



IGNORANTIA NOCET

Nplate[®] (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Amgen Sp. z o.o.

Warszawa, 20.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

20 września 2019 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.21.2019.KMu.3 z dnia 7 czerwca 2019 r. oraz OT.4331.22.2019.PW.5 z dnia 14 czerwca 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 listopada 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Koncepcja analizy; * Kontrola jakości; * Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Opis problemu zdrowotnego; * Oszacowanie liczebności populacji; * Wyszukiwanie i opis wytycznych; * Wyszukiwanie i opis zagranicznych rekomendacji finansowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Niezaspokojone potrzeby chorych; * Efekty zdrowotne; * Rodzaj dowodów i kierunki analiz; * Opis wyboru komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> * Opis interwencji; * Opis polskich rekomendacji finansowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny	15
3.1. Wybór populacji docelowej.....	15
3.2. Definicja.....	16
3.3. Etiologia i patogenez.....	17
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
3.6.1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	28
3.6.2. Obciążenie chorobą	34
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	35
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	35
3.7.2. Rekomendacje finansowe	61

4. Interwencja – romiplostim	83
5. Komparatory	86
5.1. Przedstawienie technologii opcjonalnych i uzasadnienie wyboru komparatora	86
5.2. Opis komparatorów	91
6. Niezaspokojone potrzeby chorych.....	98
7. Efekty zdrowotne.....	100
8. Rodzaj i jakość dowodów	102
9. Kierunki analiz	103
9.1. Analiza kliniczna.....	103
9.2. Analiza ekonomiczna	107
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	108
10. Załączniki	110
10.1. Projekt Programu lekowego	110
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	118
11. Spis tabel	119
12. Bibliografia.....	120

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIEOP	wł. <i>Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica</i> – włoskie stowarzyszenie hematologii i onkologii dziecięcej
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APC	ang. <i>antigen-presenting cells</i> – komórki prezentujące antygen
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CED	ang. <i>Committee to Evaluate Drugs</i> – komitet tworzący rekomendacje medyczne w prowincji Ontario
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EDTA	ang. <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i> – wersenian sodu
ELT	eltrombopag
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HAT pack	ang. <i>Home Administration Training pack</i> – zestaw szkoleniowy do samodzielnego podawania leku w domu
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
Ig	ang. <i>immunoglobulin</i> – immunoglobulina
Ig anty-D	immunoglobulina anty-D
IgIV	immunoglobulina dożylna
ITP	ang. <i>primary immune thrombocytopenia</i> – pierwotna małopłytkowość immunologiczna
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndromes</i> – zespoły mielodysplastyczne
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
ROM	romiplostym
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TPO	trombopoetyna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Nplate® (ROM, romiplostym) stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, opis interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

POPULACJA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest nabytym schorzeniem immunologicznym, charakteryzującym się izolowaną małopłytkowością, z liczbą płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$, przy jednoczesnym braku innych przyczyn wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Etiologia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

jest wieloczynnikowa i wciąż nie do końca poznana. Istotną rolę odgrywa interakcja między płytkami krwi i komórkami prezentującymi antygen a limfocytami T i B.

Objawy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej można umownie przyporządkować do dwóch grup:

- ⊕ krwawienia;
- ⊕ inne objawy, nie związane z krwawieniami.

Większość osób choruje bezobjawowo, dopóki liczba płytek krwi jest wyższa niż 50 000/ μ l. Gdy dojdzie do krwawienia chorzy doświadczają różnego rodzaju objawów. Najczęściej jest to krwawienie z błon śluzowych, z nosa, z dziąseł oraz wybroczyny skórne, czy łatwe siniaczenie, a u kobiet dodatkowo przedłużające się i obfite miesiączki. Utrzymująca się niska liczba płytek krwi (<20 000 / μ l) może przyczynić się również do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień wewnątrzczaszkowych. Ryzyko zgonu z powodu krwotoku jest zależne od wieku i waha się od 0,4% u chorych w wieku <40 lat, 1,2% w wieku 40-60 lat i wzrasta do 13% u osób w wieku >60 lat.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy **populacja docelowa** (wnioskowana) dla produktu leczniczego Nplate® (romiplostym), obejmuje:

- ⊕ dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej oraz z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) XXXXXXXXXX
- ⊕ dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).

Populacja docelowa obejmuje węższą grupę chorych niż wskazana w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Nplate®*, gdyż w przypadku chorych dorosłych uwzględnia wyłącznie chorych po wykonanym zabiegu splenektomii. Zawężenie populacji docelowej ma na celu wpisanie się w **niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanej grupy chorych**,

u których występuje największe zapotrzebowanie odnośnie refundacji nowej, skutecznej opcji terapeutycznej.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie romiplostym. Jest on przeciwciałem peptydowym złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi.

Produkt leczniczy Nplate® wskazany jest w leczeniu chorych w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Produkt leczniczy Nplate® powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała chorego na początku leczenia. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.

Oceniana technologia ma być **finansowana w Polsce w ramach następujących programów lekowych:**

- ⊕ *Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D 69.3);*
- ⊕ *Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D 69.3).*

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Nplate® dotyczy objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach obecnie obowiązujących Programów lekowych dla eltrombopagu, dedykowanych chorym z ITP.

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA I WYBÓR KOMPparatorÓW

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych, w populacji dorosłych chorych na ITP w pierwszej linii leczenia stosuje się przede wszystkim kortykosteroidy, u części chorych z przeciwwskazaniami do ich stosowania, nie

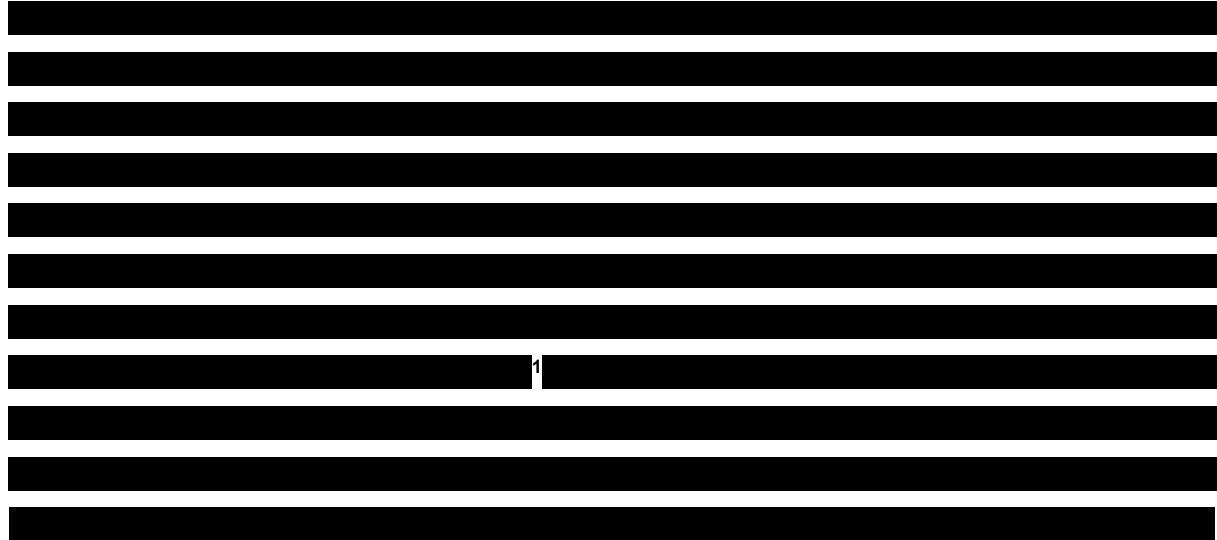
odpowiadających na terapię przy ich zastosowaniu lub z krwawieniem albo dużym jego ryzykiem stosuje się immunoglobuliny. W drugiej linii leczenia znajdują zastosowanie agoniści receptora TPO (trombopoetyna), rytuksymab oraz leki immunosupresyjne takie jak mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna. Danazol i dapson są wskazane przede wszystkim osób w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii. Zastosowana może być również cyklosporyna. U chorych poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub odpornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia udowodnioną skuteczność mają agoniści receptora TPO (romiplostym, eltrombopag).

Ponieważ **rozważana populacja docelowa dla ROM obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)** w niniejszej analizie, należy uwzględnić jako komparatory dla ROM jedynie leki stosowane po niepowodzeniu tych terapii. Analiza danych z polskich i zagranicznych wytycznych wskazuje, że w takim przypadku **komparatorem dla romiplostymu powinien być eltrombopag**. Lek ten jest w Polsce refundowany, należy do tej samej klasy co wnioskowana interwencja oraz zalecany jest w tej samej linii leczenia co ROM.

W populacji dzieci chorych na ITP w pierwszej linii leczenia stosuje się przede wszystkim kortykosteroidy, u części chorych z przeciwwskazaniami do ich stosowania, nie odpowiadających na terapię przy ich zastosowaniu lub z krwawieniem albo dużym jego ryzykiem stosuje się immunoglobuliny. W kolejnej linii leczenia znajdują zastosowanie terapie takie jak agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag), kortykosteroidy – stosowane w wysokich dawkach, przeciwciała monoklonalne (rytuksymab) czy cyklosporyna A.

Ponieważ **rozważana populacja docelowa dla ROM obejmuje dzieci z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)**, podobnie jak w populacji osób dorosłych, uznano, iż w niniejszej analizie należy uwzględnić jako komparatory dla ROM jedynie leki stosowane po niepowodzeniu pierwszej linii terapii. Analiza polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych wskazuje, iż właściwym komparatorem dla ROM w rozpatrywanej populacji chorych jest drugi z rekomendowanych agonistów receptora trombopoetyny tj.

eltrombopag. Lek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, należy do tej samej klasy co wnioskowana interwencja oraz zalecany jest w tej samej linii leczenia co ROM.

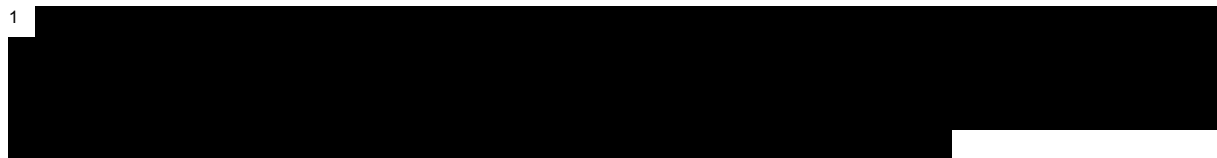


Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

EFEKTY ZDROWOTNE

Głównym celem leczenia pierwotnego ITP powinno być zapewnienie wystarczającej liczby płytek, aby zapobiec lub zatrzymać krwawienie nie zaś korygowanie liczby płytek krwi do prawidłowych poziomów. W przewlekłym ITP celem leczenia jest również unikanie lub odrzucanie ryzyka związanego ze zastosowaniem terapii o gorszym profilu bezpieczeństwa (np. splenektomii), zmniejszenie ekspozycji na kortykosteroidy i osiągnięcie długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do takich efektów zdrowotnych jak:

¹ 

- ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ zmniejszenie krwawień;
- ⊕ zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego;
- ⊕ konieczność zastosowania leczenia ratunkowego;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu względem wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji. W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną

publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Nplate® (romiplostym) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Nplate® (romiplostym) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Nplate® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Nplate® (ROM, romiplostym) stosowanego w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną; ITP, ang. *immune thrombocytopenic purpura*), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
-

- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Nplate® wskazany jest w leczeniu chorych w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) [11].

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Nplate® (romiplostym), obejmuje:

- ⊕ dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej oraz z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny);
- ⊕ dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Nplate® dotyczy objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach obecnie obowiązujących Programów lekowych dla eltrombopagu, dedykowanych chorym z ITP. ■



Populacja docelowa obejmuje węższą grupę chorych niż wskazana w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Nplate®*, gdyż w przypadku chorych dorosłych uwzględnia wyłącznie chorych po wykonanym zabiegu splenektomii. Zawężenie populacji docelowej ma na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanej grupy chorych, u których występuje największe zapotrzebowanie odnośnie refundacji nowej, skutecznej opcji terapeutycznej. Na zasadność wnioskowania o refundację leku Nplate® w zawężonej populacji chorych dorosłych wskazano już w 2010 roku w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], w której podkreślono, iż: „(...) *zasadnym jest zdefiniowanie wąskiej docelowej populacji chorych wymagających terapii romiplostymem – chorych, dla których brak jest innych opcji terapeutycznych. Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii i umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia*”.

Oszacowania dotyczące liczebności rozpatrywanej populacji docelowej dla produktu leczniczego Nplate® przedstawiono w rozdziale 3.6.

3.2. Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest nabytym schorzeniem immunologicznym, charakteryzującym się izolowaną małopłytkowością, z liczbą płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$, przy jednoczesnym braku innych przyczyn wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością [38].

Do niedawna ITP określano mianem idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*). Nazwę tę zmieniono na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, uwzględniając fakt, że u wielu chorych nie dochodzi do wystąpienia plamicy, a w większości przypadków choroba ma charakter (auto)immunologiczny, a nie idiopatyczny [16].

Tradycyjnie wyodrębniano następujące postaci ITP:

- ⊕ ostrą (o nagłym początku, utrzymującą się krócej niż 6 miesięcy);

- ⊕ przewlekłą (utrzymującą się ponad 6 miesięcy);
- ⊕ oporną (jeśli niewielka liczba płytek krwi utrzymywała się pomimo zastosowania odpowiedniej terapii farmakologicznej lub splenektomii) [16].

W 2009 r. Międzynarodowa Grupa Ekspertów Hematologii dokonała standaryzacji terminologii, definicji i kryteriów przebiegu ITP. Zaproponowano nowe nazewnictwo faz ITP oparte o czas od momentu rozpoznania choroby:

- ⊕ nowo rozpoznana ITP (trwającą do 3 miesięcy od rozpoznania);
- ⊕ przetrwała ITP (czas trwania od 3 do 12 miesięcy od rozpoznania; obejmuje chorych, którzy nie uzyskali spontanicznej remisji lub nie utrzymują całkowitej odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ przewlekła ITP (czas trwania >12 miesięcy od rozpoznania) [16, 22, 31].

Ustalono także, iż określenie wtórna ITP powinno być używane w odniesieniu do wszystkich form małopłytkowości spowodowanej mechanizmem immunologicznym, oprócz pierwotnej ITP. Wtórne postaci ITP dotyczą małopłytkowości występującej w przebiegu chorób podstawowych lub spowodowanej ekspozycją na określone leki [22, 31].

Zarówno Międzynarodowa Grupa Ekspertów Hematologii oraz Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ASH, ang. *American Society of Hematology*) wyodrębniły także ciężką pierwotną małopłytkowość immunologiczną, którą stwierdza się u chorych z aktywnym krwawieniem, wymagający bezwzględnie wdrożenia intensywnego leczenia, czy zwiększenia dawek leków, a także oporną pierwotną małopłytkowość immunologiczną definiowaną jako ciężka postać ITP występująca pomimo splenektomii (brak odpowiedzi na splenektomię lub utrata odpowiedzi po wykonaniu splenektomii) [26, 31].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest wieloczynnikowa i wciąż nie do końca poznana. Istotną rolę odgrywa interakcja między płytkami krwi i komórkami prezentującymi antygen (APC, ang. *antigen-presenting cells*) a limfocytami T i B [37].

Obecnie wskazuje się na kilka mechanizmów stanowiących przyczynę małopłytkowości. Pierwotnie uważano, że jedynym mechanizmem leżącym u podłoża ITP jest niszczenie płytek krwi przez przeciwciała. Niemniej jednak, coraz więcej dowodów wskazuje na to, że patofizjologia ITP obejmuje też inne mechanizmy, takie jak niszczenie płytek za

pośrednictwem limfocytów T oraz suboptymalne wytwarzanie płytek krwi w szpiku kostnym [16].

Przyczyna wytwarzania autoprzeciwciał przeciwko własnym płytkom krwi nie jest poznana. Najważniejszym modulatorem produkcji płytek krwi jest trombopoetyna (TPO). Endogenna TPO wiąże się z receptorami na megakariocytach w szpiku kostnym, pobudzając je do wytwarzania płytek krwi. Płytki krwi w normalnej sytuacji są eliminowane z krwiobiegu w śledzionie. Szybkość wytwarzania płytek krwi pozostaje w odwrotnej zależności od poziomu endogennej TPO, ale przy małopłytkowości immunologicznej występuje funkcjonalny niedobór trombopoetyny, przyczyniający się do stanu małopłytkowości [16].

Przeciwciała wiążące się z płytkami krwi mogą wiązać się także z megakariocytami uszkodzając je i prowadząc do ich niedojrzałości i zmniejszonej produktywności. U ponad 50% chorych na ITP nie rozpoznaje się przyczyny związanej z przeciwciałami. W takich przypadkach małopłytkowość immunologiczna może być związana z mechanizmami o podłożu komórkowym, w których płytki są niszczone przez reaktywne cytotoksyczne limfocyty T z cząsteczkami CD8(+) lub inne regulacyjne limfocyty T. U dzieci wystąpienie ITP może wynikać z odpowiedzi na zakażenie wirusowe (np. ospa, świnka, różyczka) lub na szczepienia, w szczególności żywymi szczepami bakterii [16].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podsumowanie patologicznych mechanizmów zachodzących u chorych na ITP, skutkujących małopłytkowością.

Tabela 1.
Etiologia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Mechanizm	Zmiana
Nieprawidłowa humoralna i/lub komórkowa odpowiedź odpornościowa	Produkcja autoprzeciwciał przeciwplatek przez autoreaktywne limfocyty B
	Nieprawidłowa immunologiczna odpowiedź komórkowa (autoreaktywne limfocyty T)
	Cytotoksyczność zależna od limfocytów T
	Aktywacja naturalnych komórek zabijających
Zaburzenie produkcji płytek krwi	Hamowanie megakriocytopoezy i trombopoezy przez przeciwciała przeciwplatekowe
	Zaburzenie wydzielania trombopoetyny

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Podolak-Dawidziak 2009* [29]

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ITP, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, odbywa się na drodze diagnostyki wykluczającej, co oznacza, że diagnoza opiera się na odrzuceniu innych przyczyn małopłytkowości [37].

Do badań podstawowych zalicza się:

- ⊕ wywiad rodzinny i medyczny;
- ⊕ badanie przedmiotowe;
- ⊕ badanie morfologii krwi i retikulocytów;
- ⊕ rozmaz krwi obwodowej;
- ⊕ ocenę biopsji szpiku (u wybranych chorych);
- ⊕ grupę krwi;
- ⊕ bezpośredni test antyglobulinowy;
- ⊕ badanie w kierunku HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności) i HCV (ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C) [38, 29].

Szczegółowe dane z wywiadu pozwalają na wyeliminowanie małopłytkowości występującej rodzinnie (co sugeruje tło dziedziczne), zależnej od ekspozycji na różne leki (np. hamujące czynność płytek krwi), wcześniej rozpoznanych chorób, które może wikłać małopłytkowość (m.in. zakażenie wirusem HIV i HCV, toczeń układowy trzewny, nowotwory układu chłonnego, choroby szpiku kostnego, choroby wątroby), małopłytkowości poprzetoczeniowej, czy niedawnej immunizacji (ciąża) [38].

Początek choroby może być nagły, ostry (częściej u dzieci i młodzieży) lub przewlekły. Wywiad z chorym oraz badanie fizykalne wskazują typ, nasilenie oraz czas trwania ewentualnych krwawień [29, 38].

Podstawą rozpoznania jest izolowana małopłytkowość (liczba płytek krwi $<100\ 000/\mu\text{l}$). Dodatkowo obserwuje się obecność płytek olbrzymich oraz zwiększoną średnią objętość płytek. Stężenie hemoglobiny, liczba krwinek czerwonych i białych powinny być prawidłowe. W rozmazie krwi obwodowej należy dokładnie ocenić krwinki czerwone, białe oraz płytki krwi pod kątem nieprawidłowości wskazujących na występowanie innych niż ITP schorzeń [38, 29].

Niedokrwistość może być skutkiem znacznej utraty krwi (niedokrwistość normocytowa) lub przewlekłej utraty krwi (niedokrwistość mikrocytowa z niedoboru żelaza). W ocenie rodzaju niedokrwistości przydatne jest zbadanie liczby retikulocytów, która jest zmniejszona, gdy

erytropoeza jest osłabiona, a zwiększona przy nasilonym niszczeniu krwinek czerwonych (hemoliza) [29, 38].

W przypadku wystąpienia znacznej małopłytkowości bez towarzyszących objawów skazy krwotocznej należy obok badania z zastosowaniem jako antykoagulantu wersenianu sodu (EDTA ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*) wykonać je także w obecności innego antykoagulantu, np. cytrynianu sodu lub heparyny. Przyczyną tzw. rzekomej małopłytkowości mogą być niepełne przeciwciała EDTA-zależne, co wywołuje zlepianie się płytek krwi [29, 38].

Wykonanie bezpośredniego testu antyglobulinowego zaleca się u chorych ze zwiększonym niszczeniem krwinek czerwonych oraz przed podjęciem leczenia immunoglobuliną anti-D [29, 38].

W populacji pediatrycznej, badania w kierunku zakażeń HIV, HCV i wirusem cytomegalii należy wykonać w uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza przewlekających się. Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci. Z kolei, u dzieci wskazane jest oznaczenie ilościowego stężenia immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) ze względu na możliwość ujawnienia zmiennego zespołu niedoboru odporności lub izolowanego niedoboru IgA [38].

Dodatkowym badaniem, które można zastosować w diagnostyce ITP jest biopsja aspiracyjna szpiku kostnego. Jej zastosowanie zalecane jest jedynie u chorych po 60. r.ż. (wykluczenie zespołów mielodysplastycznych), u chorych, u których rozważa się splenektomię, w nawrocie choroby po splenektomii, przy współistnieniu objawów ogólnych lub pojawieniu się nieprawidłowości w innych liniach komórkowych. Badanie szpiku kostnego u dzieci zalecane jest tylko wtedy, gdy w badaniu morfologii krwi i rozmazie stwierdza się nieprawidłowości inne niż izolowana małopłytkowość lub gdy występują bóle kostne, powiększenie śledziony, wątroby lub węzłów chłonnych, niewyjaśnione innymi przyczynami. Ocena szpiku powinna być rozważona także w przypadkach słabej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu lub braku odpowiedzi [16, 38].

