja (ROM)	Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia	New England Journal of Medicine. 2010;363:1889-1899
19.	<b>Kuter 2012</b>	Interwencja	Niezgodna interwencja (ROM)	Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care	Am J Hematol. 2012 May;87(5):558-61. doi: 10.1002/ajh.23163. Epub 2012 Mar 28

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
20.	Li 2011	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia	Int J Hematol. 2011 Jan;93(1):91-8. doi: 10.1007/s12185-010-0753-z. Epub 2010 Dec 29
21.	Li 2013	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia	Clinical and Developmental Immunology. 2013;2013
22.	Miyakawa 2015	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane III fazy przeprowadzone wśród populacji japońskiej	Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy	Int J Hematol. 2015 Dec;102(6):654-61. doi: 10.1007/s12185-015-1887-9
23.	Nazi 2013	Metodyka	Badanie kohortowe podgrupy pacjentów z RCT dotyczące wpływu RTX na szczepienie	The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia	Blood. 2013 Sep 12;122(11):1946-53. doi: 10.1182/blood-2013-04-494096. Epub 2013 Jul 12
24.	Porcelijn 2017	Metodyka	List edytorski	Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients	Blood. 2017;129:3389-3391
25.	Rummel 2009	Interwencja	Niezgodna interwencja (ROM)	Efficacy and safety of romiplostim versus medical standard of care as chronic therapy for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia (ITP)	Haematologica. 2009;94:425-426
26.	Saleh 2000	Metodyka	Badanie nierandomizowane I/II fazy	A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia	Seminars in Oncology. 2000;27:99-103
27.	Warkentin 2008	Metodyka	Komentarz	"Spare-spleen-uximab" for chronic ITP	Blood. 2008;112:925-926
28.	Wasser 2011	Metodyka	Analiza wtórna, nierandomizowane porównanie interwencji (ramię SOC-RTX) z badania RCT	Use of rituximab in a study comparing the thrombopoietin mimetic romiplostim with standard of care (SOC) in patients with immune thrombocytopenia (ITP)	Blood. 2011;118
29.	Xu 2013	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Recombinant human thrombopoietin and rituximab vs rituximab monotherapy in corticosteroid-resistant primary immune thrombocytopenia: a multicenter randomized controlled study	Blood. 2013;122
30.	Zaja 2007	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	A Prospective Randomized Study of Rituximab and Dexamethasone vs Dexamethasone Alone in ITP	Blood. 2007;110
31.	Zaja 2008	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Haematologica. 2008;93:930-933

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Źródło
32.	Zaja 2010	Populacja	I linia leczenia, pacjenci uprzednio nieleczeni farmakologicznie	Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia	Blood 2010 Apr 8;115(14):2755-62. doi: 10.1182/blood-2009-07-229815. Epub 2010 Feb 3
33.	Zaja 2010	Metodyka	Jednoramienne badanie nierandomizowane II fazy	Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia	European Journal of Haematology. 2010;85:329-334
34.	Zhou 2015	Interwencja	Badanie porównujące RTX w monoterapii z RTX w skojarzeniu z rhTPO	A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP	Blood 2015 Mar 5;125(10):1541-7. doi: 10.1182/blood-2014-06-581868. Epub 2015 Jan 9
35.	Zwaginga 2010	Interwencja	Badanie porównujące różne dawki RTX	Interim analysis on a Dutch HOVON multicenter randomized open label phase II trial on 3 rituximab dosing schemes in chronic ITP patients	Blood. 2010;116
36.	Zwaginga 2015	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients	Haematologica. 2015 Mar;100(3):e90-2. doi: 10.3324/haematol.2014.110213. Epub 2014 Nov 25

## Aneks D. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania RITP

### RITP

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RTX jako terapii oszczędzającej śledzoną z PLC u pacjentów z ITP uprzednio leczonych GKS

W ramach badania przeprowadzono jedną analizę pośrednią.  
Okres obserwacji: 78 tygodni (lub 12 tygodni po SPL)

#### Kryteria włączenia

1) Diagnoza ITP; 2) Liczba płytek krwi  $<30 \times 10^9$  płytek/L (lub  $30-50 \times 10^9$  płytek/L, jeżeli wyższa liczba płytek krwi została uznana za niezbędną z powodu krwawień lub jednoczesnej terapii przeciwplatekowej); 3) Zachowana śledziona; 4) Wiek  $\geq 18$  lat; 5) Brak utrzymanej odpowiedzi na leczenie prednizonem lub prednizolonem ( $1-2$  mg/kg) stosowanym przez min. 2 tyg. lub nawrót w trakcie zmniejszania dawki GSK lub po zaprzestaniu terapii

#### Kryteria wykluczenia

1) Uprzednie stosowanie jakiegokolwiek II linii terapii ITP; 2) Wtórna ITP do układowego tocznia rumieniowatego lub nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego; 3) Ciąża lub okres karmienia piersią; 4) Udowodnione zakażenie wirusem HIV lub WZW typu B i C; 5) Niewydolność serca (NYHA $>2$ ); 6) Współistniejące nowotwory złośliwe; 7) Przewidywana długość życia  $<2$  lata; 8) Pierwotne lub wtórne zespoły niedoboru odporności; 9) Ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc; 10) Ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 6 mies.