Drugą grupę badań stanowią testy o potencjalnej przydatności diagnostycznej:

- ⊕ badanie przeciwciał przeciwplatek skierowanych przeciwko swoistym glikoproteinom płytek – nie jest zalecane do rutynowej diagnostyki, nie są one bowiem swoiste dla ITP oraz nie wykrywa się ich u około 40% chorych z ITP;
-

- ⊕ badanie przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe i antykoagulant tocznia) – występują u około 40% chorych z ITP. Rutynowe oznaczanie tych przeciwciał bez obecności objawów zespołu antyfosfolipidowego nie ma uzasadnienia;
- ⊕ badanie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie i pomiar stężenia hormonu tyreotropowego – mogą być użyteczne u chorych z ITP, ponieważ u około 8-14% występują objawy nadczynności tarczycy;
- ⊕ oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych – jest pomocne w różnicowaniu z toczniem rumieniowatym układowym;
- ⊕ test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – pozwala na różnicowanie z małopłytkowością u kobiet w ciąży.
- ⊕ badanie reakcji łańcuchowej polimerazy w kierunku parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii – może być pomocne w diagnostyce przyczyn wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej [29, 38].

Do trzeciej grupy testów zalicza się te, których przydatność w diagnostyce nie została udowodniona lub jest niepewna. Są to: stężenie trombopoetyny w surowicy, badanie retikulopłytek metodą cytometrii przepływowej, czas krwawienia, stężenie immunoglobuliny G zaadsorbowanych na płytkach krwi, aktywność dopełniacza w surowicy, badanie czasu przeżycia płytek krwi [29, 38].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podsumowanie zalecanego postępowania diagnostycznego u chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.

Tabela 2.
Zalecane postępowanie diagnostyczne u chorych na ITP

Ocena podstawowa	Badania potencjalnie przydatne	Badania o nieudowodnionej korzyści
Wywiad medyczny chorego	Swoiste przeciwciało przeciw glikoproteinie	Trombopoetyna
Wywiad rodzinny	Przeciwciała antyfosfolipidowe (w tym antykardiolipina oraz antykoagulant toczniowy)	Retykulocyty
Badanie fizykalne	Przeciwciała przeciw tarczycy oraz czynność tarczycy	Immunoglobulina G związana z płytkami
Morfologia krwi oraz liczba retikulocytów	Test ciążowy u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę	Czas krwawienia
Rozmaz krwi obwodowej	Przeciwciała przeciwjądrowe	Badanie przeżycia płytek krwi

Ocena podstawowa	Badania potencjalnie przydatne	Badania o nieudowodnionej korzyści
Ilościowe oznaczenie poziomu immunoglobulin (tylko u dzieci)	Reakcja łańcuchowa polimerazy wirusowej pod kątem parwowirusa i wirusa cytomegalii	Dopełniacz w surowicy
Badanie szpiku kostnego (u wybranych chorych)		
Grupa krwi (czynnik Rh)		
Bezpośredni test antyglobulinowy		
<i>Helicobacter pylori</i> *		
Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)**		
Wirus zapalenia wątroby typu C**		

*z powodu zakażenia ok. 80% populacji polskiej test w kierunku obecności *Helicobacter pylori* ma ograniczone zastosowanie, zamiast testu immunologicznego zaleca się zastosowanie bardziej czułego mocznikowego testu oddechowego lub badania na obecność antygenu w kale

**w populacji pediatrycznej zalecane jedynie w uzasadnionych przypadkach

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji EBMT 2011, Zawilska 2010 [16, 38]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dorosłych ma zazwyczaj początek bezobjawowy, bez poprzedzającej infekcji wirusowej lub innej choroby. Choroba ma najczęściej charakter przewlekły i znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. Z kolei, ITP u dzieci ma z reguły przebieg krótkotrwały, a w co najmniej 2/3 przypadków obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy [38].

Zakres objawów przedmiotowych i podmiotowych ITP może być bardzo szeroki. U wielu chorych albo nie ma żadnych objawów skazy, albo objawy te są jedynie niewielkie. Częstość i nasilenie powikłań krwotocznych zależy od liczby płytek krwi, a także od dodatkowych czynników, jakimi są: wiek, zakażenia, niewydolność nerek, stosowanie leków upośledzających układ hemostazy lub powodujących uszkodzenie śluzówki żołądka oraz narażający na urazy styl życia [38].

Objawy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej można umownie przyporządkować do dwóch grup:

- ⊕ krwawienia;
- ⊕ inne objawy, nie związane z krwawieniami [23].

Większość osób choruje bezobjawowo, dopóki liczba płytek krwi jest wyższa niż 50 000/ μ l, dlatego u ok. 21% dorosłych choroba diagnozowana jest przypadkowo podczas rutynowego badania krwi. Gdy dojdzie do krwawienia chorzy doświadczają różnego rodzaju objawów. Najczęściej jest to krwawienie z błon śluzowych, z nosa, z dziąseł oraz wybroczyny skórne, czy łatwe siniaczenie, a u kobiet dodatkowo przedłużające się i obfite miesiączki. Utrzymująca się niska liczba płytek krwi (<20 000 / μ l) może przyczynić się również do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień wewnątrzczaszkowych. Te ostatnie należą do najbardziej niebezpiecznych i śmiertelnych, ale występują rzadko i dotyczą głównie chorych w podeszłym wieku, u których występują choroby współistniejące [38, 16, 23].

U dzieci z ITP choroba zazwyczaj objawia się w sposób ostry, z nagłym krwawieniem śluzówkowo-skórnym, izolowaną trombocytopenią i niewielką liczbą innych objawów. Wybroczyny skórne i zasiniaczenia mogą być rozległe, jednak wiele dzieci z ITP ma tylko minimalne objawy wskazujące na krwawienia, pomimo zaawansowanej małopłytkowości. Typowe objawy są podobne jak te występujące u dorosłych i obejmują płamicę, krwawe wybroczyny skórne, krwawienie z nosa, krwiomocz i – w przypadku nastoletnich dziewcząt – krwotok miesiączkowy [4].

U chorych na ITP poza objawami związanymi z zaburzeniem hemostazy występuje jeszcze szereg innych objawów wpływających głównie na jakość życia. Należą do nich: zmęczenie, bezsenność, zgaga, utrata apetytu, wypadanie włosów oraz (szczególnie u osób dorosłych) niepokój związany z ryzykiem niekontrolowanego krwawienia [16].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie u osób dorosłych jest gorsze niż u dzieci – prawdopodobieństwo rozwoju przewlekłej choroby jest większe, a spontaniczne remisje zdarzają się dużo rzadziej. Pomimo tego u chorych, którzy reagują na terapię umieralność jest zbliżona do umieralności w populacji ogólnej [16].

U dzieci, szczególnie poniżej 10 roku życia, pierwotna małopłytkowość immunologiczna ma zazwyczaj ostry przebieg, ustępując samoistnie po paru tygodniach lub miesiącach. U ok. 80% dzieci dochodzi do samoistnych remisji w ciągu 6 miesięcy, od wystąpienia choroby, bez

względu na to, czy zastosowano leczenie czy nie. Tylko u około 15-20% dzieci choroba przybiera postać przewlekłą [16].

Zachorowalność i umieralność wzrasta w grupie chorych opornych na leczenie, u których reakcja na terapię nie występuje w ciągu kilku pierwszych lat od rozpoznania. W tej grupie śmiertelne powikłania występują nawet u 3% chorych rocznie. Do najczęstszych przyczyn zgonu należą krwotok wewnątrzczaszkowy oraz zakażenia [16].

U chorych na ITP ryzyko siniaczenia i samoistnych krwawień jest podwyższone. U chorych z liczbą płytek krwi poniżej $30 \times 10^9/l$ występuje podwyższone ryzyko poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia (np. krwotok wewnątrzczaszkowy, krwawienie śluzówkowo-skinne, krwawienie z dolnej części układu pokarmowego, inne krwawienia wewnętrzne oraz krwotok miesiaczkowy). Niemniej krwawienia zagrażające życiu rzadko występują u chorych, u których liczba płytek krwi wynosi powyżej $10 \times 10^9/l$. Wydaje się, że wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego i/lub śmiertelnego krwawienia, przy czym ryzyko to rośnie z wiekiem [16].

Ryzyko zgonu z powodu krwotoku jest zależne od wieku i waha się od 0,4% u chorych w wieku <40 lat, 1,2% w wieku 40-60 lat i wzrasta do 13% u osób w wieku >60 lat. Śmiertelność 5-letnią wyznaczono na 2% dla młodszych chorych oraz 48% dla starszych. Natomiast przewidywany czas życia 30-letniej kobiety chorującej na oporną postać ITP ulega skróceniu o 20,4 lat [39].

Oprócz zagrożeń związanych z ryzykiem wystąpienia ciężkich lub śmiertelnych krwawień, niebezpieczne dla chorych na ITP są także powikłania związane z leczeniem (np. glikokortykosteroidami, dożylnymi immunoglobulinami, innymi lekami immunosupresyjnymi) oraz splenektomią. W literaturze wskazuje się, że zgony u chorych na ITP, w szczególności tych opornych na leczenie są związane nie tylko z krwawieniami, ale również z powikłaniami związanymi z leczeniem. W jednej z publikacji wskazano, że stosowanie kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, jak również sam fakt wykonania splenektomii zwiększają ryzyko występowania infekcji o ciężkim nasileniu. W analizie tej wykazano, że w ocenianej grupie więcej zgonów wystąpiło z powodu infekcji niż z powodu krwawień, a infekcje zakończone zgonem były w co najmniej połowie przypadków związane z leczeniem [30, 39].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Podstawową monitorowania postępów choroby jest badanie liczby płytek krwi. Ich regularne oznaczanie, zwłaszcza u chorych objawowych, pozwala zapobiec wystąpieniu incydentów krwotocznych poprzez wdrożenie odpowiedniej terapii lub dostosowanie dawki już stosowanych leków. Ponadto, jeśli chory wymaga przeprowadzenia zabiegu stomatologicznego lub chirurgicznego, należy zbadać liczbę płytek krwi, aby upewnić się, że mieści się ona w bezpiecznym zakresie [16].

W trakcie terapii chorych należy monitorować pod kątem możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Szczególnej uwagi wymagają chorzy leczeni długotrwale kortykosteroidami, czy immunosupresantami. Chorzy stosujący kortykosteroidy przez dłuższy czas (powyżej 6 miesięcy), zwłaszcza po ukończeniu 60 r.ż. wymagają monitorowania gęstości kości oraz zastosowania profilaktyki osteoporozy. Z kolei, ciągłe stosowanie leków immunosupresyjnych wymaga obserwacji pod kątem wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych, w tym zaburzeń czynności wątroby, supresji szpiku kostnego i wtórnych nowotworów złośliwych (np. limfoidalnych) [16].

Biorąc pod uwagę, iż objawy ITP mogą mieć istotny wpływ na jakość życia chorych, monitorowanie postępów choroby powinno opierać się także na obserwacji chorego pod kątem wpływu ITP na aktywność, funkcjonowanie w codziennym życiu oraz ich stan emocjonalny. Zapewnienie odpowiedniej terapii, mającej na celu uzyskanie bezpiecznej liczby płytek krwi, a przez to kontrolę objawów fizycznych i poprawę jakości życia ma kluczowe znaczenie w pomocy chorym i ich rodzinom [16].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna znajduje się na liście chorób rzadkich. Według organizacji Orphanet z 2018 r., chorobowość na ITP w Europie wynosi 25,0 na 100 000 osób, a zapadalność 6,75 na 100 000 osób. Z kolei, według danych EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków) z 2015 r., zapadalność na ITP w ciągu roku, wśród dorosłych wynosi 1,6-3,9 na 100 000 osób populacji europejskiej [18, 28].

W populacji dorosłych, stosunek kobiet do mężczyzn chorych na przewlekłą ITP wynosi ok. 2:1. Szczególnie częściej ITP występuje w populacji kobiet w wieku 30-60 lat. Zapadalność na ITP wzrasta z wiekiem, przy czym u chorych >60 lat różnica zależna od płci zanika. ITP wieku dziecięcego cechuje się zapadalnością w przedziale 1,9-6,4 na 100 000 osób/rok, z równym rozkładem dla obu płci [18, 39].

Rzadko obserwuje się samoistną remisję choroby. Dochodzi do niej u 5-11% chorych, przy czym u osób dorosłych występuje ona znacznie rzadziej niż u dzieci. Co istotne, u ponad 20% chorych na ITP rozpoznaje się występowanie innych schorzeń immunologicznych, tj. toczeń rumieniowaty układowy, immunologiczna choroba tarczycy lub przewlekłe zakażenia [15, 18, 39].

Próba oceny występowania, zachorowalności i sposobu leczenia ITP w Polsce stanowiło ankietowe badanie *PLATE* – ocena częstości występowania, stopnia zaawansowania i sposobów leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej w Polsce. Badanie to przeprowadzono w okresie od października 2007 r. do września 2008 r. w 42 ośrodkach, do których zgłosiło się 1 331 chorych. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety *PLATE* wynosiła 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii [39].

Według badania *PLATE*, w 42 analizowanych ośrodkach było zarejestrowanych łącznie 3 228 chorych na ITP. Z tej grupy 41% chorych nie było leczonych, 32% otrzymywało glikokortykosteroidy, u 11% stwierdzono oporność na glikokortykosteroidy, a u 16% chorych wykonano poprzednio splenektomię. Odsetek chorych po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami wyznaczono na średnio 4%. Zatem roczna populacja obejmująca chorych po splenektomii, którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na kortykosteroidy wynosiła ok. 130 chorych populacji ogółem. Należy zauważyć, że liczebność populacji może być niższa, ze względu na to, iż chorzy w analizowanym wskazaniu mogą również wykazać niedostateczną odpowiedź po innym leczeniu farmakologicznym (np. immunoglobuliny, leki immunosupresyjne). Ponadto, obliczenia te należy traktować z niepewnością, gdyż badanie *PLATE* przeprowadzono ok. 10 lat temu.

Analizę danych klinicznych i demograficznych w populacji pediatrycznej przeprowadzono na podstawie dokumentacji pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy w latach 2002-2011 z powodu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Ostatecznie, kryteria rozpoznania ITP spełniło 209 chorych. Biorąc pod uwagę przyjętą nomenklaturę, tj. uwzględniając definicje historyczne oraz współcześnie obowiązujące od 2009 roku, oparte na konsensusie grupy ekspertów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*), chorym przypisano rozpoznania ostateczne. Zgodnie ze współczesnymi definicjami 98,6% spełniało kryteria rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Wśród 206 chorych nowo zdiagnozowaną pierwotną małopłytkowość immunologiczną rozpoznano u 80,6%, przetrwała ITP u 9,7% i przewlekłą ITP u 9,7% dzieci. Inną kategoryzację chorych obserwowano po uwzględnieniu historycznych kryteriów podziału. Ostra ITP stanowiła 86,12% przypadków, a przewlekła postać dotyczyła prawie 14% badanych. Podobnie liczba dzieci z ciężką postacią ITP różniła się znacząco w zależności od przyjętych definicji. Według aktualnej nomenklatury ponad dwukrotnie rzadziej rozpoznano ciężką postać małopłytkowości.

W konsekwencji postawionego rozpoznania 68,9% chorych poddano terapii. Jako pierwszą linię leczenia najczęściej stosowano: dożylnie preparaty immunoglobulin (79/144), glikokortykosteroidy podawane zarówno dożylnie, jak i drogą doustną (51/144) lub obie grupy leków łącznie (14/144). U pozostałych 31,1% dzieci podjęto natomiast decyzję o oczekiwaniu na samoistną remisję pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, bez konieczności wdrażania leczenia.

W czasie przeglądu dostępnych danych literaturowych odnaleziono (i przedstawiono powyżej) dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości oraz rozpowszechnienia choroby w Polsce jedynie dla populacji szerszej niż wnioskowana (chorzy na ITP). Brak możliwości odnalezienia szczegółowych danych epidemiologicznych dla wnioskowanej populacji chorych może być związany z faktem, iż ITP jest chorobą rzadką.

W podrozdziale poniżej przedstawiono własne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ROM w Polsce, na podstawie dostępnych danych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

 [REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■



	■	■
	■	■
	■	■

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej zostanie przedstawione w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

3.6.1. Obciążenie chorobą

Istotnym powikłaniem ITP są krwawienia. Mają one bezpośredni wpływ na chorobowość, śmiertelność, jakość życia chorych oraz podejmowane decyzje terapeutyczne. Wyniki przeglądu systematycznego *Neunert* z 2015 r. wskazują, że odsetek krwotoków śródmózgowych jest wyższy u dorosłych niż dzieci (1,4% vs 0,4%), natomiast krwawienia inne niż śródmózgowe obserwuje się częściej w populacji pediatrycznej niż u dorosłych (20,2% vs 9,6%) [26].

Obok objawów związanych z zaburzeniami hemostazy, u chorych na ITP występuje jeszcze szereg innych objawów wpływających głównie na jakość życia. Często obserwuje się zmęczenie, strach przed krwawieniem, czy wycofanie z aktywności zawodowej i społecznej. Jakość życia związana ze zdrowiem osób dorosłych chorujących na przewlekłą ITP została oceniona na znacznie niższą niż w populacji ogólnej, plasującą się między jakością życia chorych na raka, a chorymi na niewydolność serca [16,23].

Oprócz zagrożeń wynikających z ryzyka wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu krwawień i innych objawów ITP, chorym grożą także liczne powikłania związane z leczeniem glikokortykosteroidami, dożylnymi immunoglobulinami, danazolem, innymi lekami immunosupresyjnymi lub rytuksymabem. Zdarzają się również powikłania po splenektomii [39].

Nie bez znaczenia jest także u chorych na ITP negatywny wpływ małopłytkowości i działań ubocznych stosowanych leków na jakość życia. Od 10 do 20% dzieci, u których rozwija się przewlekła postać ITP, może ciężko znosić trudności związane z chorobą i działaniami niepożądanymi terapii. Dzieci wykazują tendencje do większych obaw o swój wygląd

i ograniczenie stylu życia niż dorośli. Przykładowo, niektóre terapie ITP mogą powodować znaczący wzrost masy ciała, mogący doprowadzać wielu chorych do depresji. Dzieci czują się ponadto wyizolowane nie mogąc uczestniczyć w codziennych aktywnościach z udziałem rówieśników. U osób dorosłych ITP wiąże się ze strachem i niepokojem o niekontrolowane krwawienia i długoterminowe konsekwencje terapii takich jak splenektomia [16, 39].

Objawy ITP mogą mieć znaczący wpływ na życie zawodowe chorych. Nieobecność w pracy, czy szkole, spowodowana potrzebą wykonania badań, czy koniecznością hospitalizacji oraz – w przypadku rodzin – koniecznością opieki nad chorym, wpływa negatywnie na status ekonomiczny chorych i ich opiekunów. W związku z tym istotnym jest podjęcie odpowiedniej, skutecznej terapii skutkującej poprawą jakości życia chorych [16].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano wytyczne kliniczne oraz rekomendacje finansowe wydane przez zagraniczne oraz polskie organizacje.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na ITP. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W celu przedstawienia jak najbardziej aktualnych danych, wyszukiwano publikacji wydanych nie wcześniej niż w 2010 r. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów (PTHiT) opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na ITP.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP	2018 [62]	Diagnostyka i leczenie chorych na ITP
ASH	2011 [65]	Leczenie populacji dorosłych i dzieci chorych na ITP
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP	2010 [70]	Leczenie populacji dorosłych i dzieci chorych na ITP
AIEOP	2010 [59]	Leczenie dzieci chorych na przewlekłą postać ITP

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Grupa ds. Hemostazy PTHiT	2010 [72]	Zalecenia postępowania w ITP u dorosłych i dzieci

Według wytycznych ASH 2011 oraz Grupy ds. Hemostazy PTHiT, terapię ITP należy rozpocząć u chorych z liczbą płytek krwi mniejszą niż $20-30 \times 10^9/l$. Wytyczne polskie oraz opracowane przez Międzynarodową grupę roboczą ds. ITP w 2010 r. wskazują, iż u chorych z liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ leczenie jest rzadko wskazane, o ile nie występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień, tj.: zaburzenia czynności płytek i/lub inne defekty hemostazy, urazy, zabiegi chirurgiczne, konieczność stosowania antykoagulantów lub leków przeciwplatekcyjnych, zawód lub styl życia predysponujący do urazu. Również w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych z 2018 roku wskazano, iż w przypadku nowozdiagnozowanych chorych na ITP, u których krwawienia nie występują lub mają one łagodny stopień nasilenia a liczba płytek krwi jest poniżej wartości $20-30 \times 10^9/l$, leczenie może być zaproponowane, gdy chory obawia się wystąpienia krwawienia lub brak terapii byłby trudny do zaakceptowania przez chorego. W przypadku chorych, u których liczba płytek krwi wynosi powyżej $20-30 \times 10^9/l$, właściwa będzie strategia obserwacji chorego. Jeśli jednak chory życzy sobie by rozpocząć leczenie, nie powinno mu się odmawiać terapii.

Postępowanie terapeutyczne powinno być indywidualnie dostosowane do każdego chorego. Kwalifikując do leczenia, należy brać pod uwagę przede wszystkim ryzyko niebezpiecznych

² ASH, ang. *American Society of Hematology* – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne; AIEOP, wł. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica* – włoskie stowarzyszenie hematologii i onkologii dziecięcej

krwawień, a także oczekiwania chorego i nastawienie do leczenia. Należy również rozważyć korzyści związane z leczeniem i zagrożenia wynikające z potencjalnych działań niepożądanych leków. Jak podkreślono w wytycznych Międzynarodowej grupy roboczej ds. ITP z 2018 roku, należy pamiętać, że dzieci i młodzież są bardziej aktywne i przy doborze terapii uwzględnić powinno się ryzyko obrażeń w przedszkolu, szkole i podczas zajęć rekreacyjnych.

Populacja dorosłych

W I linii leczenia zalecane jest zastosowanie następujących terapii:

- ⊕ kortykosteroidy – standardowa terapia stosowana w I linii (wytyczne ASH 2011 wskazują, iż dłuższe cykle kortykosteroidów są bardziej preferowane w porównaniu z cyklami krótszymi);
- ⊕ immunoglobuliny dożylne anti-D (Ig anti-D) – zalecane są do zastosowania u chorych z przeciwwskazaniami / brakiem skuteczności lub nietolerancją na kortykosteroidy, mogą być stosowane wyłącznie u chorych Rh(+), u których nie wykonano splenektomii. Ze względu na ich mechanizm działania, który opiera się na hemolizie erytrocytów, leki te nie powinny być stosowane u chorych z niedokrwistością autoimmunohemolityczną;
- ⊕ immunoglobuliny dożylne (IgIV) – podobnie jak immunoglobuliny anti-D, leki te stosowane są u chorych z przeciwwskazaniami / brakiem skuteczności lub nietolerancją na kortykosteroidy, chociaż u niektórych chorych kortykosteroidy mogą wzmacniać odpowiedź na IgIV. Dodatkowo, równoczesne zastosowanie kortykosteroidów może zmniejszać reakcje związane z wlewem i zapobiegać aseptycznemu zapaleniu opon mózgowych.

W wytycznych Międzynarodowej grupy roboczej ds. ITP z 2018 roku podkreślono, że w przypadku kortykosteroidów stałe remisje są rzadkie. U chorych dorosłych liczba płytek krwi zwykle wraca do poprzednich wartości po odstawieniu leków steroidowych. Wysoki odsetek nawrotów wskazuje, że kortykosteroidy jedynie łagodzą stopień nasilenia choroby, ale nie skracają jej przebiegu. Czas trwania terapii steroidowej nie powinien być zbyt krótki, ale długa terapia steroidowa nie poprawia wskaźnika odpowiedzi na leczenie a może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (tj. nadciśnienie, zwiotczenie skóry, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przyrost masy ciała, zakażenia, ból brzucha, zanik mięśni, osteoporoza, bezsenność, utrata kontroli emocjonalnej). Również dożylne immunoglobuliny nie indukują trwałych remisji. Po 2-4 tygodniach wartości zwykle wracają do początkowych.

Terapia II linii opiera się na zastosowaniu następujących opcji terapeutycznych tj.:

- ⊕ splenektomia – stwarza największe szanse trwałego wyleczenia. Ponieważ u części chorych z ITP obserwuje się późne remisje choroby, uważa się, że warto odczekać co najmniej 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania ITP, zanim przeprowadzi się zabieg splenektomii;
- ⊕ **agoniści receptora TPO** (romiplostym, eltrombopag) – terapia o udowodnionej skuteczności zarówno u chorych poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się w czasie przewlekłej terapii, co często umożliwia redukcję dawki lub odstawienie innych leków stosowanych w terapii ITP. Przerwanie leczenia prowadzi w większości przypadków do nawrotu małopłytkowości³;
- ⊕ przeciwciała monoklonalne (rytuksymab) – skuteczny u ponad połowy chorych w nawrocie ITP lub w przypadkach opornych na wcześniejsze leczenie. Długotrwałe remisje występują u 15-20% chorych;
- ⊕ danazol, dapson – wskazane do stosowania obejmuje przede wszystkim u chorych w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii;
- ⊕ leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu) – zwiększają ryzyko infekcji, co może być szczególnie niebezpieczne u chorych po splenektomii. Z kolei, odpowiedź na leczenie występuje najczęściej po kilku tygodniach, ale może pojawić się dopiero po 3 miesiącach. Ich wysoka toksyczność może ograniczać ich zastosowanie u części chorych;
- ⊕ alkaloidy *Vinca rosea* (winkrystyna, winblastyna) – ze względu na krótkotrwały wzrost liczby płytek leki te są rzadko stosowane w leczeniu ITP.

Spośród wymienionych powyżej terapii, dla leków immunosupresyjnych, danazolu i dapsonu oraz alkaloidów *Vinca*, wytyczne ASH 2011 nie wydały rekomendacji, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych.

Zgodnie z treścią wytycznych z 2018 roku terapia II linii powinna być wdrożona, gdy chory odpowiada na leczenie I linii jedynie częściowo lub wcale oraz gdy liczba płytek krwi ponownie

³ Niemniej jednak zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych, u niektórych pacjentów (do 30% chorych), którzy uzyskali trwałą całkowitą remisję podczas leczenia TPO-RA, liczba płytek utrzymuje się na poziomie >50 000/ μ l również po zaprzestaniu ich stosowania [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]

spadnie mimo początkowej odpowiedzi na leczenie. U chorych stosujących ROM i ELT krótkoterminowa odpowiedź na leczenie występuje w przypadku ponad 90% chorych, a odpowiedź długoterminowa u od 30 do 90% (zależnie od populacji uczestniczącej w badaniu oraz sposobu definiowania odpowiedzi na leczenie). Leki te są skuteczne zarówno u chorych po splenektomii jak i u chorych bez splenektomii. [REDACTED]

Jak wskazano w wytycznych z 2018 roku splenektomia jest wskazana u wszystkich chorych z utrzymującą się lub przewlekłą małopłytkowością, u których występują krwawienia o ciężkim stopniu nasilenia i u których nie występuje odpowiedź na inne sposoby leczenia lub odpowiedź ta jest niewystarczająca. Obecnie, splenektomia jest wykonywana rzadko m.in. z uwagi na zagrożenia z którymi się wiąże (zwiększone ryzyko zakażeń, pooperacyjny wzrost liczby płytek krwi, nadciśnienie płucne, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ryzyko zgonu po operacji na poziomie <1%). Dodatkowo jedynie około 60% chorych po splenektomii osiąga trwałą remisję, u pozostałych osób występuje nawrót choroby.

W terapii III linii zaleca się zastosowanie:

- ⊕ **agonistów receptora TPO** (romiplostym, eltrombopag) – terapie o udowodnionej skuteczności u chorych poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub odpornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia;
- ⊕ inne terapie, tj. wielolekowa chemioterapia, Campath-1H® i przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych – toksyczność tych metod leczenia może być duża, a dowody na ich skuteczność są ograniczone.

Powyższe terapie zalecane są przez wytyczne polskie oraz wytyczne opracowane przez Międzynarodową grupę roboczą ds. ITP w 2010 r. Publikacja ASH 2011 wskazuje jedynie, iż nie zaleca się dalszego leczenia chorych bezobjawowych po splenektomii z liczbą płytek krwi $>30 \times 10^9/l$.

Według wytycznych międzynarodowej grupy roboczej ds. ITP z roku 2018 w przypadku niepowodzenia terapii steroidowej oraz terapii z zastosowaniem ROM lub ELT u chorych stosowany może być rytuksymab. Długoterminowa remisja u chorych stosujących rytuksymab występuje u od 10 do 40% chorych. W przypadku niepowodzenia terapii rytuksymabem

u chorych można rozważyć zastosowanie następujących leków: azatiopryna, cyklosporyna (poza wskazaniem rejestracyjnym), cyklofosfamid, danazol (poza wskazaniem rejestracyjnym), dapson (poza wskazaniem rejestracyjnym), hydroksychlorochina (poza wskazaniem rejestracyjnym), mykofenolan (poza wskazaniem rejestracyjnym), alkaloidy *Vinca*. Jak podkreślono w wytycznych, odpowiedź na leczenie w przypadku tych leków następuje po co najmniej 2 miesiącach terapii a leczenie może skutkować wystąpieniem działań niepożądanych.

Populacja pediatryczna

Leczenie nowozdiagnozowanych dzieci z ITP obejmuje następujące opcje terapeutyczne:

- ⊕ strategia „patrz i czekaj” – większość dzieci z nowo rozpoznaną ITP nie ma objawów istotnego krwawienia i może nie być leczona, zgodnie ze strategią polegającą na oczekiwaniu na samoistną remisję. Decyzja musi być podjęta przez hematologa, rodziców i ewentualnie chorego. Rodzice i ewentualnie chory muszą świadomi możliwości wystąpienia ciężkiego krwawienia;
- ⊕ kortykosteroidy – powinny być stosowane tak krótko jak to możliwe;
- ⊕ immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D) – możliwe do zastosowania u dzieci Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii. Wytyczne ASH 2011 nie zalecają się stosowania Ig anty-D u dzieci ze zmniejszonym stężeniem hemoglobiny spowodowanym krwawieniem lub z objawami hemolizy autoimmunologicznej;
- ⊕ immunoglobuliny dożylnie (IgIV) – według wytycznych AIEOP 2010, zalecane są u chorych na ostrą postać ITP, jako II opcja wyboru.

Leczenie II linii dzieci chorych na postać przetrwałą lub przewlekłą ITP obejmuje terapie takie jak:

- ⊕ strategia „patrz i czekaj” – zalecana przez wytyczne polskie oraz AIEOP 2010 – jak wspomniano powyżej, u większości dzieci objawy skazy krwotocznej są łagodne i leczenie nie jest potrzebne nawet przy małej liczbie płytek krwi;
- ⊕ kortykosteroidy – stosowane w wysokich dawkach – powinny być stosowane jak najkrócej;
- ⊕ przeciwciała monoklonalne (rytuksymab) – według wytycznych ASH 2011 terapię rytuksymabem należy rozważyć u dzieci lub młodzieży z ITP, u których utrzymuje się istotne krwawienie pomimo leczenia IgIV, Ig anty-D lub konwencjonalnymi dawkami

kortykosteroidów. Polskie wytyczne wskazują, iż większą skuteczność obserwowano u starszych dzieci, w wieku pokwitania, niż u młodszych. Z kolei, według Międzynarodowej grupy roboczej ds. ITP, rytuksymab może stanowić alternatywę dla splenektomii u niektórych dzieci. Jednak dodatkowe badania są wymagane w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa jego stosowania u dzieci;

- ⊕ monoterapia lub leczenie skojarzone lekami tj.: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A, alkaloidy *Vinca* – wymieniane przez wytyczne polskie oraz Międzynarodową grupę roboczą ds. ITP – leki cytotoksyczne należy stosować z wyjątkową ostrożnością, jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach. Z kolei, podczas stosowania terapii skojarzonej, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia poważnej toksyczności podczas podawania wielu leków;
- ⊕ splenektomia – rzadko jest zalecana w populacji pediatrycznej chorych na ITP. Stanowi skuteczną metodę leczenia przewlekłej ITP u 70-80% dzieci, jednakże ryzyko ciężkich zakażeń, których częstość oceniana jest na 3%, nakazuje ostrożność w podejmowaniu decyzji o zabiegu. Zabieg odwleka się tak długo, jak to jest możliwe. Nie wykonuje się go u dzieci <5 roku życia⁴;
- ⊕ **agoniści receptora TPO** (romiplostym, eltrombopag) – w czasie opublikowania wytycznych trwały badania nad skutecznością stosowania agonistów receptora trombopoetyny u dzieci, przez co nie przedstawiono konkretnych zaleceń dot. zastosowania tych leków. Wspomniano o nich jedynie w wytycznych polskich oraz opracowanych przez Międzynarodową grupę roboczą ds. ITP. Wyniki wskazywały na skuteczność leku romiplostym u dzieci z przewlekłą ITP, również u tych po splenektomii;
- ⊕ danazol – zgodnie z zaleceniami polskimi, z uwagi na androgenne działania niepożądane nie jest lekiem chętnie używanym w pediatrii;
- ⊕ immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D) – wymieniane przez AIEOP 2010 – wykazują skuteczność u ok. 70% chorych Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii;

⁴ Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów zajmujących się terapią chorych na ITP, splenektomia bardzo rzadko zalecana jest u chorych z populacji pediatrycznej. W praktyce klinicznej unika się wykonywania zabiegu, gdyż może on skutkować ryzykiem wystąpienia nawracających i częstych zakażeń. Splenektomia związana jest także z wysokim ryzykiem zgonu – 3% (sześć razy więcej niż z powodu krwawień, wynikających z immunologicznej plamicy małopłytkowej, gdzie ryzyko zgonu wynosi < 0,5%) **[Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]**

- ⊕ immunoglobuliny dożylnie (IgIV) – według wytycznych AIEOP 2010, istnieją dowody wskazujące na skuteczność IgIV w szybkim zwiększaniu liczby płytek krwi, jak również w odroczeniu lub uniknięciu splenektomii. Pozytywna odpowiedź na leczenie IgIV może być czynnikiem predykcyjnym dobrej odpowiedzi na splenektomię. Przeciwnie, negatywna reakcja na IgIV jest zapowiedzią niepowodzenia tej procedury.

Zgodnie z treścią wytycznych z 2018 roku, do tej pory nie opracowano standardowej metody leczenia ITP w populacji dzieci i młodzieży. Chorych należy kierować do ośrodków z doświadczeniem w dziedzinie hematologii dziecięcej. U nowozdiagnozowanych dzieci z ITP, u których nie występują krwawienia lub mają one łagodny stopień nasilenia, leczenie nie zwykle rekomendowane. Generalnie, liczba trombocytów nie jest kryterium decyzyjnym odnośnie leczenia nowozdiagnozowanych dzieci chorych na ITP. Rozważyć należy czynniki takie jak wiek chorego, podatność na urazy czy aspekty psychologiczne. Splenektomia u dzieci nie powinna być wykonywana. Może ona być rozpatrywana jedynie jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste.

Leczenie w stanach nagłych

Terapie wskazane w sytuacji nagłej potrzeby zwiększenia płytek krwi obejmują:

- ⊕ duże dawki kortykosteroidów drogą dożylną i preparaty IgIV (konieczne może być równoczesne przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych);
- ⊕ dodatkowe opcje terapeutyczne to: immunoglobulina anty-RhD, alkaloidy *Vinca rosea* i leki antyfibrynolityczne stosowane głównie w skojarzeniu z lekami I linii;
- ⊕ splenektomia ze wskazań nagłych.

Szczegółowe wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na ITP oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na ITP oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
Zalecenia ogólne		
<p>Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018</p>	<p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia nie powinna być oparta tylko na skłonności chorego do występowania krwawień i liczbie płytek krwi. Pod uwagę należy wziąć także stadium choroby i jej przebieg oraz wiele innych, indywidualnych czynników (siła zaleceń EC, poziom dowodów 3).</p> <p>Do czynników które należy uwzględnić należy m.in. wcześniejszy przebieg choroby, krwawienia w wywiadzie, działania niepożądane wcześniejszych terapii, konsekwencje zawodowe czy edukacyjne, wiek chorego, współistniejące choroby i stosowane leki np. antykoagulanty, dostęp do specjalistycznej opieki ambulatoryjnej i szpitalnej, doświadczenie lekarza prowadzącego / kliniki w leczeniu ITP, preferencje chorego, sytuację psychospołeczną. Należy pamiętać, że dzieci i młodzież są bardziej aktywne i uwzględnić powinno się ryzyko powstania obrażeń w przedszkolu, szkole, podczas zajęć rekreacyjnych.</p> <p>W przypadku nowozdiagnozowanych chorych na ITP, u których krwawienia nie występują lub mają one łagodny stopień nasilenia a liczba płytek krwi jest poniżej wartości $20-30 \times 10^9/l$, leczenie zwykle może być zaproponowane, gdy chory obawia się wystąpienia krwawienia lub brak terapii byłby trudny do zaakceptowania przez chorego. W przypadku chorych, u których liczba płytek krwi wynosi powyżej $20-30 \times 10^9/l$, strategia obserwacji chorego będzie właściwa. Jeśli jednak chory życzy sobie by rozpocząć leczenie, nie powinno mu się odmawiać terapii.</p> <p>Do tej pory nie opracowano standardowej metody leczenia ITP w populacji dzieci i młodzieży. Chorych należy kierować do ośrodków z doświadczeniem w dziedzinie hematologii dziecięcej (siła zaleceń EC, poziom dowodów 5).</p>	n/d
<p>Grupa ds. Hemostazy PTHiT 2010</p>	<p>Postępowanie powinno być indywidualnie dostosowane do każdego chorego. Kwalifikując do leczenia, należy brać pod uwagę przede wszystkim ryzyko niebezpiecznych krwawień, które zależy od wielu czynników. W jego ocenie należy uwzględnić: liczbę płytek i stopień nasilenia skazy krwotocznej, wiek chorego, obecność chorób towarzyszących predysponujących do krwawień, konieczność przyjmowania leków przeciwzakrzepowych, planowane zabiegi chirurgiczne lub inwazyjne procedury diagnostyczne, aktywność i styl życia chorego.</p> <p>Do istotnych czynników, mających wpływ na podejmowanie decyzji o dalszym postępowaniu, należą oczekiwania chorego i nastawienie do leczenia. Należy również rozważyć korzyści związane z leczeniem i zagrożenia wynikające z potencjalnych działań niepożądanych leków i omówić je z chorym.</p> <p>Liczba płytek pozostaje istotnym kryterium kwalifikacji do leczenia, ponieważ stopień małopłytkowości koreluje z nasileniem krwawień. Większość autorów przyjmuje za tzw. minimum hemostatyczne liczbę płytek $\geq 30 \times 10^9/l$. Wykazano, że ryzyko zgonu chorych na ITP i liczbą płytek $>30 \times 10^9/l$ nie różni się od ryzyka w populacji ogólnej,</p>	n/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<p>natomias jest większe w przypadku utrzymywania się liczby płytek $<30 \times 10^9/l$. Leczenia wymagają zwykle choroby z liczbą płytek $<20-30 \times 10^9/l$ i/lub objawami skazy krwotocznej. U chorych z liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ leczenie jest rzadko wskazane, o ile nie występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień: zaburzenia czynności płytek i/lub inne defekty hemostazy, urazy, zabiegi chirurgiczne, konieczność stosowania antykoagulantów lub leków przeciwplatek, zawód lub styl życia predysponujący do urazu.</p>	
ASH 2011	<p><u>Leczenie powinno się wdrożyć u nowo zdiagnozowanych chorych z liczbą płytek krwi $<30 \times 10^9/l$ [sugestia, 2C].</u></p>	
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010	<p>Decyzje terapeutyczne należy podejmować, biorąc pod uwagę następujące czynniki: stopień krwawienia, choroby współistniejące predysponujące do krwawienia, powikłania określonych terapii, aktywność i styl życia chorego, tolerancja na działania niepożądane, potencjalne interwencje, które mogą powodować krwawienie, dostępność opieki, oczekiwania chorego, niepokój lub lęk chorego dot. obciążenia chorobą, stosowanie przez chorego leków na schorzenia inne niż ITP, które mogą powodować ryzyko krwawienia.</p> <p><u>Leczenie rzadko jest wskazane u chorych z liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9/l$, o ile nie występują inne okoliczności zwiększające ryzyko krwawień:</u> dysfunkcje płytek krwi lub inne wady hemostazy, urazy, operacje, choroby współistniejące z krwawieniem, konieczność stosowania terapii przeciwkrzepliwnej, zawód lub styl życia predysponujący do urazu.</p> <p>Podczas wyboru opcji leczenia należy również wziąć pod uwagę preferencje chorego.</p> <p>Leczenie należy dobrać biorąc pod uwagę objawy kliniczne, liczbę krążących płytek krwi i wpływ ITP na jakość życia chorego [IIb, B].</p>	
AIEOP 2010	<p>Decyzja o tym, jak i kiedy leczyć, zależy od kilku czynników innych niż liczba płytek: objawy kliniczne, postać objawów krwawienia, choroby współistniejące, wiek i styl życia chorego (a zatem potrzeba ochrony przed urazami), oraz stan społeczny rodziny [8,9; A].</p> <p>Ponadto decyzje dotyczące leczenia powinny być oparte na skuteczności klinicznej, występowaniu działań niepożądanych, które nie przeważają nad ryzykiem związanym z chorobą i gwarancją dobrej jakości życia.</p> <p>Dodatkowo, decyzje dotyczące leczenia powinny być podjęte wspólnie z chorym/rodzicami, aby ocenić zalety i wady każdej opcji w odniesieniu do historii klinicznej chorego i poprzednich reakcji na leczenie.</p>	
I linia leczenia		
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018	<p>Populacja dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Kortykosteroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon) – I linia leczenia; ⊕ Kortykosteroidy + immunoglobuliny dożylnie – w przypadku krwawień o ciężkim stopniu nasilenia; ⊕ Kortykosteroidy + koncentraty płytek krwi – w przypadku krwawień zagrażających życiu. Rozważyć należy także rytuksymab i agonistów receptora trombopoetyny. 	<p><u>Kortykosteroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizon)</u> Wykaz leków refundowanych:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<p><u>Kortykosteroidy</u> powinny być stosowane w I linii leczenia (siła zaleceń A, poziom dowodów 3). Chory powinien uzyskać informację jak długo powinien stosować steroidy, w jakich dawkach i w jaki sposób powinien redukować dawkę leku. W przypadku kortykosteroidów stałe remisje są rzadkie. U chorych dorosłych liczba płytek krwi zwykle wraca do poprzednich wartości po odstawieniu steroidów. Wysoki odsetek nawrotów wskazuje, że kortykosteroidy jedynie łagodzą stopień nasilenia choroby, ale nie skracają jej przebiegu. Czas trwania terapii steroidowej nie powinien być zbyt krótki, ale długa terapia steroidowa nie poprawia wskaźnika odpowiedzi na leczenie a może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. nadciśnienie, zwiótnienie skóry, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przyrost masy ciała, zakażenia, ból brzucha, zanik mięśni, osteoporoza, bezsenność, utrata kontroli emocjonalnej). Decyzję odnośnie wyboru leku (prednizon lub deksametazon) powinien podjąć lekarz.</p> <p><u>Dożylne immunoglobuliny</u> należy zastosować w skojarzeniu z kortykosteroidami w przypadku krwawień o ciężkim stopniu nasilenia lub zagrażających życiu, bądź przed zabiegiem operacyjnym. Terapia taka ma celu szybsze zwiększenie liczby płytek krwi (siła zaleceń A, poziom dowodów 3). Dożylne immunoglobuliny nie indukują trwałych remisji. Po 2-4 tygodniach wartości zwykle wracają do początkowych.</p> <p>Immunoglobuliny dożylne <u>anty-D</u> są skuteczne tylko u chorych Rh-dodatnich i gdy śledziona nie została u tych chorych jeszcze usunięta. Istotnym klinicznie działaniem niepożądanym może być hemoliza wewnątrznaczyniowa. Obecnie prowadzona jest procedura rejestracji rekombinowanej immunoglobuliny anty-D (rozrolimupab).</p> <p>W przypadku krwawień zagrażających życiu zastosować można także <u>koncentraty płytek krwi</u> (siła zaleceń A, poziom dowodów 3).</p> <p>Gdy terapie wymienione powyżej nie przynoszą rezultatu, u chorych u których występują krwawienia zagrażające życiu należy rozważyć podanie <u>rytuksymabu</u> i <u>agonistów receptora trombopoetyny</u> (siła zaleceń A, poziom dowodów 3).</p> <p>U nowozdiagnozowanych dzieci z ITP, u których nie występują krwawienia lub mają one łagodny stopień nasilenia, leczenie nie jest zwykle rekomendowane. Również pojedyncze krwiaki i wybroczyny nie są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. U chorych, u których występują krwotoki śluzowe należy rozpocząć leczenie. Generalnie, liczba trombocytów nie jest kryterium decyzyjnym odnośnie leczenia nowozdiagnozowanych dzieci chorych na ITP. Rozważyć należy czynniki takie jak wiek chorego, podatność na urazy czy aspekty psychologiczne.</p> <p><u>Dawkowanie u dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Prednizon: 1-2 mg/kg/dobę p.o. lub i.v. przez 1-2 tygodnie. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie tygodniową dawkę należy zredukować o 10 mg, aż do osiągnięcia dawki 0,5 mg/kg/dobę. Następnie dawkę należy zredukować o 5 mg/tydzień; ⊕ Metylprednizonon: 125-1000 mg i.v. przez 1-5 dni (następnie prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę p.o.). Dawkę należy zredukować zgodnie z informacjami wskazanymi powyżej); ⊕ Deksametazon: 40 mg p.o. dobę przez 4 dni, 4-6 cykli co 14-28 dni. <p><u>Dawkowanie u dzieci:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; ⊕ Poziom odpłatności: ryczałt. <p><u>Immunoglobuliny dożylne anty-D</u> leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><u>Immunoglobuliny dożylne IgIV</u> Program lekowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ B.17. – leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89); ⊕ B.62. – leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9); ⊕ B.67. – leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70,

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Prednizon: 0,25-4 mg/kg/dobę w dwóch dawkach, rekomendowana dawka 2 mg/kg przez 4 dni, nie dłużej niż 2 tygodnie; ⊕ Metylprednizonon: 30 mg/kg (max. 1000 mg) i.v.; ⊕ Deksametazon: 0,7 mg/kg/dobę (max. 40 mg/dobę) przez 4 dni. <p>Immunoglobuliny dożylnie należy stosować w dawce 0,4-1 g/kg/dobę. W przypadku braku odpowiedzi dawkę należy raz powtórzyć po 3 dniach.</p>	<p>G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ B.78. – leczenie pierwotnych niedoborów odporności u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9) z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką; ⊕ Poziom odpłatności: bezpłatny.
<p>Grupa ds. Hemostazy PTHiT 2010</p>	<p>Populacja dorosłych</p> <p><u>Kortykosteroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizonon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ podstawowe leki I linii; ⊕ stosowane u chorych bez wskazań nagłych. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stosowane u chorych z przeciwwskazaniami / brakiem skuteczności lub nietolerancją na kortykosteroidy, bez wskazań nagłych; ⊕ mogą być wskazane u chorych z czynnym krwawieniem, z dużym ryzykiem krwawień i nieodpowiadających na leczenie prednizonem; ⊕ mogą być stosowane wyłącznie u chorych Rh(D)-dodatnich z zachowaną śledzioną; ⊕ nie powinny być stosowane u chorych z niedokrwistością autoimmunohemolityczną; ⊕ przed rozpoczęciem terapii IV anty-D wymagane jest wykonanie następujących badań: oznaczenie grupy krwi, bezpośredni test antyglobulinowy i liczba retikulocytów. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ mogą być wskazane u pacjentów z czynnym krwawieniem, z dużym ryzykiem krwawień i nieodpowiadających na leczenie prednizonem; ⊕ stosowane u chorych z przeciwwskazaniami / brakiem skuteczności lub nietolerancją na kortykosteroidy, bez wskazań nagłych, chociaż u niektórych chorych kortykosteroidy mogą wzmacniać odpowiedź na IgIV. Dodatkowo, równoczesne zastosowanie kortykosteroidów może zmniejszać reakcje związane z wlewem i zapobiegać aseptycznemu zapaleniu opon mózgowych. <p>Populacja pediatryczna – postać ostra ITP</p> <p><u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ większość dzieci z nowo rozpoznaną ITP nie ma objawów istotnego krwawienia i może nie być leczona, zgodnie ze strategią polegającą na oczekiwaniu na samoistną remisję. Decyzja musi być podjęta przez hematologa, rodziców i ewentualnie chorego. Rodzice i ewentualnie chory muszą świadomi możliwości wystąpienia ciężkiego krwawienia. <p><u>Kortykosteroidy (prednizon, metyloprednizonon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ prednizon stosowany tak krótko jak to możliwe; 	<p><u>Leczenie przetoczeniami immunoglobulin</u> finansowane jest także w ramach leczenia szpitalnego (kod: 5.53.01.0001401) [Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne]</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ wysokie dawki metyloprednizolonu dożylnie przez 7 dni. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ stosowane u dzieci Rh-dodatnich. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p>	
ASH 2011	<p>Populacja dorosłych</p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dłuższe cykle kortykosteroidów są bardziej preferowane w porównaniu z krótszymi cyklami kortykosteroidów lub IgIV w leczeniu I linii [sugestia, 2B]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ IV anty-D mogą być zastosowane u odpowiednich chorych jako leczenie I linii, jeśli kortykosteroidy są przeciwwskazane [sugestia, 2C];. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ IgIV mogą być zastosowane u odpowiednich chorych jako leczenie I linii, jeśli kortykosteroidy są przeciwwskazane [sugestia, 2C]; ⊕ IgIV należy stosować razem z kortykosteroidami, gdy wymagany jest szybszy wzrost liczby płytek krwi [sugestia, 2B]; ⊕ dawka jednorazowa powinna początkowo wynosić 1 g/kg. Dawkę tę można powtórzyć w razie potrzeby [sugestia, 2B]. <p>Populacja pediatryczna</p> <p><u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dzieci, u których nie występują lub występują łagodne krwawienia (tzn. występują tylko objawy skórne, takie jak siniaki i wybroczyny) mogą być poddane wyłącznie obserwacji, niezależnie od liczby płytek krwi [rekomendacja, 1B]. <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ krótkotrwała terapia kortykosteroidami stanowi terapię I linii u chorych pediatrycznych wymagających leczenia [rekomendacja, 1B]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nie zaleca się stosowania Ig anty-D u dzieci ze zmniejszonym stężeniem hemoglobiny spowodowanym krwawieniem lub z objawami hemolizy autoimmunologicznej [rekomendacja, 1C]; ⊕ pojedyncza dawka Ig anty-D może być zastosowana jako leczenie I linii u dzieci Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii [sugestia, 2B]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010	<ul style="list-style-type: none"> ✦ pojedyncza dawka IgIV (0,8-1 g/kg) stanowi terapię I linii u chorych pediatrycznych wymagających leczenia [rekomendacja, 1B]; ✦ IgIV można zastosować, jeśli pożądanym jest szybszy wzrost liczby płytek krwi [rekomendacja, 1B]. 	
	<p>Populacja dorosłych <u>Kortykosteroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ standardowa terapia I linii u chorych wymagających terapii, bez przeciwwskazań do ich zastosowania (np. cukrzyca, choroby psychiczne). <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ u niektórych chorych mogą wystąpić przeciwwskazania do zastosowania wysokich dawek kortykosteroidów (np. cukrzyca insulinozależna) i mogą być leczeni tylko za pomocą IgIV lub Ig anty-D jako terapią I linii; ✦ wskazanie do stosowania IV anty-D obejmuje chorych Rh(D)-dodatnich, niepoddanych splenektomii, bez autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, u których występują krwawienia, ryzyko krwawień lub którzy nie odpowiadają na terapię prednizonem. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ u niektórych chorych mogą wystąpić przeciwwskazania do zastosowania wysokich dawek kortykosteroidów (np. cukrzyca insulinozależna) i mogą być leczeni tylko za pomocą IgIV lub Ig anty-D jako terapią I linii; ✦ wskazane do stosowania u chorych, u których występują krwawienia, ryzyko krwawień lub którzy nie odpowiadają na terapię prednizonem; ✦ u niektórych chorych kortykosteroidy mogą nasilać odpowiedź IgIV. Ponadto jednoczesne stosowanie kortykosteroidów może zmniejszać reakcje na wlew i zapobiegać aseptycznemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. <p>Populacja pediatryczna <u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ większość dzieci z ostrym ITP i łagodnymi objawami klinicznymi można leczyć poprzez obserwację i poradnictwo terapeutyczne (24 godz. na dobę), niezależnie od liczby płytek krwi [B]; ✦ chorych należy poddać ponownej ocenie w celu upewnienia się, że nie ma dowodów wskazujących na rozwój choroby w kierunku poważnego zaburzenia szpiku kostnego lub wtórnej postaci choroby [IV, C]; ✦ częstość monitorowania klinicznego i laboratoryjnego powinna opierać się na objawach klinicznych i trendach zmian liczby płytek krwi; ✦ u dzieci, które chcą wziąć udział w forsownej aktywności można zastosować przerywane leczenie wpływające na wzrost liczby płytek krwi, jednak należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka zastosowania takiego leczenia (w tym koszty i związane z lekiem działania niepożądane) [C]. <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ zalecane jest krótkotrwałe leczenie prednizonem w dawce 1-2 mg/kg/dobę [A, Ib]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ ewentualnie można zastosować wyższą dawkę kortykosteroidów 4 mg/kg/dobę przez 4 dni [B, III]. <u>Immunoglobuliny dożylnie anti-D (Ig anti-D)</u> ⊕ w przypadku poważnego krwawienia, IgIV i Ig anti-D mogą szybko zwiększyć liczbę płytek krwi; ⊕ IV anti-D ma podobną skuteczność do IgIV, gdy podaje się ją w pojedynczej dawce 75 µg/kg i rzadko powoduje ciężką hemolizę [A, Ib]; <u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u> ⊕ w przypadku poważnego krwawienia, IgIV i IV anti-D mogą szybko zwiększyć liczbę płytek krwi; ⊕ IgIV jest skuteczny, gdy podaje się go w pojedynczej dawce 0,8-1,0 g/kg [A, Ib]. 	
AIEOP 2010	<p>Populacja pediatryczna <u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ gdy krwawienia są kontrolowane. <p><u>Steroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ standardowo zalecana I linia leczenia u chorych na ostrą postać ITP; ⊕ nie powinny być stosowane długo [6,3; C]; ⊕ nie rekomendowane są wysokie dawki deksametazonu doustnie, przez 6 mies. [4,8; B]. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie anti-D (Ig anti-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zalecane u chorych na ostrą postać ITP. <p><u>Immunoglobuliny dożylnie (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zalecane u chorych na ostrą postać ITP, jako opcja II-ego wyboru. 	
II linia leczenia		
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018	<p>Populacja dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ obserwacja chorych w przypadku niewielkich krwawień; ⊕ agoniści receptora trombopoetyny, a w nagłych przypadkach splenektomia. <p>Obecnie nie ma progu liczby trombocytów, poniżej którego leczenie II linii jest obowiązkowe lub powyżej którego leczenie staje się niewłaściwe. Decyzja o rozpoczęciu terapii powinna być podejmowana indywidualnie (siła zaleceń EC, poziom dowodów 3).</p> <p>Terapia II linii powinna być wdrożona, gdy chory odpowiada na leczenie I linii jedynie częściowo lub wcale oraz gdy liczba płytek krwi ponownie spadnie mimo początkowej odpowiedzi na leczenie. W przypadku braku krwawień lub wystąpienia krwawień o małym stopniu nasilenia rozważyć można także obserwację chorych, ale w praktyce klinicznej wielu chorych decyduje się na wdrożenie II linii leczenia z uwagi na obawy dotyczące krwotoków. Obserwacja chorych nie będzie niewłaściwym podejściem także w przypadku chorych z umiarkowanymi krwawieniami. U chorych u których występują krwawienia o III lub IV stopniu według klasyfikacji Światowej</p>	<p><u>Splenektomia</u> Jednorodne Grupy Pacjentów – m.in. G42 - zabiegi śledziona</p> <p><u>Agoniści receptora TPO</u> <u>Eltrombopag</u> Program lekowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ B.97. – leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<p>Organizacji Zdrowia leczenie II linii zawsze powinno być wdrożone, bez względu na liczbę płytek krwi. U tych chorych rekomendowana jest też hospitalizacja. Ponieważ wraz z dłuższym czasem trwania choroby osiągnięcie trwałej remisji choroby staje się mniej prawdopodobne, przy doborze terapii należy rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia.</p> <p><u>ROM i ELT</u> powinny być stosowane w ramach II linii leczenia (siła zaleceń A, poziom dowodów 2). Wyniki badań klinicznych wskazują, że zarówno ROM jak i ELT zwiększa liczbę płytek krwi do bezpiecznego poziomu u wielu chorych z przewlekłym ITP. U chorych stosujących ROM i ELT krótkoterminowa odpowiedź na leczenie występuje w przypadku ponad 90% chorych, a odpowiedź długoterminowa u od 30 do 90% (zależnie od populacji uczestniczącej w badaniu oraz sposobu definiowania odpowiedzi na leczenie). Leki te są skuteczne zarówno u chorych po splenektomii jak i u chorych bez splenektomii. Co ważne ROM i ELT nie wykazują oporności krzyżowej więc w przypadku niepowodzenia terapii jednym z tych leków, zastosowanie u chorego drugiego leku może pozwolić na odnotowanie odpowiedzi na leczenie. W przypadku terapii ROM i ELT docelowa liczba płytek krwi wynosi 50-150 × 10⁹/l.</p> <p><u>Splenektomia</u> jest wskazana u wszystkich chorych z utrzymującą się lub przewlekłą małopłytkowością, u których występują krwawienia o ciężkim stopniu nasilenia i u których nie występuje odpowiedź na inne sposoby leczenia lub odpowiedź ta jest niewystarczająca. Brak jest dowodów wskazujących na zasadność wykonywania splenektomii u chorych na ITP, u których krwawienia są łagodne lub umiarkowane. Splenektomia nie powinna być wykonana przed 12 miesiącem życia. Chory nie powinien być namawiany do wykonania splenektomii z powodów ekonomicznych (siła zaleceń EC, poziom dowodów 3). Obecnie, splenektomia jest wykonywana rzadko m.in. z uwagi na zagrożenia z którymi wiąże (zwiększone ryzyko zakażeń, pooperacyjny wzrost liczby płytek krwi, nadciśnienie płucne, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ryzyko zgonu po operacji na poziomie <1%). Dodatkowo jedynie około 60% chorych po splenektomii osiąga trwałą remisję, u pozostałych osób występuje nawrót choroby.</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Romiplostym 1-10 µg/kg s.c. 1 × tydz., kontynuowana terapia; ⊕ Eltrombopag 25-75 mg p.o. raz na dobę, kontynuowana terapia. <p>U dzieci stosowane mogą być: ROM i ELT w przypadku częstych krwawień. Splenektomia u dzieci nie powinna być wykonywana. Może ona być rozpatrywana jedynie jako ostatnia opcja leczenia w przypadku oporności na inne terapie u chorych u których krwawienia są częste. Terapia antyfibrynolityczna za pomocą kwasu traneksamowego jest powszechnie stosowana, szczególnie w przypadku krwotoków w obrębie błony śluzowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ B.98 – leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3) ⊕ Poziom odpłatności: bezpłatny. <p>Romiplostym – lek nierefundowany w Polsce</p> <p>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</p> <p>Katalog chemioterapii – C.51. Program lekowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); ⊕ B.12. – leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83); ⊕ B.75. – leczenie aktywnej postaci ziarniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń (ICD-10 M31.3, M 31.8); ⊕ B.91 – leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD-10 L 10);
<p>Grupa ds. Hemostazy PTHiT 2010</p>	<p>Populacja dorosłych</p> <p>Leczenie II linii stosowane jest u chorych, u których początkowe leczenie nie doprowadziło do trwałego zwiększenia liczby płytek zapewniającego hemostazę.</p> <p><u>Splenektomia</u></p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ✦ spośród wszystkich sposobów leczenia ITP, splenektomia stwarza największe szanse trwałego wyleczenia. Ponieważ u części chorych z ITP obserwuje się późne remisje choroby, uważa się, że warto odczekać co najmniej 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania ITP, zanim przeprowadzi się zabieg splenektomii [C, IV]; ✦ wykazanie w scyntygraficznym badaniu obrazowym, że autologiczne płytki krwi znakowane izotopem ¹¹¹In są niszczone głównie w śledzionie, może być pomocne w podjęciu decyzji o przeprowadzeniu splenektomii [B, III]; ✦ u chorych z ITP poddanych splenektomii, u których bezpośrednio po zabiegu zanotowano zwiększenie liczby płytek krwi, a następnie w różnym czasie od zabiegu wystąpił nawrót małopłytkowości, należy poszukiwać śledziony dodatkowej [C]; ✦ każdego chorego poddanego planowemu zabiegowi usunięcia śledziony należy zaszczepić przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> i <i>Haemophilus influenzae</i>. Szczepienie może okazać się nieskuteczne, jeśli w ostatnim czasie chory otrzymał rytuksymab. <p><u>Agonści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ udowodnioną skuteczność zarówno u chorych poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną [A, Ib]; ✦ odpowiedź na agonistów TPO-R utrzymuje się w czasie przewlekłego leczenia, co potwierdzają 5-letnie obserwacje, i często umożliwia redukcję dawki lub odstawienie innych leków stosowanych w terapii ITP. Przerwanie leczenia prowadzi w większości przypadków do nawrotu małopłytkowości. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ rytuksymab jest skuteczny u ponad połowy chorych w nawrocie ITP lub w przypadkach opornych na wcześniejsze leczenie. Długotrwałe remisje występują u 15-20% chorych [B, IIa]; ✦ przed włączeniem leczenia należy wykluczyć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B [C, IV]. <p><u>Danazol, dapson</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ wskazane do stosowania przede wszystkim u chorych w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii [B, IIa/IIb]. <p><u>Leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko infekcji, co może być szczególnie niebezpieczne u chorych po splenektomii; ✦ odpowiedź na leczenie występuje najczęściej po kilku tygodniach, a może pojawić się dopiero po 3 miesiącach; ✦ cyklosporyna podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem zwiększa liczbę płytek. Objawy niepożądane mogą ograniczać jej zastosowanie u części chorych [B]. <p><u>Alkaloidy <i>Vinca rosea</i> (winkrystyna, winblastyna)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ ze względu na krótkotrwały wzrost liczby płytek leki te są rzadko stosowane w leczeniu ITP. <p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Poziom odpłatności: bezpłatny. <p><u>Danazol</u> Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Wskazanie: m.in. małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; ✦ Poziom odpłatności: ryczałt. <p><u>Dapson</u> – lek niedopuszczony do obrotu w Polsce</p> <p><u>Leki immunosupresyjne</u> <u>Cyklosporyna</u> Katalog chemioterapii – C.10. Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Wskazanie: m.in. małopłytkowość oporna na leczenie; ✦ Poziom odpłatności: ryczałt. <p><u>Cyklofosfamid</u> Katalog chemioterapii – C.13. Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Wskazanie: m.in. małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; ✦ Poziom odpłatności: ryczałt. <p><u>Azatiopryna</u> Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<p><u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ u większości dzieci objawy skazy krwotocznej są łagodne i leczenie nie jest potrzebne nawet przy małej liczbie płytek krwi. U dziewczynek mogą wystąpić obfite krwawienia miesiączkowe, skuteczne w zmniejszeniu ich nasilenia mogą być leki antyfibrynolityczne i leki hormonalne. Leki antyfibrynolityczne stosuje się również przy krwawieniach z nosa i błon śluzowych jamy ustnej. Zwyczajowo stosuje się cyklonaminę, mimo że nie ma badań dowodzących jej skuteczności. W przypadkach poważnych krwawień leczenie jest takie samo, jak przy takich krwawieniach w ostrej ITP. <p><u>Kortykosteroidy (prednizon, metyloprednizon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ powinny być stosowane jak najkrócej; ✦ wysokie dawki metyloprednizolonu dożylnie. <p><u>Monoterapia lub leczenie skojarzone: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A, alkaloidy <i>Vinca</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ leki cytotoksyczne należy stosować z wyjątkową ostrożnością, jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ większą skuteczność obserwowano u starszych dzieci, w wieku pokwitania, niż u młodszych. <p><u>Danazol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ z uwagi na androgenne działania niepożądane nie jest lekiem chętnie używanym w pediatrii. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ skuteczną metodą leczenia przewlekłej ITP u 70-80% dzieci; ✦ ryzyko ciężkich zakażeń, których częstość oceniana jest na 3%, nakazuje ostrożność w podejmowaniu decyzji o zabiegu; ✦ zabieg odwleka się tak długo, jak to jest możliwe. Nie wykonuje się go u dzieci <5 roku życia. ✦ w celu zwiększenia liczby płytek krwi przed splenektomią stosuje się dożylnie lub doustnie kortykosteroidy, IgIV lub immunoglobulinę anty-D; ✦ przynajmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem lub, jeżeli to nie jest możliwe, 2 tygodnie po nim, dziecko powinno być zaszczepione przeciwko pneumokokom (poliwalentną szczepionką), meningokokom grupy C i <i>Haemophilus influenzae b</i>. <p><u>Agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ trwają badania nad skutecznością stosowania agonistów receptora trombopoetyny u dzieci. Wyniki wskazują na skuteczność leku romiplostym u dzieci z przewlekłą ITP, również u tych po splenektomii. 	<p>wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Poziom odpłatności: ryczałt. <p><u>Mykofenolan mofetylu</u> <u>Wykaz leków refundowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Wskazanie: m.in. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku; ✦ Poziom odpłatności: ryczałt. <p><u>Alkaloidy <i>Vinca rosea</i></u> <u>Winkrystyna</u> Katalog chemioterapii – C.61. <u>Winblastyna</u> Katalog chemioterapii – C.60.</p>
ASH 2011	<p>Populacja dorosłych</p> <p>Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie I linii lub wystąpił nawrót choroby</p> <p><u>Splenektomia</u></p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zalecana u chorych po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami [rekomendacja, 1B]; ⊕ u odpowiednich chorych rekomendowana jest zarówno laparoskopowa, jak i otwarta splenektomia; wykazują one podobną skuteczność [rekomendacja, 1C]. <p><u>Agoniści receptora trombopoetynowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ rekomendowane są u chorych z ryzykiem krwawienia, z nawrotem choroby po splenektomii lub u chorych z przeciwwskazaniami do splenektomii oraz u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jedną z terapii [rekomendacja, 1B]; ⊕ terapię tą można rozważyć u chorych z ryzykiem krwawienia, u których zawiodła jedna linia leczenia, taka jak: kortykosteroidy lub IgIV, i którzy nie mieli splenektomii [sugestia, 2C]. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ terapię rytuksymabem można rozważyć u chorych z ryzykiem krwawienia, u których zawiodła jedna linia terapii, taka jak: kortykosteroidy, IgIV lub splenektomia [sugestia, 2C]. <p><u>Leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid), danazol i dapson oraz alkaloidy Vinca (winkrystyna)</u> – wytyczne dla tych terapii nie zostały opracowane, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych.</p> <p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP</p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ duże dawki deksametazonu stanowią terapię możliwą do zastosowania u dzieci i młodzieży z ITP, u których utrzymuje się znaczne krwawienie pomimo leczenia IgIV, anty-D lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów [sugestia, 2C]; ⊕ duże dawki deksametazonu stosowane są jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u chorych, którzy nie reagują korzystnie na splenektomię [sugestia, 2C]. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ terapię rytuksymabem należy rozważyć u dzieci lub młodzieży z ITP, u których utrzymuje się istotne krwawienie pomimo leczenia IgIV, Ig anty-D lub konwencjonalnymi dawkami kortykosteroidów [sugestia, 2C]; ⊕ rytuksymab można również uznać za alternatywę dla splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP lub u chorych, którzy nie reagują pozytywnie na splenektomię [sugestia, 2C]. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zalecana u dzieci i młodzieży z przewlekłą lub przetrwałą ITP, u których występuje znaczące lub uporczywe krwawienie oraz brak reakcji lub nietolerancja na inne terapie, takie jak kortykosteroidy, IgIV i Ig anty-D, i/lub którzy wymagają poprawy jakości życia [rekomendacja, 1B]; ⊕ wykonanie splenektomii lub innych zabiegów potencjalnie powodujących poważne powikłania, może być opóźnione o co najmniej 12 miesięcy, chyba że towarzyszy im ciężka choroba określona przez 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010	<p>Międzynarodową Grupę Roboczą jako niereagującą na inne terapie lub wpływającą na aspekty dot. jakości życia [sugestia, 2C].</p> <p>Populacja dorosłych</p> <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ opcja terapeutyczna o zdecydowanie największym prawdopodobieństwie wyleczenia; ✦ zaleca się odczekać co najmniej 6 miesięcy od rozpoznania ITP przed wykonaniem splenektomii z powodu możliwości wystąpienia spontanicznej remisji [C, IV]; ✦ wykazanie w scyntygraficznym badaniu obrazowym, że autologiczne płytki krwi znakowane izotopem indu są niszczone głównie w śledzionie, może być pomocne w podjęciu decyzji o przeprowadzeniu splenektomii [B, III]; ✦ powszechne jest występowanie śledziony dodatkowej i należy jej poszukiwać u osób, u których nastąpił nawrót po początkowej trwałej odpowiedzi na splenektomię [C]; ✦ należy zapewnić odpowiednie szczepienie przeciwko <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i> i <i>H. influenzae</i>; niedawne leczenie rytuksymabem może upośledzać skuteczność szczepień. <p><u>Agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ wykazują wysoką odpowiedź u chorych po splenektomii i bez splenektomii [A, Ib]. Odpowiedź na agonistów receptora TPO utrzymuje się przez okres do 4 lat i często pozwala na zmniejszenie lub przerwanie innej terapii ITP. Zaprzymanie leczenia doprowadza w większości przypadków do powrotu małopłytkowości. <p><u>Leki immunosupresyjne, (azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ leki immunosupresyjne, w tym mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatioprynę, można stosować u chorych, u których nie przyniosły efektów inne metody leczenia; ✦ cyklosporyna A w monoterapii/skojarzeniu z prednizonem zwiększa liczbę płytek krwi. U niektórych chorych profil działań niepożądanych ogranicza jej stosowanie [B]. <p><u>Danazol, dapson</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ zalecane głównie u chorych w podeszłym wieku i u tych, u których występują przeciwwskazania do splenektomii [B, IIa/IIb]; ✦ dapson może opóźnić splenektomię do 32 miesięcy u chorych, którzy nie zareagowali na leczenie kortykosteroidami w I linii [IIb]. U chorych po splenektomii obserwuje się niski odsetek odpowiedzi. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ odpowiedź na rytuksymab występuje u ponad połowy nawrotowych/opornych na leczenie chorych. Długotrwała trwała odpowiedź występuje u 15-20% chorych [B IIa]; ✦ przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania pod kątem obecności wirusa zapalenia wątroby typu B [C, IV]. <p><u>Alkaloidy <i>Vinca rosea</i></u></p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ✦ ok. 50% chorych po splenektomii odpowiada na takie leczenie, jednak odpowiedź ta nie utrzymuje się długo. <p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP</p> <p><u>Kortykosteroidy, immunoglobuliny dożyłne (IgIV, Ig anty-D)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ terapia pulsacyjna kortykosteroidami w dużych dawkach lub regularnymi dawkami IgIV / IV anty-D może służyć kontroli krwawienia podczas oczekiwania na spontaniczną remisję lub podczas okresu zmiany terapii. <p><u>Terapie skojarzone (patrz sekcja dla dorosłych)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ mogą spowodować pojawienie się odpowiedzi u niektórych dzieci z oporną ITP; należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia poważnej toksyczności podczas podawania wielu terapii [C, IIb, III]. <p><u>Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ może stanowić alternatywę dla splenektomii u niektórych dzieci [B, IIa i IIb]. Jednak dodatkowe badania są wymagane w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa rytuksymabu u dzieci. <p><u>Agoniści receptora TPO (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ wymagają więcej badań w populacji pediatrycznej, zanim będą mogły być zalecane do stosowania [C, IV]. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ splenektomia rzadko jest zalecana w populacji pediatrycznej chorych na ITP [C], a decyzja o jej wykonaniu powinna być podjęta w porozumieniu z hematologiem doświadczonym w leczeniu dzieci z ITP. Uzasadnieniem do wykonania splenektomii mogą być krwawienia zagrażające życiu oraz przewlekła, nieulegająca remisji ITP o ciężkim nasileniu z współwystępującym krwawieniem, która jest obecna od ponad 12-24 miesięcy i która powoduje wyraźne pogorszenie jakości życia [B, IIb]. 	
AIEOP 2010 ⁵	<p>Populacja pediatryczna – przetrwała lub przewlekła postać ITP</p> <p><u>Strategia „patrz i czekaj”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ większość dzieci z ITP nie wymaga leczenia, zwłaszcza jeśli krwawienie jest nieobecne lub minimalne. <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ nie są zalecane do ciągłego stosowania u chorych na przetrwała/przewlekłą postać ITP, ze względu na możliwe wystąpienie działań niepożądanych. <p><u>Immunoglobuliny dożyłne anty-D (Ig anty-D)</u></p>	

⁵ autorzy publikacji wspominają o agonistach receptora trombopoetyny (m.in. AMG 531, czyli romiplostym) w ramach terapii eksperymentalnych/off label. Wskazują natomiast, że w trakcie powstawania dokumentu trwały badania fazy I-III nad tymi lekami

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ✦ wykazują skuteczność u ok. 70% chorych Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii. <p><u>Immunoglobuliny dożyłne (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ istnieją dowody wskazujące na skuteczność IgIV w szybkim zwiększaniu liczby płytek krwi, jak również w odroczeniu lub uniknięciu splenektomii; ✦ pozytywna odpowiedź na leczenie IgIV może być czynnikiem predykcyjnym dobrej odpowiedzi na splenektomię. Przeciwnie, negatywna reakcja na IgIV jest zapowiedzią niepowodzenia tej procedury [8,7; A]. <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ celem jej zastosowania jest definitywna remisja choroby [8,0; B]; ✦ zalecana u dzieci chorych na przewlekłą postać ITP, powyżej 5.-6. r.ż., z chorobą utrzymującą się przez co najmniej 4 lata, objawową lub powodującą obniżenie jakości życia, następującą po niepowodzeniu leczenia z powodu wytworzenia się uzależnienia lub z powodu nadmiernej toksyczności [8,9; A]; ✦ chorzy poddawani splenektomii muszą być zaszczepieni przeciwko pneumokokom, <i>Hemophilus influenzae</i> typu b oraz meningokokom i powinni otrzymywać odpowiednie instrukcje dotyczące leczenia i zapobiegania potencjalnie występującym zakażeniom. 	
III linia		
<p>Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018</p>	<p>Populacja dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ obserwacja chorego w przypadku niewielkich krwawień. Nawet jeśli liczba płytek krwi jest bardzo niska należy uwzględnić preferencje chorego; ✦ azatiopryna, cyklosporyna (poza wskazaniem rejestracyjnym), cyklofosfamid, danazol (poza wskazaniem rejestracyjnym), dapson (poza wskazaniem rejestracyjnym), hydroksychlorochina (poza wskazaniem rejestracyjnym), mykofenolan (poza wskazaniem rejestracyjnym), rytuksymab (poza wskazaniem rejestracyjnym), alkaloidy Vinca; ✦ kombinacje leków wymienionych powyżej; ✦ splenektomia (nie przed 12 miesiącem trwania choroby). <p>Rytuksymab może być stosowany u chorych na ITP jako III linia leczenia po niepowodzeniu kortykosteroidów i ELT/ROM (siła zaleceń EC, poziom dowodów 2). Długoterminowa remisja u chorych stosujących rytuksymab występuje u od 10 do 40% chorych. Wydaje się, że u dzieci odpowiedź na leczenie występuje częściej niż u osób dorosłych (u dzieci nawroty choroby występują tylko w pierwszych latach terapii).</p> <p>Pozostałe leki wymienione powyżej powinny być stosowane jedynie po niepowodzeniu kortykosteroidów, ELT/ROM i rytuksymabu (siła zaleceń EC, poziom dowodów 3). Azatiopryna bywa stosowana jako lek ograniczający podawanie steroidów. U chorych stosujących azatioprynę może dojść o rozwoju neutropenii. Odpowiedź na leczenie jest powolna i dlatego lek należy stosować przez co najmniej 3-4 miesiące. W przypadku cyklosporyny istotne działania niepożądane obejmują: zmęczenie, osłabienie, neuropatię, nadciśnienie, niewydolność nerek. W</p>	<p>Campath-1H® – alemtuzumab – produkt leczniczy niedopuszczony do obrotu w Polsce</p> <p>Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych</p> <p>Jednorodne Grupy Pacjentów</p> <p>S22. – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych – wskazania ICD10 obejmują choroby nowotworowe</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<p>przypadku tego odpowiedź na leczenie również występuje powoli i dlatego terapię należy stosować co najmniej 2-3 miesiące.</p> <p>U chorych stosujących danazol należy regularnie monitorować funkcje wątroby. Lek nie powinien być podawany u kobiet z ITP. Działania niepożądane obejmują m.in. przyrost masy ciała, ból mięśni czy utratę włosów. Odpowiedź na leczenie występuje po co najmniej 2-3 miesiącach leczenia. Również w przypadku dapsonu odpowiedź na leczenie występuje nie wcześniej niż po 4-6 tygodniach leczenia. Hydoksychlorochina podobnie jak azatiopryna może ograniczać stosowanie steroidów. Odpowiedź na leczenie występuje po co najmniej 2 miesiącach terapii. W przypadku alkaloidów Vica działania niepożądane obejmują małopłytkowość, neuropatię, zaparcia, a efekty terapii nie utrzymują zwykle długo.</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Azatiopryna 2 mg/kg p.o./ dobę, odpowiedź może wystąpić po kilku miesiącach; ⊕ Rytuksymab 375 mg/m² 1 × tydz. i.v. przez 4 tygodnie; ⊕ Cyklofosfamid 1-2 mg/kg p.o. /dobę; ⊕ Cyklosporyna (w zależności od wyników badań krwi), docelowo 100-400 ng/ml; ⊕ Danazol 400-800 mg p.o. /dobę; ⊕ Dapson 75-100 mg p.o. /dobę; ⊕ Mykofenolan mofetylu 2 × 250 do 2 × 1000 mg p.o./dobę. 	
<p>Grupa ds. Hemostazy PTHiT 2010</p>	<p>Populacja dorosłych</p> <p>Niepowodzenie terapii II linii (około 20% chorych z ITP jest opornych na splenektomię i/lub leki pierwszego i drugiego wyboru, a dodatkowo 10-20% chorych poddanych splenektomii ma nawrót małopłytkowości).</p> <p><u>Agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ udowodniona skuteczność u chorych poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub opornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia [A, Ib]. <p><u>Inne terapie (wielolekowa chemioterapia, Campath-1H® i przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ toksyczność tych metod leczenia może być duża, a dowody na ich skuteczność są ograniczone. 	
<p>ASH 2011</p>	<p>Populacja dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nie zaleca się dalszego leczenia chorych bezobjawowych po splenektomii z liczbą płytek krwi >30 × 10⁹/l [sugestia, 1C]. 	
<p>Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010</p>	<p>Populacja dorosłych</p> <p><u>Agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wykazują doskonałe wskaźniki odpowiedzi u chorych po splenektomii i bez splenektomii, w tym u chorych z nawrotową/oporną chorobą, którzy nie reagują na wiele innych terapii [A, Ib] 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<p>Inne terapie (chemioterapia skojarzona, Campath-1H® i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ działania niepożądane tych opcji leczenia mogą być poważne, a dane uzasadniające ich zastosowanie są ograniczone [B, Ib]. 	
Leczenie w stanach nagłych		
<p>Grupa ds. Hemostazy PTHiT 2010</p>	<p>Populacja dorosłych <u>Duże dawki kortykosteroidów drogą dożylną i preparaty dożylnych immunoglobulin (IgIV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ww. leki I linii w terapii skojarzonej należy zastosować w sytuacji, w której należy zwiększyć liczbę płytek w ciągu 24 h [C]; ⊕ konieczne może być równoczesne przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych. <p><u>Dodatkowe możliwości leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ immunoglobulina anti-RhD; ⊕ alkaloidy <i>Vinca rosea</i> i leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z lekami I linii [C]; ⊕ splenektomia ze wskazań nagłych. 	<p><u>Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy)</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; ⊕ Poziom odpłatności: 50%.
<p>ASH 2011</p>	<p>Terapia wskazana w sytuacji nagłej potrzeby zwiększenia płytek krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przetaczanie płytek krwi z/bez IgIV; ⊕ leki antyfibrynolityczne (kwas aminokapronowy, kwas traneksamowy); ⊕ splenektomia ze wskazań nagłych z/bez IgIV i/lub kortykosteroidami i transfuzją. 	
<p>Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010</p>	<p>Populacja dorosłych Terapia wskazana w sytuacji nagłej potrzeby zwiększenia płytek krwi w ciągu 24 godzin:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przetaczanie płytek krwi w skojarzeniu z IgIV [III/IV]; ⊕ IgIV i prednizon (lub wysokie dawki metyloprednizonu) [C]; ⊕ alkaloidy <i>Vinca</i> (winkrystyna) [Ib]; ⊕ zamiana kortykosteroidów na IgIV lub anti-D; ⊕ leki antyfibrynolityczne (kwas ε-aminokapronowy, kwas traneksamowy) – skuteczność niepotwierdzona w badaniach klinicznych; ⊕ splenektomia ze wskazań nagłych; ⊕ nie zalecana jest plazmafereza [III]. <p>Populacja pediatryczna</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przetaczanie pytek krwi w skojarzeniu z kortykosteroidami dożylnymi oraz IgIV lub Ig anti-D ⊕ należy rozważyć miejscowy zabieg chirurgiczny lub neurochirurgiczną kontrolę krwawienia w połączeniu z terapią stosowaną w stanach nagłych u dorosłych [IV, C]. 	<p><u>Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych</u></p> <p>Jednorodne Grupy Pacjentów S05 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni (populacja dorosłych i pediatryczna)</p>
<p>AIEOP 2010</p>	<p>Populacja pediatryczna</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [27]
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ terapia ratunkowa powinna być stosowana okazjonalnie [8,6; A]; ⊕ IgIV, metyloprednizolon dożylnie lub ewentualnie, w II kolejności Ig anty-D (u chorych Rh-dodatnich, bez splenektomii) w monoterapii/terapii skojarzonej, z możliwym zastosowaniem transfuzji płytek krwi. 	

Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2018

Siła zaleceń:

A – silna rekomendacja - „należy”;

B – umiarkowana rekomendacja - „powinno się”;

O – słabe zalecenie - „można”;

EC – konsensus ekspertów. Dane naukowe są niewystarczające, jednak w opinii większości ekspertów postępowanie jest rekomendowane i powinno stanowić dobrą praktykę kliniczną.

Poziom dowodów:

1 – dowody z przeglądu systematycznego badań randomizowanych;

2 – dowody z badań randomizowanych lub obserwacyjnych;

3 – dowody z nierandomizowanych badań kohortowych lub badań z dłuższym okresem obserwacji;

4 – dane z opisów przypadków, badań z historyczną grupą kontrolną;

5 – postępowanie oparte na argumentacji [66].

Grupa ds. Hemostazy PTHiT 2010

Siła zaleceń

A – silne zalecenie, oparte na danych klasy Ia i Ib;

B – oparte na danych klasy IIa, IIb i III;

C – słabe zalecenie, oparte na danych klasy IV.

Poziom dowodów

Ia – dane z metaanalizy randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trial*);

Ib – dane z ≥1 RCT z grupą kontrolną;

IIb – dane z ≥1 badania bez istotnych niedociągnięć metodycznych, bez randomizacji;

III – dane z badań obserwacyjnych bez istotnych niedociągnięć metodycznych – z badań porównawczych, opisów przypadków;

IV – dane uzyskane na podstawie opinii ekspertów i/lub klinicznych doświadczeń.

ASH 2011

Siła zaleceń

1 – rekomendacja silna (rekomendacja): wysoki stopień pewności, że pożądane rezultaty interwencji przekraczają efekty niepożądane (lub odwrotnie) u większości chorych. Rekomendacje te wymagają doskonałej jakości danych z różnych sytuacji klinicznych. Jednakże w niektórych warunkach rekomendacje te mogą pochodzić z dowodów niższej jakości, jeżeli interwencja ma ważne korzyści kliniczne i albo toksyczność występuje rzadko, albo pożądane efekty ją zdecydowanie przewyższają (lub odwrotnie);

2 – rekomendacja słaba (sugestia): niższy stopień pewności, że pożądane rezultaty przewyższają niepożądane (lub odwrotnie).

Poziom dowodów

A – rekomendacja jest oparta na spójnych dowodach z RCT lub ewentualnie silnych badaniach obserwacyjnych;

B – rekomendacja jest poparta badaniami RCT z ważnymi ograniczeniami lub silnymi dowodami z badań obserwacyjnych;

C – dowody, pochodzące z badań RCT z poważnymi wadami, słabszych badań obserwacyjnych lub dowodów pośrednich.

We wszystkich przypadkach rekomendacja nie powinna zastępować zdania najlepszego lekarza i preferencji chorego – rekomendacje są wskazówkami, które nie mogą być jednakowo stosowane u wszystkich chorych.

Międzynarodowa grupa robocza ds. ITP 2010

Siła zaleceń

A – wymaga co najmniej jednego badania RCT, jako elementu dobrej jakości i spójności literatury dot. rekomendacji; oparta na dowodach z poziomu Ia, Ib;

B – wymaga dostępności dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, ale nie randomizowanych, dot. rekomendacji; oparta na dowodach z poziomu IIa, IIb, III

C – wymaga dowodów, otrzymanych z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów. Wskazuje na brak bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości; oparta na dowodach z poziomu IV.

Poziom dowodów

Ia – dowody otrzymano z metaanaliz badań RCT;

Ib – dowody otrzymano z co najmniej jednego badania RCT;

IIa – dowody otrzymano z co najmniej jednego dobrze zaplanowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji;

IIb – dowody otrzymano z co najmniej jednego dobrze zaplanowanego innego typu quasi-eksperymentalnego badania (odnosi się to do sytuacji, w której wdrożenie interwencji następuje bez kontroli ze strony badaczy, ale istnieje możliwość, by ocenić jej wpływ);

III – dowody otrzymano z dobrze zaplanowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak: badania porównawcze, badania korelacji, studia przypadków;

IV – dowody otrzymano z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów.

AIEOP 2010

Siła opinii twórców wytycznych została oceniona w skali od 1 do 9 (1 oznacza silny brak zgody, a 9 silną zgodę). Dla każdego zalecenia obliczono średni wynik: wynik 1-3 oznacza niezalecaną praktykę, 3,01-6,99 oznacza zalecenie niepewne, a 7-9 oznacza odpowiednie/konieczne działanie.

Poziom jednorodności

A – silna zgoda (wariancja < 2 SD (ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe) średniej wariancji);

B – umiarkowana zgoda (wariancja ± 2 SD średniej wariancji);

C – silny brak zgody (wariancja > 2 SD średniej wariancji).

3.7.2. Rekomendacje finansowe

3.7.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Łącznie odnaleziono 16 dokumentów.

Lek (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
MabThera® (rytuksymab)	Opinia AOTMiT	2018 [43]
Nplate® (romiploctym)	Opinia AOTMiT	2017 [42] Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [48]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [49, 50]
Revolade® (eltrombopag)	Opinia AOTMiT	2010 [51]
	Opinia AOTMiT	2017 [42]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [52]
Np. Cyclaid® (cyklosporyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [53]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2012 [54, 55]
Endoxan® (cyklofosfamid)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [44]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2014 [45]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [46]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [47]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [56]

Od roku 2010 do chwili obecnej AOTMiT wydał 7 rekomendacji Prezesa AOTMiT, 3 opinie Agencji oraz 4 opinie Rady Przejrzystości, dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych na ITP.

⁶ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

W 2014 roku zarówno Prezes AOTMiT jak i Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowali lek Nplate® w leczeniu chorych z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. W uzasadnieniu wskazano, że stosowanie romiplostymu u dorosłych chorych z małopłytkowością pierwotną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do placebo w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem, długotrwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej, a także liczby tygodni z odpowiedzią płytkową. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo. Lek Nplate® uzyskał również w 2017 roku pozytywną opinię dla finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Eltrombopag otrzymał pozytywną opinię AOTMiT w 2017 roku, we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna u chorych po splenektomii lub u których jest ona niemożliwa do wykonania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W 2017 roku Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dla objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade®, w ramach programu lekowego „*Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)*”. Lek ten otrzymał również pozytywną rekomendację warunkową w roku 2014, dla finansowania w ramach programu lekowego *leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)*. Warunkiem pozytywnego rozpatrzenia było obniżenie ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.

Rytuksymab otrzymał w 2018 roku pozytywną opinię odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W 2016 roku Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała finansowanie leków zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. małopłytkowość oporna na leczenie. W uzasadnieniu wskazano, że ze względu na wieloletnie doświadczenie i ugruntowaną pozycję w lecznictwie cyklosporyna powinna być dostępna, jako jedna z alternatyw w terapii szerokiej grupy chorych. Liczne rekomendacje kliniczne wskazują na możliwość stosowania leku także we wskazaniach pozarejestacyjnych. Również cyklofosfamid otrzymał w 2016 roku pozytywną opinię Rady Przejrzystości w zakresie

wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego m.in. w leczeniu chorych na małopłytkowość oporną na leczenie kortykosteroidami.

Szczegółowy opis rekomendacji dotyczących opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
MabThera® (rytuksymab)	Opinia AOTMiT 2018	Pozytywna	Chorzy na ITP, wymagający ratunkowego dostępu do technologii lekowej.	<p>Opinia: „Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 poz. 1510 z późn. zm.) pozytywnie opiniuje zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD10: D.69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD10: D69.3). Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową. W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w odniesieniu do populacji pediatrycznej wykorzystano badanie RCT <i>Dai 2015</i>, oceniające skuteczność rytuksymabu (RTX) u pacjentów z oporną ITP oraz przegląd systematyczny <i>Liang 2012</i> dotyczący stosowania RTX u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym ITP (<i>Liang 2012</i>). Wyniki badania <i>Dai 2015</i> wskazują, że odsetek odpowiedzi na leczenie był wyższy w grupie pacjentów stosujących rytuksymab w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę. Ponadto ilość nawrotów w grupie pacjentów stosujących RXT w porównaniu do pacjentów otrzymujących winkrystynę był istotnie niższy. Natomiast wyniki przeglądu systematycznego <i>Liang 2012</i> wykazały, że łączny odsetek odpowiedzi na leczenie RXT wyniósł 68%, a odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 39%. W przypadku populacji pacjentów dorosłych autorzy przeglądu systematycznego <i>Arai 2018</i> wskazują, że skojarzonych terapii z rytuksymabem wiązało się ze znacznie lepszą długotrwałą odpowiedzią w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami.”</p>
Nplate® (romiplostym)	Opinia AOTMiT 2017	Pozytywna	Chorzy na ITP, wymagający ratunkowego dostępu do	<p>Opinia: „AOTMiT (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nplate® (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań a 250 µg we</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>technologii lekowej. Dotyczy zarówno dorosłych, jak i populacji pediatrycznej</p>	<p>wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”</p> <p>Uzasadnienie: „W odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych autorzy najnowszego przeglądu systematycznego <i>Cines 2017</i> wskazują, że romiplostym wykazał: korzystny profil bezpieczeństwa (bez względu na przebycie zabiegu splenektomii lub jej brak przed leczeniem), skuteczność w ramach utrzymania liczby płytek krwi w docelowym zakresie w obu grupach (po i bez splenektomii). Dodatkowo, lek nie zwiększa ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo i standardowej opieki.</p> <p>W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do przeglądu wymienionego powyżej) porównujących romiplostym z placebo wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych: trwała odpowiedź płytkowa, ogólna odpowiedź płytkowa, wymóg doraźnego leczenia ratunkowego, trwała odpowiedź i stała dawka, ogólna częstość zastosowania splenektomii, ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, częstość występowania objawów krwawienia.</p> <p>W populacji pediatrycznej, autorzy najnowszego przeglądu systematycznego <i>Young Li 2017</i> wskazują, że agonści receptora dla tromboopoetyny mogą poprawiać trwałą i całkowitą odpowiedź płytkową u pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w porównaniu z placebo. W ramach randomizowanych badań klinicznych, porównujących romiplostym z placebo wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych: długotrwała odpowiedź płytkowa, całkowita odpowiedź płytkowa.”</p>
<p>Nplate® (romiplostym)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2014</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Dorośli chorzy z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.</p>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate, (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fioł. + 1 amp-strz., we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia.”</p> <p>Uzasadnienie: "Wyniki jedyne go zidentyfikowanego badania randomizowanego (porównującego romiplostym z placebo) wskazują, że stosowanie romiplostymu u dorosłych pacjentów z małopłytkowością pierwotną, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w porównaniu do placebo w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem,</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>długotrwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej, a także liczby tygodni z odpowiedzią płytkową. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo.</p> <p>Wprowadzenie terapii romiplostymem, będzie wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, jednakże dodatkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona przez AOTMiT, wskazuje na niepewność w tym zakresie, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek i zużywaniu większej liczby opakowań leku.</p> <p>Równocześnie, w związku z niepewnością w zakresie obciążeń dla budżetu po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii, zasadnym jest zastosowanie mechanizmu zabezpieczającego przed wzrostem wydatków budżetowych, np. w postaci instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji popiera propozycję Rady odnośnie wprowadzenia następujących uściśleń w programie lekowym: określenie progowej liczby płytek, świadczącej o nieskuteczności splenektomii, zawarcia informacji dotyczących stosowania leczenia w ciąży i podczas karmienia piersią, określenie sposobu stosowania leczenia u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek oraz u pacjentów powyżej 60 roku życia z objawami układowymi, jak również bardziej dokładne monitorowanie leczenia, np. monitorowanie funkcji wątroby.</p> <p>Romiplostym we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w światowej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje krajowych i międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych."</p>
<p>Nplate® (romiplostym)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2012</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy na ITP, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia np. terapię korynkosteroidami, immunoglobulinami.</p>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; – zmodyfikowany program lekowy (II)).”</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychyła się do uzasadnienia Rady Przejrzystości, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie romiplostymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. korynkosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Dane kliniczne dotyczące skuteczności terapii romiplostymem oparte są o badanie o bardzo małej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników romiplostymu i eltrombopagu poprzez grupę referencyjną – placebo. Odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększa niepewność wnioskowania. Oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.”</p>
<p>Nplate® (romiplostym)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2010</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Dorośli chorzy z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np.: terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).</p>	<p>Rekomendacja: "Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje warunek realizacji: świadczenie opieki zdrowotnej powinno być realizowane w grupie dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np.: terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Warunek ten jest zgodny z zaproponowanym przez członków Rady Konsultacyjnej."</p> <p>Uzasadnienie: "Choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowy działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.</p> <p>Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.</p> <p>Wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenom ekonomicznym, jak również etycznym.</p> <p>Samoistna (idiopatyczna) plamica małopłytkowa jest chorobą rzadką, stanowiącą istotny problem kliniczny. Celem leczenia jest utrzymanie liczby płytek krwi na dostatecznie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>wysokim poziomie, zapobiegającym występowaniu klinicznie istotnych krwawień. Wprowadzenie romiplostymu do schematu leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej wiąże się z większym kosztem terapii. W analizie kosztów użyteczności przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny wykazano jednakże, że daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa. Efektywność kosztowa zwiększa się, gdy możliwe jest ograniczenie zastosowania terapii doraźnej. Przerwanie terapii romiplostymem prowadzi do nawrotu trombocytopenii.</p> <p>Pomimo ograniczonej liczby dowodów naukowych efektywność leku należy oceniać w kontekście bezpośredniego zagrożenia życia pacjentów oraz niewielkiej liczby dostępnych opcji terapeutycznych. Rzeczony świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną dla dużej grupy chorych z samoistną plamicą małopłytkową.</p> <p>Z drugiej strony pewne wątpliwości budzi stosowanie drogiej terapii o nieoszacowanym bezpieczeństwie dla dłuższego horyzontu czasowego. Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania romiplostymu obejmują ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego i wystąpienia nowotworu. Stąd wynika wskazana w rekomendacji konieczność zdefiniowania wąskiej docelowej populacji pacjentów wymagających terapii romiplostymem – pacjentów, dla których brak jest innych opcji terapeutycznych. Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii i umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia.</p> <p>Wprowadzenie finansowania wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego, stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby zdrowotne grupy chorych, dla których nie ma obecnie dostępnej skutecznej metody leczenia w Polsce".</p>
<p>Revolade® (eltrombopag)</p>	<p>Opinia AOTMiT, 2017</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po splenektomii lub u których jest ona niemożliwa, wymagający ratunkowego</p>	<p>Opinia: „AOTMiT (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag), tabletki á 50 mg, we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69), u pacjentów po splenektomii lub u których jest ona niemożliwa do wykonania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.”</p> <p>Uzasadnienie: "Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem eltrombopagu we wskazaniu pierwotna małopłytkowość</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			dostępu do technologii lekowej.	<p>immunologiczna (ICD10: D69) u pacjentów po splenektomii lub u których jest ona niemożliwa do wykonania.</p> <p>Dostępne randomizowane badania kliniczne wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem najlepszej terapii podtrzymującej w zakresie odpowiedzi na leczenie zarówno w populacji pacjentów po splenektomii jak i w populacji ogólnej: odpowiedź na leczenie po 6 tyg., odpowiedź na leczenie w trakcie terapii, odpowiedź trwała lub przejściowa. Dodatkowo należy wskazać istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie, stopnia 2–4.. Jednakże w dostępnych badaniach nie oceniano przeżycia całkowitego czy też przeżycia wolnego od progresji, dlatego też nie była możliwa ocena dodatkowych korzyści terapeutycznych w tym zakresie.</p> <p>We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych Revolade (eltrombopag) jest rekomendowany do stosowania, w co najmniej II linii leczenia u pacjentów stwierdzoną opornością na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym".</p>
Revolade® (eltrombopag)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2017	Negatywna	<p>Pediatryczni chorzy (1-18 r.ż.) na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których zanotowano niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów.</p>	<p>Rekomendacja: "Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)".</p> <p>Uzasadnienie: "Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania eltrombopagu u dzieci chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, głównie w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. W pierwszorzędnym punkcie końcowym (odpowiedź na leczenie) co prawda wykazano przewagę istotną statystycznie, ale w analizie podgrup różnice nie były istotne statystycznie</p> <p>Należy mieć na uwadze, że w badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak: uzyskanie remisji, czas do remisji, czy przeżycie. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi z: rozbieżnością w definicji przewlekłej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej między badaniem <i>PETIT</i> a obecnymi wytycznymi (w badaniach to nieustąpienie objawów</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>po 6 miesiącach, w wytycznych <i>American Society of Hematology</i> po 12 miesiącach), a także niskimi liczebnościami grup badanych oraz brakiem badań długookresowych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo, nawet przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka. Podkreślenia wymaga także fakt, że w modelu ekonomicznym dla części zdarzeń, wykorzystano dane dotyczące populacji osób dorosłych lub też populacji dzieci, u których przewlekła ITP była definiowana jako utrzymywanie się choroby przez okres 6 miesięcy.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Analiza ta budzi wątpliwości pod względem oszacowania populacji docelowej. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, wskazują, że obciążenie budżetu płatnika publicznego może być wyższe niż przedstawione w analizie wnioskodawcy. Wariant obliczeń, który ma największy wpływ na wyniki analizy (wariant skrajnie maksymalny w oparciu o dane NFZ) wskazuje, że koszty ponoszone na refundację w trzech kolejnych latach mogą być wyższe o ok. 8,6, 18,0 i 26,3 mln PLN niż wskazane w wariantach podstawowym analizy wnioskodawcy (wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka).</p> <p>Jednocześnie proponowany instrument podziału ryzyka nie spełnia swej roli i nie zabezpiecza wystarczająco budżetu płatnika. Ponadto mimo zastosowania instrumentu obliczenia wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii, co uzasadniałoby jego pogłębienie. Należy także podkreślić, że wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie refundowana w żadnym z krajów europejskich, zaś odnalezione rekomendacje refundacyjne, jako ograniczenie wskazują cenę leku.”</p>
<p>Revolade® (eltrombopag)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2014</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Dorośli z rozpoznaniem ITP, wykazujący niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne, np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, nieskuteczność</p>	<p>Rekomendacja: "Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25mg, 28 tabl., EAN 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50mg, 28 tabl., EAN 5909990748235; w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.</p> <p>Uzasadnienie: "Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204, Revolade (eltrombopag), tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			splenektomii objawiającą się liczbą płytek krwi poniżej $30 \times 10^9/l$ i objawami skazy krwotocznej.	<p>splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.</p> <p>Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Przyjęty we wnioskowanym wskazaniu schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu jest powszechnie stosowany w europejskiej i amerykańskiej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych.</p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie eltrombopagu, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po splenektomii, w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie oraz rzadszej konieczności stosowania terapii ratunkowej.</p> <p>Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwała 57% chorych."</p>
Revolade® (eltrombopag)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2012	Negatywna	Dorośli z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną	<p>Rekomendacja: "Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną".</p> <p>Uzasadnienie: "Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p>Zastosowanie terapii eltrombopagiem, w porównaniu do placebo, powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, nie wpływa jednak na zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień. Ponadto wyniki badań randomizowanych oceniających jakość życia pacjentów nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>W przedstawionych analizach wnioskodawca dokonał porównań eltrombopagu z romiplostymem, który nie jest technologią refundowaną. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących wymienione technologie.</p> <p>Wnioskowany produkt leczniczy nie uzyskał pozytywnej rekomendacji klinicznej <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>. Również <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> oraz irlandzkie <i>National Center for Pharmacoeconomics</i> nie rekomendują finansowania wnioskowanej technologii.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu lekowego w przedmiotowym wskazaniu, pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz ścisłego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia pacjentów do leczenia."</p>
<p>Np. Cyclaid® (cyklosporyna)</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT, 2016</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Małopłytkowość oporna na leczenie</p>	<p>Opinia: "Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...).</p> <p>Lek powinien być w dalszym ciągu dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych: 137.1, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne".</p> <p>Uzasadnienie: "Cyklosporyna jest stosowanym od wielu lat selektywnym lekiem immunosupresyjnym. Ze względu na bardzo dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań, wyciągnięcie jednego wspólnego wniosku co do skuteczności leku w wyżej wymienionych wskazaniach pozarejestacyjnych jest trudne.</p> <p>Ze względu na wieloletnie doświadczenie i ugruntowaną pozycję w leczeniu cyklosporyna powinna być dostępna, jako jedna z alternatyw w terapii szerokiej grupy chorych. Liczne</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>rekomendacje kliniczne wskazują na możliwość stosowania leku także we wskazaniach pozarejestacyjnych.</p> <p>Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 356/2013 z 10 grudnia 2013 r. oraz opinii nr 119/2014 z 5 maja 2014 r. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie. (...)</p> <p>W przypadku <u>małopłytkowości odpornej na leczenie</u> (...) słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczną odpowiedź na leczenie u części chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki prospektywnego badania (<i>Aalbers 2014</i>) oraz retrospektywnego badania (<i>Hagsegawa 2014</i>), w którym stosowano cyklosporynę u pacjentów pediatrycznych z cytopenią, wykazały, że u części z nich uzyskano odpowiedź na leczenie. Odnaleziono też wiele opisów przypadków o stosowaniu cyklosporyny w małopłytkowości, - z doniesienia włączonego do przeglądu systematycznego (Boom 2015) dotyczącego leczenia zespołu aktywacji makrofagów wynika, że cyklosporyna była skuteczna w terapii ratującej życie u pacjentów z opornością na leczenie steroidami (...).
<p>Np. Cyclaid® (cyklosporyna)</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT, 2014</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Małopłytkowość oporna na leczenie</p>	<p>Opinia: "Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających ciclosporinum jako substancję czynną, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – (...) <u>małopłytkowość oporna na leczenie</u>; Lek powinien być dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne."</p> <p>Uzasadnienie: "Cyklosporyna jest lekiem stosowanym od wielu lat i jako lek z grupy immunosupresantów jest podawana szczególnie u ludzi z chorobami o podłożu autoimmunologicznym lub schorzeń, w przypadku których podejrzewa się immunizację jako jeden z czynników etiologicznych, a wyczerpano już inne możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne."</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Ze względu na bardzo dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań wyciągnięcie jednego wspólnego wniosku, co do skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych jest trudne. Wydaje się jednak, iż ze względu na 30-letnie doświadczenie cyklosporyna powinna być dostępna jako jedna z alternatyw w leczeniu szerokiej grupy chorych. Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 356/2013 z dnia 10 grudnia 2013 roku. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie (...). W przypadku <u>małopłytkowości odpornej na leczenie</u> (...) słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczną odpowiedź na leczenie u części chorych (...).</p> <p>Lek jest obecnie dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych zależnych od postaci farmaceutycznej: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne."</p>
Endoxan® (cyklofosfamid)	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT, 2016	Pozytywna	M.in. chorzy na małopłytkowość oporną na leczenie kortykosteroidami.	<p>Opinia: "Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...).</p> <p>Lek powinien być w dalszym ciągu dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej: 117.1, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki alkilujące."</p> <p>Uzasadnienie: "Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 351/2013 z 10 grudnia 2013 r. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie.</p> <p>Nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem: <u>małopłytkowość</u> i anemia hemolityczna oporna na leczenie steroidami, zespół hemofagocytowy, u których stosowano cyklofosfamid. Dostępne są jednak skąpe dowody naukowe (głównie badania kohortowe lub serie przypadków) wskazujące na celowość stosowania leku w omawianych wskazaniach. Rekomendacje kliniczne wymieniają</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>cyklofosfamid jako opcję terapeutyczną w leczeniu zespołu fagocytowego i jednej z postaci małopłytkowości.</p> <p>(...) liczba danych o opornych na steroidy anemii hemolitycznych i małopłytkowości jest trudna do oszacowania przede wszystkim ze względu na różnorodność postaci tych chorób. Trudno oczekiwać, że zostaną przeprowadzone duże randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia tych chorób poszczególnymi lekami/schematami leczenia.</p> <p>Cyklofosfamid nie należy do leków pierwszego wyboru, może jednak stanowić jedną z opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia leczenia innymi lekami dla chorych z omawianymi jednostkami chorobowymi. (...)</p> <p>W odniesieniu do małopłytkowości i anemii hemolitycznych opornych na leczenie steroidami odnaleziono badanie prospektywne (<i>Thabet 2014</i>), 2 badania retrospektywne (<i>Davies 2015</i> i <i>Barcellini 2014</i>) oraz opisy serii przypadków (<i>Takai 2013</i>) i opis przypadku (<i>Anwer 2015</i>). U 38 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną poddanych plazmaferezie i leczonych immunosupresyjnie steroidami w przypadkach opornej choroby (<i>Davies 2015</i>) stosowano jeden z leków: cyklofosfamid lub rituksimab lub mykofenolan mofetilu lub winkrystynę. Ten sposób terapii dawał szybszą odpowiedź na leczenie i zmniejszył liczbę nawrotów. (...)</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazań: zespół aktywacji makrofagów oraz małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie steroidami."</p>
<p>Endoxan® (cyklofosfamid)</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT, 2014</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>M.in. chorzy na małopłytkowości oporne na leczenie kortykosteroidami.</p>	<p>Opinia: "Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w: zespole hemofagocytowym, małopłytkowościach i anemiach hemolitycznych opornych na leczenie kortykosteroidami. Lek powinien być dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej: 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące – cyklofosfamid".</p> <p>Uzasadnienie: "Ze względu na bardzo dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań wyciągnięcie wspólnego wniosku co do skuteczności cyklofosfamidu w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych jest trudne. Zespół hemofagocytowy należy do chorób rzadkich. Wydaje się jednak, iż ze względu na wieloletnie doświadczenie kliniczne z tym lekiem, cyklofosfamid powinien być dostępny jako jedna z alternatyw w leczeniu szerokiej</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>grupy chorych. Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 351/2013 z dnia 10 grudnia 2013 roku. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie.</p> <p>Słabej jakości dowody naukowe, najczęściej małe badania kohortowe lub serie przypadków, wskazują na możliwą użyteczność cyklofosfamidu w wyżej wymienionych wskazaniach, zwykle w kolejnej linii leczenia lub jako alternatywa dla terapii podstawowej. Lek jest wymieniany w rekomendacjach niektórych narodowych i międzynarodowych towarzystw naukowych jako możliwie użyteczny w terapii zespołu hemofagocytowego i <u>samoistnej płamicy małopłytkowej</u>.</p> <p>Lek jest obecnie dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki alkilujące – cyklofosfamid".</p>
<p>Endoxan® (cyklofosfamid)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2013</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy o rozpoznaniu samoistna płamica małopłytkowa, w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia.</p>	<p>Rekomendacja: "Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu samoistna płamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3)".</p> <p>Uzasadnienie: "Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii cyklofosfamidem w rozpoznaniu ICD-10 D69.3 jest zasadne. Dostępne dowody naukowe, chociaż nieliczne i niższej jakości, wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia. Miejsce cyklofosfamidu w leczeniu samoistnej płamicy małopłytkowej potwierdzają też zagraniczne rekomendacje kliniczne, w tym te wydane przez najbardziej cenione towarzystwa naukowe w dziedzinie hematologii, takie jak <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>. W związku z powyższym nie powinno eliminować się tej opcji terapeutycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych".</p>

3.7.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁷ stosowanej w populacji docelowej, wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 9 rekomendacji.

Lek	Organizacja ⁸	Rok wydania
Romiplostym	NICE	2018 [63]
	HAS	2015 [60]
	HAS	2009 [61]
	CED	2011 [58]
	CADTH	2010 [57]
	CADTH	2010 [69]
	PBAC	2010a [68]
	PBAC	2009 [67]
	SMC	2009 [71]

Większość z odnalezionych rekomendacji była pozytywna (6 rekomendacji: HAS 2015, HAS 2009, CED 2011, PBAC 2010, PBAC 2010a, SMC 2009), jedna pozytywna warunkowa (NICE 2018) i 2 negatywne (CADTH 2010, PBAC 2009), przy czym w przypadku rekomendacji PBAC, w kolejnym roku ROM uzyskał pozytywną rekomendację tej organizacji.

W dokumencie NICE z 2018 r. rekomendowano stosowanie ROM w grupie dorosłych chorych przed i po splenektomii pod warunkiem, że producent umożliwi im korzystanie z ROM ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu. Jako powód NICE podał informację, że leczenie ROM wydaje się być opłacalne wśród chorych na ciężką, oporną na leczenie farmakologiczne postać ITP.

Z kolei, w rekomendacjach CADTH z 2010 r. oraz PBAC z 2009 r., jako przyczyny odrzucenia wniosku o finansowanie ROM w leczeniu chorych na ITP podano brak kosztowej-efektywności

⁷ nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁸ HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; CED, ang. *Committee to Evaluate Drugs* – komitet tworzący rekomendacje medyczne w prowincji Ontario; CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; SMC, ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

ROM, niepewność dotyczącą jego toksyczności (ograniczone dane o bezpieczeństwie), niepewne umiejscowienie w schemacie leczenia i niepewne korzyści kliniczne. Należy podkreślić w tym miejscu, iż negatywne rekomendacje zostały wydane, kiedy doświadczenia ze stosowaniem ROM było ograniczone (w 2008 roku opublikowano badanie rejestracyjne dla ROM, a sam lek został zarejestrowany w lutym 2009 r.), dlatego też podkreślano w nich wątpliwości co do jego miejsca w schemacie leczenia, czy też niepewność dot. profilu bezpieczeństwa czy skuteczności. Obecnie dysponujemy wieloma nowymi dowodami ze znacznie dłuższych okresów obserwacji oraz doniesieniami dot. skuteczności praktycznej, które jednoznacznie wskazują na skuteczność stosowania ROM w leczeniu ITP. Ponadto oba TPO-RA są teraz standardem leczenia chorych z ITP.

Odnosnie rekomendacji PBAC 2009, w 2010 roku organizacja ta zaleciła włączenie leczenia ROM w grupie dorosłych spełniających określone kryteria (opisane szczegółowo w poniższej tabeli) z powodu wysokich, lecz akceptowalnych wskaźników opłacalności ze względu na występowanie dużych potrzeb klinicznych subpopulacji, jaką tworzą dorośli chorzy na ITP. Innym powodem wydania pozytywnych rekomendacji było wykazanie, że ROM jest znacząco skuteczniejszy w porównaniu do PLC w utrzymaniu liczby płytek krwi co najmniej na poziomie minimalnych, pożądanых wartości.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla romiplostymu wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Romiplostym			
NICE 2018	Pozytywna warunkowa	<p>Dorośli chorzy na przewlekłą ITP, jedynie jeśli występuje u nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ ITP oporna na standardowe aktywne leczenie i doraźne leczenie ratunkowe; <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ ciężka ITP i wysokie ryzyko krwawienia, wymagające częstego stosowania doraźnego leczenia ratunkowego; <p>tylko jeżeli producent umożliwi chorym korzystanie z ROM ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu (PAS, ang. <i>patient access scheme</i>).</p>	<p>W rekomendacji podtrzymano opinię przedstawioną w rekomendacji NICE wydanej w kwietniu 2011 roku [64].</p> <p>Leczenie ROM wydaje się być opłacalne tylko wśród chorych na ciężką, oporną postać ITP.</p> <p>NICE rekomenduje finansowanie ROM pod warunkiem obniżenia ceny leku do ustalonej w ramach schematu dostępu dla chorego.</p>
HAS 2015	Pozytywna	<p>Dorośli chorzy na ITP po splenektomii, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) lub chorzy niepoddani splenektomii, ze względu na przeciwwskazania do jej wykonania, u których ROM stosowany jest jako terapia II linii.</p>	<p>HAS opowiada się za utrzymaniem ROM na liście leków refundowanych, stosowanych przez szpitale i różne organizacje publiczne, w zarejestrowanych wskazaniach i dopuszczalnych dawkach (poziom odpłatności: 65%).</p> <p>Nowe dane nie wpłynęły na zmianę poprzedniej oceny HAS. Dlatego też w opinii HAS lek Nplate®, podobnie jak produkt leczniczy Revolade®, zapewnia znaczną poprawę rzeczywistych korzyści, gdy stosowany jest w ramach przewlekłej terapii dorosłych chorych na ITP po splenektomii, którzy nie poddają się standardowemu leczeniu oraz u chorych bez wykonanej splenektomii z powodu przeciwwskazań do jej wykonania.</p>
HAS 2009			<p>Po rozpatrzeniu aspektów klinicznych i ekonomicznych, HAS rekomenduje włączenie ROM na listę leków refundowanych, stosowanych przez szpitale i różne organizacje publiczne, w zarejestrowanych wskazaniach i dopuszczalnych dawkach (poziom odpłatności: 65%).</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			HAS chciałby ocenić ponownie Nplate® w ciągu 18 miesięcy, by wziąć pod uwagę najnowsze dane kliniczne.
CED 2011	Pozytywna	Chorzy na przewlekłą ITP	CED rekomenduje finansowanie ROM w ramach Programu Szczególnych Przypadków (ang. <i>Exceptional Access Program</i>).
CADTH 2010	Negatywna	Dorośli chorzy na ITP po splenektomii, którzy wykazali niedostateczną odpowiedź na splenektomię lub chorzy niepoddani splenektomii i którzy wykazali niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję na kortykosteroidy i/lub immunoglobuliny.	CADTH nie rekomenduje włączenia ROM na listę leków finansowanych ze środków publicznych. ROM nie jest efektywny kosztowo, a szkody wynikające z jego stosowania są niepewne (ograniczone dane o bezpieczeństwie).
PBAC 2010	Pozytywna	Dorośli chorzy na ITP po splenektomii, którzy wykazali niedostateczną odpowiedź na splenektomię lub chorzy niepoddani splenektomii i którzy wykazali niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję na kortykosteroidy i/lub immunoglobuliny.	PBAC potwierdził swoją wcześniejszą rekomendację, aby włączyć ROM na listę leków 100 leków wysokospecjalistycznych w ramach leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających określone kryteria, opisane szczegółowo poniżej w rekomendacji z 2010 roku. Powodem decyzji były wysokie, ale akceptowalne wskaźniki opłacalności kosztowej. PBAC nie zgodził się na zaproponowane przez wnioskodawcę ograniczenia w kryteriach (m.in. węższą populację osób po splenektomii, bardziej szczegółowe wymagania od osób bez splenektomii i uszczegółowienie definicji długotrwałej odpowiedzi płytkowej) i uznał, że kryteria, opracowane po poprzedniej rekomendacji, aby włączyć ROM na listę w marcu 2010, są odpowiednie.
PBAC 2010a	Pozytywna	Dorośli chorzy na ITP po splenektomii, którzy wykazali niedostateczną odpowiedź na splenektomię lub chorzy niepoddani splenektomii i którzy wykazali niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję na kortykosteroidy i/lub immunoglobuliny.	PBAC rekomenduje włączenie ROM na listę leków 100 leków wysokospecjalistycznych w ramach leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających określone kryteria, biorąc pod uwagę wysokie, ale akceptowalne wskaźniki opłacalności kosztowej, w kontekście dużej potrzeby klinicznej w małej subpopulacji, jaką tworzą chorzy na ITP. Kryteria odnośnie chorych: <u>Rozpoczęcie leczenia:</u> chorzy, którzy spełniają jedno z następujących kryteriów: * chorzy po splenektomii, którzy nie odpowiadają dostatecznie na splenektomię lub wymagają dodatkowej przewlekłej interwencji, aby

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>utrzymać odpowiedź po splenektomii i interwencja ta wiąże się z nieakceptowalną toksycznością;</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ chorzy bez splenektomii, którzy nie odpowiadają dostatecznie lub nie tolerują zarówno terapii kortykosteroidami, jak i immunoglobulinami oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana z przyczyn medycznych. <p>Niedostateczna odpowiedź na splenektomię definiowana jest jako trwała liczba płytek krwi równa lub niższa niż $20 \times 10^9/l$ lub znajduje się w przedziale $20-30 \times 10^9/l$ i jednocześnie chory ma lub miał w przeszłości epizody krwawienia, gdy liczba płytek utrzymywała się w tym zakresie.</p> <p><u>Kontynuacja leczenia:</u> chorzy powinni kontynuować leczenie, jeżeli wykazują długotrwałą odpowiedź płytkową i nie wymagali więcej niż jednej dawki IgIV podczas pierwszego epizodu leczenia.</p> <p>Długotrwała odpowiedź płytkowa definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ tygodniowa odpowiedź płytkowa, która wystąpiła co najmniej 4 razy lub; ✦ liczba płytek krwi powyżej $30 \times 10^9/l$ oraz 2 razy wyższa liczba płytek krwi, niż na początku leczenia, która wystąpiła co najmniej 4 razy. <p>Ocena odpowiedzi po ukończeniu pierwszego epizodu leczenia następuje między 24. a 28. tygodniem od rozpoczęcia terapii.</p>
PBAC 2009	Negatywna		<p>PBAC nie rekomenduje włączenia ROM na listę leków wysokospecjalistycznych w ramach początkowego i dalszego leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających następujące kryteria:</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia:</u> chorzy, którzy spełniają jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ chorzy po splenektomii, którzy nie odpowiadają w wystarczającym stopniu na splenektomię; ✦ chorzy bez splenektomii, którzy nie wykazali dostatecznej odpowiedzi lub nie tolerują zarówno terapii kortykosteroidami, jak i immunoglobulinami. <p>Niedostateczna odpowiedź definiowana jest jako trwała liczba płytek krwi równa lub niższa niż $30 \times 10^9/l$.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p><u>Kontynuacja leczenia:</u> chorzy powinni kontynuować leczenie, jeżeli wykazują długotrwałą odpowiedź płytkową i nie wymagali więcej niż jednej dawki IgIV podczas pierwszego epizodu leczenia.</p> <p>Długotrwała odpowiedź płytkowa definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ tygodniowa odpowiedź płytkowa, która wystąpiła co najmniej 4 razy lub; ⊕ liczba płytek krwi powyżej $30 \times 10^9/l$ oraz 2 razy wyższa liczba płytek krwi, niż na początku leczenia, która wystąpiła co najmniej 4 razy. <p>Powodem decyzji jest niepewne umiejscowienie ROM w ścieżce leczenia, niepewne korzyści kliniczne i nieakceptowalna opłacalność.</p>
SMC 2009	Pozytywna	<p>Dorośli chorzy na ITP po splenektomii, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) lub chorzy niepoddani splenektomii, ze względu na przeciwwskazania do jej wykonania, u których ROM stosowany jest jako terapia II linii. ROM może być stosowany u chorych na ciężką, objawową postać ITP lub u chorych z wysokim ryzykiem krwawień.</p>	<p>ROM został zaakceptowany do ograniczonego stosowania na terenie Szkocji we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>ROM okazał się znacząco skuteczniejszy w porównaniu do placebo w utrzymaniu liczby płytek krwi co najmniej na poziomie minimalnych pożądaných wartości.</p>

4. Interwencja – romiplostym

Produkt leczniczy Nplate® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 4 lutego 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amgen Europe B.V. Produkt leczniczy Nplate® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Fiolka zawiera 125 µg, 250 µg lub 500 µg romiplostymu. Do każdej dawki dołączony jest rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak, aby zapewnić podanie całej dawki romiplostymu [11].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 16.
Charakterystyka produktu leczniczego Nplate®

Kod ATC⁹	B02BX04 – leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne
Działanie leku	<p>Romiplostym jest przeciwciałem peptydowym złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Nplate® jest zarejestrowany w leczeniu chorych od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Produkt leczniczy Nplate® powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała chorego na początku leczenia. Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu.</p> <p>Dawka indywidualna (µg) dla chorego obliczana jest według wzoru = masa ciała (kg) x dawka w µg/kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała chorego na początku leczenia.</p> <p>U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni.</p>

⁹ Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg/kg mc. do czasu, gdy u chorego osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/l$. 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 i odpowiednio dostosowywać dawkę w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanych zakresie.</p> <p>Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.</p> <p>Należy zaprzestać stosowania leku Nplate®, jeżeli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 µg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.</p> <p>Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego chorych, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U chorych, u których nie wykonano splenektomii powinno to obejmować ocenę w kontekście splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym; ✦ Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D 69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym. <p>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Nplate® dotyczy objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach obecnie obowiązujących Programów lekowych dla eltrombopagu, dedykowanych chorym z ITP.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania romiplostymu u kobiet w ciąży.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały, że romiplostym przechodził przez łożysko oraz zwiększał liczbę płytek krwi w krwi płodowej. W badaniach na zwierzętach występowały również poimplantacyjna utrata płodu oraz niewielki wzrost śmiertelności okołoporodowej młodych.</p> <p>Nie zaleca się stosowania romiplostymu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy romiplostym i (lub) metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią lub przerwać podawanie romiplostymu należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Brak danych dotyczących płodności.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p>

	<p>Produkt leczniczy Nplate® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych, u niektórych chorych występowały łagodne do umiarkowanych, przejściowe zawroty głowy.</p> <p>Przeciwwskazania</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>E. coli</i>.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Potencjalne interakcje romiplostymu z innymi, jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi spowodowane wiązaniem z białkami pozostają nieznanne.</p> <p>Produkty lecznicze stosowane w badaniach klinicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z romiplostymem obejmowały: kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny oraz immunoglobuliny anty-D. W trakcie leczenia romiplostymem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy kontrolować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do jej wykroczenia poza zalecany zakres wartości.</p> <p>W trakcie leczenia skojarzonego z romiplostymem można zmniejszyć lub przerwać stosowanie kortykosteroidów, danazolu oraz azatiopryny.</p> <p>Aby uniknąć zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej zalecanej normy, ich liczba powinna być kontrolowana podczas zmniejszania dawek lub po zaprzestaniu podawania innych leków stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p><u>Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego:</u></p> <p>Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatekcyjnych. Chorych 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.</p> <p><u>Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe:</u></p> <p>Należy zachować ostrożność podając romiplostym chorym ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi lub nabytymi czynnikami ryzyka, chorym w zaawansowanym wieku, długotrwale unieruchomionym, osobom z nowotworami złośliwymi, oraz osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, chorym po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, otyłym i palącym, chorym z przewlekłymi chorobami wątroby. W tych populacjach chorych romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności.</p> <p><u>Błędy medyczne:</u></p> <p>Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. U chorych otrzymujących lek Nplate® należy kontrolować liczbę płytek krwi.</p> <p><u>Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych:</u></p> <p>Rozpoznanie ITP u chorych dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność MDS (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i> – zespoły mielodysplastyczny).</p> <p>Zwłaszcza u chorych w wieku powyżej 60 r.ż., u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.</p>

	<p><u>Utrata odpowiedzi na romiplostim:</u></p> <p>Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym.</p> <p>Szczegółowo specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Nplate® przedstawiono w Analizie klinicznej, stanowiącej integralną część raportu.</p> <p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107 c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Nplate® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, aczkolwiek lek ten stosowany we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna uzyskał pozytywną Opinię AOTMiT odnośnie stosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [42]. Zgodnie z danymi DGL [24], ROM nie jest obecnie finansowany w ramach Ratunkowego Dostępu do Terapii Lekowych.</p>

Zródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Nplate®* [11]

5. Komparatory

5.1. Przedstawienie technologii opcjonalnych i uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [32] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [35] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

AOTMiT [3] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Szczegółowy opis opcji terapeutycznych w leczeniu ITP, zalecanych w odnalezionych zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych (wraz z analizą sposobu ich finansowania w Polsce) przedstawiono w rozdziale 3.7.1.

Populacja dorosłych

Jak wskazano w rozdziale 3.7.1, w populacji dorosłych chorych na ITP w pierwszej linii leczenia stosuje się przede wszystkim kortykosteroidy, u części chorych z przeciwwskazaniami do ich stosowania, nie odpowiadających na terapię przy ich zastosowaniu lub z krwawieniem albo dużym jego ryzykiem stosuje się IgIV lub Ig anty-D. W drugiej linii leczenia znajdują zastosowanie agoniści receptora TPO, rytuksymab oraz leki immunosupresyjne takie jak mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna. Danazol i dapson są wskazane przede wszystkim osobom w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii. Zastosowana może być również cyklosporyna. U chorych poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub odpornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia udowodnioną skuteczność mają agoniści receptora TPO (romiplostym, eltrombopag). Dodatkowo jako ostatnia linia leczenia może być stosowana chemioterapia wielolekowa, Campath-1H® i przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, jednak dowody na skuteczność tych terapii są ograniczone.

Ponieważ **rozważana populacja docelowa dla ROM obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)** w niniejszej analizie, należy uwzględnić jako komparatory dla ROM jedynie leki stosowane po niepowodzeniu tych terapii. Jak wspomniano powyżej, analiza polskich i zagranicznych wytycznych wskazuje, że we wskazanej populacji **komparatorem dla romiplostymu powinien być eltrombopag**. Lek ten należy do tej samej klasy co wnioskowana interwencja oraz zalecany jest w tej samej linii leczenia co ROM. Ponadto zgodnie z treścią *Obwieszczenia MZ* [27] w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), **eltrombopag** jest obecnie refundowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (Załącznik B.97.)*. Wybór eltrombopagu jako komparatora dla romiplostymu stosowanego we wnioskowanej populacji jest zatem zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Nie jest uzasadnionym uwzględnienie dla rozważanej populacji chorych jako komparatorów dla ROM chemioterapii wielolekowej, Campath-1H® i przeszczepienia allogenicznych komórek

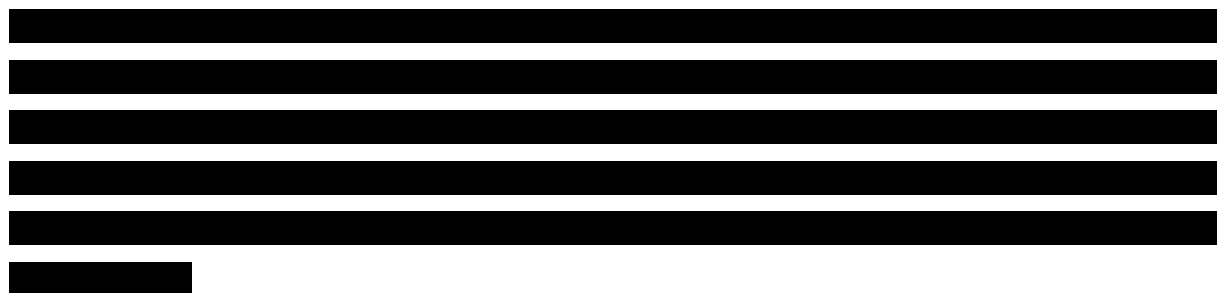
krwiotwórczych, ponieważ zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi ich toksyczność jest duża a dowody na ich skuteczność są ograniczone, natomiast Campath-1H® nie jest dopuszczony do obrotu zarówno w EU jak i na terenie Polski.

Populacja pediatryczna

Jak wskazano w rozdziale 3.7.1, w populacji dzieci chorych na ITP w pierwszej linii leczenia stosuje się przede wszystkim kortykosteroidy, u części chorych z przeciwwskazaniami do ich stosowania, nie odpowiadających na terapię przy ich zastosowaniu lub z krwawieniem albo dużym jego ryzykiem stosuje się IgIV. W kolejnej linii leczenia znajdują zastosowanie terapie takie jak:

- ⊕ agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag);
- ⊕ kortykosteroidy – stosowane w wysokich dawkach – powinny być stosowane jak najkrócej;
- ⊕ przeciwciała monoklonalne (rytuksymab);
- ⊕ monoterapia lub leczenie skojarzone lekami tj.: prednizon, IgIV, Ig anty-D, cyklosporyna A – leki cytotoksyczne należy stosować z wyjątkową ostrożnością, jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach.

Można rozważyć także strategię „patrz i czekaj” gdyż, u większości dzieci objawy skazy krwotocznej są łagodne i leczenie nie jest potrzebne nawet przy małej liczbie płytek krwi.



Danazol nie jest rekomendowany z uwagi na androgenne działania niepożądane.

Ponieważ **rozważana populacja docelowa dla ROM obejmuje dzieci z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)**, podobnie jak w populacji osób dorosłych, uznano, iż w niniejszej analizie należy uwzględnić jako komparatory dla ROM jedynie leki stosowane po niepowodzeniu pierwszej linii terapii. Analiza

polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych wskazuje, iż właściwym komparatorem dla ROM w rozpatrywanej populacji chorych jest drugi z rekomendowanych agonistów receptora trombopoetyny tj. **eltrombopag**. Lek ten należy do tej samej klasy co wnioskowana interwencja oraz zalecany jest w tej samej linii leczenia co ROM. Ponadto zgodnie z treścią *Obwieszczenia MZ [27]* w populacji dzieci (od 1 do 18 roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów, **eltrombopag** jest obecnie refundowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (Załącznik B.98.)*.

W związku z powyższym pozostałe wskazane w wytycznych opcje terapeutyczne nie stanowią komparatora dla ROM we wskazanej powyżej populacji pediatrycznej, gdyż ich zastosowanie może być związane z dużym ryzykiem rozwoju działań niepożądanych i/lub ciężkich powikłań, wiążących się ze wzrostem śmiertelności (leki immunosupresyjne, splenektomia, danazol).

Z kolei, rytuksymab nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu. Jak wskazał jeden z ekspertów, lek ten stosowany jest obecnie u chorych z wnioskowanej populacji pediatrycznej poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. *off-label*). Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowana interwencja miałaby być stosowana w populacji, która objęta jest obecnie Programem lekowym *leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną*, a więc zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w niniejszym raporcie wykonane zostanie porównanie z jedną refundowaną opcją terapeutyczną, która będzie stosowana w pierwszym rzucie u tych chorych, a więc z eltrombopagiem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowując:

- ⊕ w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)

oraz w populacji dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), **komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest eltrombopag;**

⊕ [REDACTED]

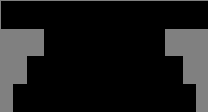





5.2. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji uznanych za komparatory dla romiplostymu w analizowanej populacji chorych, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce. W przypadku doraźnego leczenia ratującego podano opis dla najczęściej zalecanych przez ekspertów klinicznych substancji leczniczych z danych grup terapeutycznych. Szczegółowe informacje dotyczące wszystkich komparatorów przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* i *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiących integralną część raportu.

Tabela 17.

Charakterystyka substancji czynnych rozważanych, jako komparatory dla produktu leczniczego Nplate® w analizowanym wskazaniu (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności)

Substancja czynna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
Eltrombopag	<p>Postać i dawka: tabletki powlekane 12,5; 25; 50 i 75 mg; Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne Kod ATC: B02BX 05</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 11 marca 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited</p> <p>Działanie leku: 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.</p> <p>Zarejestrowane wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ u chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w wieku od 1. roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami); ⊛ u dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie; ⊛ w leczeniu dorosłych chorych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. <p>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</p> <p>Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u chorego. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi. Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi.</p> <p>Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat: zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku chorych pochodzenia</p>	<p>Finasowanie w ramach: Programu lekowego leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (Załącznik B.97.) oraz w ramach Programu lekowego leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (Załącznik B.98.)</p> <p>Wskazania objęte refundacją:</p> <p>Dorośli (wiek: 18 lat i powyżej) z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny oraz z nieskutecznością splenektomii.</p> <p>Dzieci (od 1 do 18 roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy), pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i niedostateczną odpowiedzią na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów.</p> <p>Poziom odpłatności: Bezpłatnie</p>

Substancja czynna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie) leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Dzieci w wieku od 1 do 5 lat: zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.</p>	
<p></p>	<p></p>	<p></p>
<p></p>	<p></p>	<p></p>

Substancja czynna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Substancja czynna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Substancja czynna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Revolade® [13].

6. Niezaspokojone potrzeby chorych

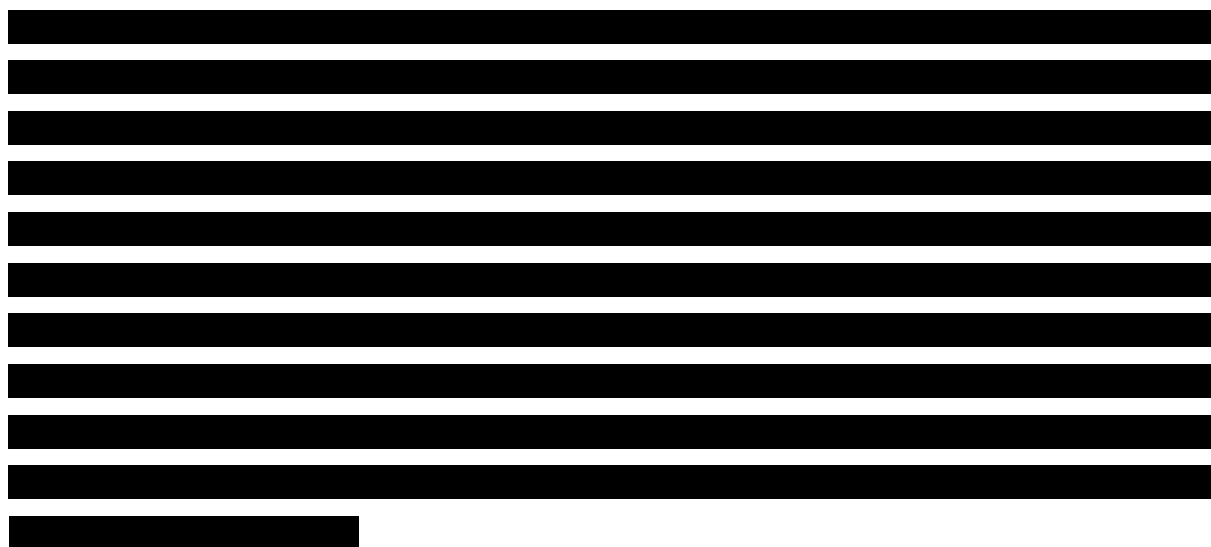
Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia choremu normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i prowadzenia trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia [37].

Klasyczną terapią pierwszego rzutu stosowaną w leczeniu ITP są glikokortykosteroidy, jednak trwałą odpowiedź uzyskuje się jedynie u 10-20% chorych stosujących tą terapię. Alternatywne leczenie pierwszego rzutu stanowią immunoglobuliny. W II i III linii leczenia u chorych może być stosowane leczenie immunosupresyjne np. azatiopryna, cyklofosfamid. Leki immunosupresyjne odznaczają się jednak poważnymi działaniami niepożądanymi tj. upośledzenie odporności, pancytopenia czy uszkodzenie wątroby [40].

W populacji dzieci i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na sposoby leczenia, np. kortykosteroidy, czy dożylnie immunoglobuliny, obecnie jedyną refundowaną opcję terapeutyczną w Polsce, będącą komparatorem dla romiplostymu, stanowi eltrombopag.

Lek ten refundowany jest w ramach Programu lekowego, co sprawia iż jest on dostępny dla wąskiej grupy chorych na ITP, spełniających kryteria włączenia do przedmiotowego Programu. Niemniej jednak należy podkreślić, iż stosowanie ELT wymaga dietetycznych restrykcji, co także może ograniczać jego zastosowanie w niektórych grupach chorych. Zgodnie z *ChPL Revolade*®, lek należy przyjmować bowiem na 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) [13]. Co istotne, mimo, że ELT podawany jest w postaci doustnej, a ROM w postaci dożylniej, dawkowanie romiplostymu pozwala na o wiele lepsze indywidualne dostosowanie dawki do potrzeb chorego oraz utrzymanie optymalnej liczby płytek krwi. Ponadto ROM podawany jest w iniekcjach podskórnych raz na tydzień, zaś ELT wymaga codziennego przyjmowania tabletek, co może być przyczyną trudniejszego utrzymania *compliance* w przypadku ELT. Dlatego też w opinii ekspertów istotnym jest zapewnienie dostępu do obu TPO-RA, gdyż

objęcie refundacją ROM w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych, dedykowanych chorym z ITP, da możliwość dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb i preferencji chorego.



U chorych na ITP istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych skutecznych i bezpiecznych terapii. Jak podkreślono w rekomendacji Prezesa AOTMiT wydanej dla leku Nplate® w 2010 roku [1] choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowy działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględnić wybory i preferencje społeczeństwa. Samoistna (idiopatyczna) plamica małopłytkowa jest chorobą rzadką, stanowiącą istotny problem kliniczny.

Substancja czynna leku Nplate®, romiplostym, poprzez naśladowanie działania trombopoetyny pobudza wytwarzanie płytek krwi i zwiększa ich liczbę. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że w przypadku leku Nplate® poprawa w poziomie płytek krwi jest długotrwała i można ją uznać za klinicznie znaczącą [19].

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z treścią Wytycznych AOTMiT [3], ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Jak wskazano w wytycznych EMA [17] głównym celem leczenia pierwotnego ITP powinno być zapewnienie wystarczającej liczby płytek, aby zapobiec lub zatrzymać krwawienie nie zaś korygowanie liczby płytek krwi do prawidłowych poziomów. W przewlekłym ITP celem leczenia jest również unikanie lub odraczenie ryzyka związanego z zastosowaniem bardziej toksycznego leczenia (np. splenektomii), zmniejszenie ekspozycji na kortykosteroidy i osiągnięcie długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

Liczba płytek krwi jest zwykle używana jako ważny zastępczy punkt końcowy w ITP, ponieważ mierzy aktywność terapeutyczną i jest uważana za wiarygodny wskaźnik predykcyjny korzyści klinicznych. Wzrost liczby płytek krwi należy uznać za pierwszorzędowy punkt końcowy, jednak, w zależności od rodzaju produktu i projektu badania może być właściwe użycie innego złożonego punktu lub wielu zmiennych jako pierwszorzędowego punktu końcowego, jeśli ma on znaczenie kliniczne i jest odpowiednio zwalidowany. Istotne zmienne w przewlekłym ITP obejmują objawy krwawienia, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi, zmniejszenie zastosowania leczenia towarzyszącego, zapotrzebowanie na leczenie ratunkowe i bezpieczeństwo terapii. W przypadku populacji pediatrycznej zaleca się ocenę punktów końcowych raportowanych przez chorych oraz punktów dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia [17].

Ponieważ ITP jest chorobą przewlekłą zaleca się przedstawienie danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia dla dłuższego okresu obserwacji (minimum 12 miesięcy). W ramach analizy bezpieczeństwa rekomendowane jest także przedstawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla których istnieje zwiększone ryzyko występowania w przebiegu ITP tj. zakażenia, epizody krwawień wymagające hospitalizacji, nowotwory hematologiczne, zgony, zatorowość zakrzepowa. Należy także przedstawić częstość występowania działań niepożądanych, dla których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia przy stosowaniu ocenianej substancji czynnej [17].

W związku z powyższym zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy HTA dla leku Nplate® m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ zmniejszenie krwawień;
- ⊕ zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego;
- ⊕ konieczność zastosowania leczenia ratunkowego;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W Analizie klinicznej, na podstawie odnalezionych badań, przedstawiony zostanie sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej punktów końcowych.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT [3] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona zostanie w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich

analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* [3], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [32] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [21].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa w innych populacjach.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu względem wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych. Natomiast w etapie II – przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów w populacji docelowej. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższych tabelach.

Tabela 18.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię oraz u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny) – populacja A.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
	Dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny) – populacja B.	
Interwencja	Zgodnie z treścią proponowanego Programu lekowego i <i>ChPL Nplate</i> ®: romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne. Początkowa dawka romiplostymu wynosi $1 \mu g/kg$ mc., z uwzględnieniem masy ciała chorego na początku leczenia. Następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego (u chorych dorosłych i dzieci) oraz zmiany masy ciała (jedynie w populacji pediatrycznej) – zgodnie z zasadami ustalonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich). Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 19.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię oraz u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) – populacja A.</p> <p>Dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) – populacja B.</p> <p>Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) oraz z niedostateczną odpowiedzią na eltrombopag – populacja C.</p> <p><u>Komentarz:</u> W celu skrócenia zapisu, w pozostałej części raportu chorzy ci będą określani jako dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną z niedostateczną odpowiedzią na eltrombopag.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Zgodnie z treścią proponowanego Programu lekowego i <i>ChPL Nplate</i> ®: romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne. Początkowa dawka romiplostymu wynosi $1 \mu g/kg$ mc., z uwzględnieniem masy ciała chorego na początku leczenia. Następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi (u chorych dorosłych) oraz zmiany masy ciała (w populacji pediatrycznej) – zgodnie z zasadami ustalonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Populacja A i B</p> <p><u>Eltrombopag</u></p> <p>Zgodnie z treścią Programu lekowego:</p> <p>U dorosłych zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>U dzieci zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: 50 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 6-17 lat oraz 25 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 1-5 lat oraz dla chorych pochodzenia wschodnioazjatyckiego. Maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg. Dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	Niezgodne z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie, których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * częstość występowania odpowiedzi na leczenie; * czas trwania odpowiedzi na leczenie; * zmniejszenie krwawień; * zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego; * konieczność zastosowania ratunkowego; * jakość życia; * profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	
	Badania jednoramienne.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (badania z grupą kontrolną).	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. <u>Komentarz:</u> Abstrakty konferencyjne będą włączane tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Niezgodne z założeniami.	

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza CRD (ang. *Centre for Reviews and Dissemination* – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* i *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁰ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce romiplostymu w populacji docelowej.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Nplate® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [35] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [32].

¹⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate®, stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Nplate® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której produkt leczniczy Nplate® będzie stosowany w rozpatrywanej populacji docelowej i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej Analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate® w przedstawionym wskazaniu.

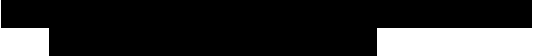
10. Załączniki

10.1. Projekt Programu lekowego

LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH NA PIERWOTNĄ MAŁOPLYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ (ICD-10 D69.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>I. Leczenie chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną z wykorzystaniem substancji czynnej eltrombopag</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek: 18 lat i powyżej; rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/μl i objawami skazy krwotocznej. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli</p>	<p>1. Dawkowanie Eltrombopag:</p> <ol style="list-style-type: none"> zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę; dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>Romiploctym:</p> <ol style="list-style-type: none"> romiploctym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne; początkowa dawka romiploctymu wynosi 1 μg/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia; następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego - zgodnie z zasadami ustalonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. 	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem eltrombopagu:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością; biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami; badanie okulistyczne; test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem romiploctymu:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; ocena czynności wątroby (bilirubina całkowita, czas protrombinowy lub INR, poziom albumin we krwi); u chorych w wieku > 60 lat – biopsja aspiracyjna szpiku kostnego i trepanobiopsja wykonana w

<p>pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust. 3.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5; 3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy: <ol style="list-style-type: none"> a) będzie narastać albo b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, albo c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby; 4) ciąża; 5) karmienie piersią; 6) brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary). <p>II. Leczenie chorych na pierwotną</p>		<p>okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego; 4) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Monitorowanie leczenia z zastosowaniem eltrombopagu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem, b) wykonywane co 2 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> - parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna), 2) badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek: <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co 1 miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem, - parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); 3) badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii: <ol style="list-style-type: none"> a) biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie; 4) badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem; 5) badanie wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) okresowa kontrola okulistyczna. <p>Monitorowanie leczenia z zastosowaniem</p>
--	--	--

<p>małopłytkowość immunologiczną z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostm</p> <p>1. Kryteria włączenia do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) pacjenci po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/L$ i występują objawy skazy krwotocznej; <p></p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego – pod warunkiem niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.</p> <p>Leczenie w ramach programu lekowego może zostać czasowo przerwane, zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wznowienie leczenia nie będzie wymagało ponownej kwalifikacji.</p>		<p>romiplostm:</p> <p>Oznaczenie morfologii krwi z rozmazem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co tydzień, aż do czasu uzyskania stabilnej liczby płytek ($\geq 50 \times 10^9/l$ przez przynajmniej 4 tygodnie); 2) po uzyskaniu powyższej odpowiedzi, oznaczenie morfologii krwi z rozmazem krwi, co 3 miesiące; 3) w przypadku pojawienia się innych niż małopłytkowość, istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi z rozmazem – trepanobiopsja szpiku kostnego wraz z oceną włóknienia retikuliny; 4) w razie czasowej przerwy w podawaniu leku – oznaczenie morfologii krwi z rozmazem 1 w tygodniu przez okres 4 tygodni. <p>Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (SMPT - ITP), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
---	--	--

<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na romiplostym, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>Escherichia coli</i>; 2) zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh); 3) ciąża; 4) karmienie piersią; 5) brak odpowiedzi na leczenie, pomimo stosowania leku w maksymalnej dawce (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) przez okres kolejnych 4 tygodni leczenia. 		
--	--	--

LECZENIE PEDIATRYCZNYCH CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ (ICD-10 D69.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>I. Leczenie chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną z wykorzystaniem substancji czynnej eltrombopag</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek: od 1 do 18 roku życia; rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy), pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletności mogą być leczeni w programie lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego</p> <p>- pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust. 3.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Eltrombopag:</p> <ol style="list-style-type: none"> zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: <ul style="list-style-type: none"> 50 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 6-17 lat, 25 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz dla pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego; maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg; dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9/l$.</p> <p>Romiplostym:</p> <ol style="list-style-type: none"> romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne; początkowa dawka romiplostymu wynosi $1 \mu g/kg$ mc., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia; następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego oraz zmiany masy ciała - zgodnie z zasadami 	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem eltrombopagu:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek; parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); badanie okulistyczne; trepanobiopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie; test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – jeśli dotyczy. <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem romiplostymu:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek; ocena czynności wątroby (bilirubina całkowita, czas protrombinowy lub INR, poziom albumin we krwi); test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – jeśli dotyczy. <p>Monitorowanie leczenia z zastosowaniem eltrombopagu:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie występowania braku odpowiedzi: <ol style="list-style-type: none"> wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek,

<p>3. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5; 3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy: <ol style="list-style-type: none"> a) będzie narastać, albo b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, albo c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby; 4) ciąża; 5) karmienie piersią; 6) brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary). <p>II. Leczenie chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) wiek od 1 do 18 roku życia; 5) rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 	<p>ustalonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> b) wykonywane co 2 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> – parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); 2) badania przeprowadzane od 4. tygodnia leczenia u odpowiadających pacjentów: <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co 1 miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek, b) wykonywane co 3 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> – parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); 3) badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii: <ol style="list-style-type: none"> a) biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie; 4) badanie wykonywane co 6 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) okresowa kontrola okulistyczna; 5) w przypadku przerwania leczenia z powodu wzrostu liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, należy kontrolować liczbę płytek krwi 2 razy w tygodniu, aż do osiągnięcia wartości mniejszej lub równej $100 \times 10^9/l$. <p>Monitorowanie leczenia z zastosowaniem romiplostymu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie braku odpowiedzi: <ol style="list-style-type: none"> a. wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek, b. wykonywane co 2 tygodnie:
---	---	---

<p>6) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletniości mogą być leczeni w programie lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego – pod warunkiem niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.</p> <p>Leczenie w ramach programu lekowego może zostać czasowo przerwane, zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wznowienie leczenia nie będzie wymagało ponownej kwalifikacji.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>6) nadwrażliwość na romiploctym, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>Escherichia coli</i> ;</p> <p>7) zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh);</p> <p>8) ciąża;</p> <p>9) karmienie piersią;</p>		<p>- parametry czynności wątroby (bilirubina całkowita, czas protrombinowy lub INR, poziom albumin we krwi);</p> <p>2) badania przeprowadzane od 4. tygodnia u odpowiadających pacjentów:</p> <p>a. wykonywane co 1 miesiąc:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek,</p> <p>b. wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>- parametry czynności wątroby (bilirubina całkowita, czas protrombinowy lub INR, poziom albumin we krwi);</p> <p>3) badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi;</p> <p>4) biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie;</p> <p>5) w przypadku przerwania leczenia z powodu wzrostu liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, należy kontrolować liczbę płytek krwi 2 razy w tygodniu, aż do osiągnięcia wartości mniejszej lub równej $100 \times 10^9/l$.</p> <p>Monitorowanie programu:</p> <p>3) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>4) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (SMPT - ITP), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo</p>
--	--	---

10) brak odpowiedzi na leczenie, pomimo stosowania leku w maksymalnej dawce (10 µg/kg mc.) przez okres kolejnych 4 tygodni leczenia.		przedstawić na żądanie kontrolerom NFZ.
--	--	---

10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 20.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

11. Spis tabel

Tabela 1. Etiologia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej	18
Tabela 2. Zalecane postępowanie diagnostyczne u chorych na ITP	21
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na ITP oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	43
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej	64
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla romiplostymu wydanych przez zagraniczne organizacje	79
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Nplate®	83
Tabela 7. Charakterystyka substancji czynnych rozważanych, jako komparatory dla produktu leczniczego Nplate® w analizowanym wskazaniu (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności)	92
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	104
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	104
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	118

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-2
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revolade® w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Analiza weryfikacyjna*, 2017, 1-82
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytoczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
 4. Bennett CM., Tarantino M., *Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation.*, Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Dec;23 (6): 1223-38
 5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept®*, <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf> (data dostępu: 24.10.2018 r.)
 6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Danazol Polfarmex®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Danazol_tab.pdf (data dostępu: 24.10.2018 r.)
 7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®*, http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf (data dostępu: 24.10.2018 r.)
 8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu: 24.10.2018 r.)
 9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gammagard S/D®*, http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Gammagard_S_D.pdf (data dostępu: 15.10.2018 r.)
-

-
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran®*,
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=3049-c> (data dostępu: 24.10.2018 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate®*,
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 16.10.2018 r.)
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®*,
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PabiDexamethason_tabl_1_500.pdf (data dostępu: 15.10.2018 r.)
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®*,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/anx_137166_pl.pdf (data dostępu: 15.10.2018 r.)
14. Chojnowski K., *Splenektomia w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych*, *Hematologia* 2014;5 (3): 245-251
15. Cines D., Bussel J., Liebman H., *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity*, *Blood*. 2009, 113(26): 6511–6521
16. European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Małopłytkowość immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia*, 2011, 1-32
17. European Medicines Agency, *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia*, 2014, 1-17
18. European Medicines Agency, *Nplate. Assessment report*, 2015, 1-68
19. European Medicines Agency, *Nplate. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa*, 2017, 1-3
20. Grainger J.D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., *Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial.*, *Lancet*. 2015 Oct 24; 386 (10004): 1649-58
21. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 18.10.2018 r.)
-

-
22. Kowalczyk J., *Małopłytkowość immunologiczna u dzieci – zasady postępowania*, *Pediatr Dypl.* 2012;16 (3): 30-33
 23. Lakshmanan S., Cuker A., *Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012, 10: 1988-1998
 24. Narodowy Fundusz Zdrowia, Centrala w Warszawie, Departament Analiz i Strategii: Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem D69.3 Samoistna plamica małopłytkowa w okresie styczeń 2017-lipiec 2018
 25. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Komunikat DGL: Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-maj 2018)*, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 06.10.2018 r.)
 26. Neunert C., Lim W., Crowther M. i in., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*, *Blood*, 21 April 2011, Volume 117, number 16, 4190-207
 27. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r.*
 28. Orphanet Report Series, *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order)*, 2018, 1-73
 29. Podolak-Dawidziak M., *Patogeneza immunologicznej plamicy małopłytkowej*, *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40(4): 837–842
 30. Portielje J.E.A., Westendorp R.G.J., Kluin-Nelemans H.C., Brand A., *Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*, *Blood*. 2001, 97: 2549-2554
 31. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. i in., *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*, *Blood* 2009, 113: 2386-2393
 32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka
-

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

33. [REDACTED]
[REDACTED]
34. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
35. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
36. Watts R., *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A 10-Year Natural History Study at the Childrens Hospital of Alabama*, Clin Pediatr (Phila). 2004 Oct; 43 (8): 691-702.
37. Zawilska K., *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny*, Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011, 577-84
38. Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. i in., *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów*, Pol Arch Med Wewn. 2010, 120 (Suppl): 2-28
39. Zawilska K., *Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu*, Acta Haematologica Polonica 2009, 40(4): 843–849
40. Zdziarska J., *Leczenie pierwotnej małopłytkowości*, 2015, 1-5

Wytyczne i rekomendacje

41. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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® (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej*, 2017, 1-10
42. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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*,
-

we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 2017, 1-9

43. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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, 2018, 1-8*
 44. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2016, 1-8*
 45. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2014, 1-4*
 46. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 147/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2016, 1-7*
 47. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 120/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2014, 1-4*
 48. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 195/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate® (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do*
-

sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, 2014, 1-9

49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 83/2012 z dnia 15 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate® (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II), 2012, 1-10*
50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II), 2012, 1-10*
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, 2010, 1-2*
52. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 14/2017 z dnia 6 marca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, 2017, 1-15*
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia*
-

refundacją produktu leczniczego Revolade, (eltrombopag), tabl. powl., w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, 2014, 1-9

54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 74/2012 z dnia 1 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną*, 2012, 1-10
 55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 75/2012 z dnia 1 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną*, 2012,
 56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 175/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D69.3, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej*, 2013, 1-4
 57. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation. Romiplostim*, 2010, 1-5
 58. Committee to Evaluate Drugs, *Drug Submission Status. Romiplostim*, 2011, 1-2
 59. De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, i wsp. *Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines*. *Acta Haematologica* 2010; 123(2): 96-109
 60. Haute Autorité de Santé, *Nplate Commission De La Transparence, Avis 4 février 2015*, 1-26
 61. Haute Autorité de Santé, *Nplate. Transparency committee opinion*, 10 June 2009, 1-14
 62. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., Kiefel V., *Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI*, *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5): 1-30
-

-
63. National Institute for Health and Care Excellence, *Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*, 2014, 1-46
 64. National Institute for Health and Care Excellence, *Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221> (data dostępu: 18.10.2018 r.)
 65. Neunert C., Lim W., Crowther M. i in., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*, Blood, 21 April 2011, Volume 117, number 16, 4190-207
 66. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009), <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (data dostępu: 18.10.2018 r.)
 67. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Romiplostim (RBE), powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms*, 2009, 1-8
 68. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Romiplostim, powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms*, 2010, 1-9
 69. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Romiplostim, powder for injection, 100 micrograms, 250 micrograms and 500 micrograms*, 2010, 1-8
 70. Provan D., Stasi R., Newland A., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.*, Blood 115, no. 2 (2010): 168-186
 71. Scottish Medicines Consortium, *Romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate) No. (553/09)*, 2009, 1-8
 72. Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. i in., *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów*, Pol Arch Med Wewn. 2010, 120 (Suppl): 2-28
-