POPULACJA		RTX	PLC
Liczba pacjentów		55	54
Pacjenci bez przebytej SPL		100%	100%
Wiek w latach, mediana (IQR)		46 (27–61)	46 (28–60)
Odsetek kobiet [%]		73%	72%
Liczba płytek krwi, $\times 10^9$ płytek/L, mediana (IQR)		16 (6–27)	21 (9–29)
Wskaźnik krwawień, mediana		2	4
Odsetek krwawień [%]	Wybroczyny	11%	13%
	Łagodna utrata krwi	35%	43%
	Całkowita utrata krwi	4%	4%
Wcześniejsze terapie, liczba pacjentów leczonych kortykosteroidami [%]		58%	44%
Czas trwania ITP w tygodniach, mediana (IQR)		37 (8–288)	50 (14–211)
Fazy ITP, liczba pacjentów [%]	Nowo rozpoznana (0–3 mies. od diagnozy)	33%	22%
	Przetrwiała (3–12. mies. od diagnozy)	24%	30%
	Przewlekła ( $>12$ mies. od diagnozy)	44%	48%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	RTX	PLC	
Dawkowanie	RTX: $375 \text{ mg/m}^2$ , i.v. 1 raz w tygodniu	PLC: 0,9% NaCl, i.v. 1 raz w tygodniu	

RITP	
<b>Okres leczenia</b>	4 tygodnie
<b>Okres obserwacji</b>	78 tygodni (lub 12 tygodni jeżeli przeprowadzono SPL)
<b>Kointerwencje</b>	Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów po randomizacji do danej grupy
<b>Cross-over</b>	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony
<b>Uwagi</b>	brak
OCENA WIARYGODNOŚCI	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>I°punkt końcowy</b>	Niepowodzenie leczenia lub SPL
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja blokowa (wielkość bloku 4) 1:1 ze stratyfikacją ze względu na ośrodek. Randomizacja centralna z wykorzystaniem zamkniętych kopert z kodem
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Zaślepienie</b>	TAK, podwójne (pacjent, badacz, analityk)
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) <sup>a</sup> Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTX: 3/58 (5%)</li> <li>• PLC: 0/54 (0%)</li> </ul> Zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTX: 1/55 (2%), w tym 1/55% (2%) z powodu zmiany diagnozy</li> <li>• PLC: 2/54 (4%), w tym 1/54 (2%) z powodu utraty w okresie obserwacji; 1/54 (2%) z powodu wycofania zgody</li> </ul>
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Sponsor badania</b>	South-East Regional Health Authority and Østfold Hospital; Roche
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niepowodzenie terapii lub SPL (SPL gdy liczba płytek krwi <math>&lt;20 \times 10^9</math> płytek/L lub konieczność zwiększenia dawki prednizonu lub prednizolonu <math>&gt;7,5</math> mg/dzień w celu utrzymania liczby płytek krwi <math>\leq 20 \times 10^9</math> płytek/L),</li> <li>• Odpowiedź ogólna (liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9</math> płytek/L po 4 tygodniach terapii) i utrata odpowiedzi ogólnej,</li> <li>• Odpowiedź całkowita (liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9</math> płytek/L po 4 tygodniach terapii) i utrata odpowiedzi całkowitej,</li> <li>• Toksyczność terapii</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE 3.0.</li> <li>• Krwawienia – ocena wg kryteriów WHO<sup>b</sup></li> </ul>

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*)

a) 3 pacjentów nie otrzymało przypisanego leczenia.

b) 0 – brak krwawienia; 1 – wybroczyny; 2 – niewielka utrata krwi; 3 – poważna utrata krwi; 4 – osłabiająca utrata krwi.

**Tabela 34.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RITP na podstawie Cochrane Handbook**

Obszar	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	Niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: centralna randomizacja blokowa ze stratyfikacją
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem zamkniętych kopert z kodami; informacja o alokacji była przekazywana do szpitalnej apteki za pośrednictwem faksu
Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Niskie	Zastosowano podwójne zaślepienie (pacjent, badacz) przeprowadzone w sposób poprawny
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny
Kompletność danych	Niskie	Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania. Nie podano informacji o sposobie imputacji brakujących danych
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Brak dostępnego protokołu do badania, jednak wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób
Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych