

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



# ROMIPLOSTYM (NPLATE®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ

Wersja 1.0



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

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

Projekt zakończono: 4 października 2021 roku

W dniu 28 kwietnia 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.14.2022.MR.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

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

[REDAKTOWANE]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Amgen Biotechnology Sp. z o.o.**

ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>11</b>
2.1. Definicja i klasyfikacja .....	11
2.2. Epidemiologia.....	11
2.2.1. Świat i Europa.....	11
2.2.2. Polska .....	12
2.3. Etiologia i patogenezę.....	14
2.4. Diagnostyka .....	15
2.5. Objawy, przebieg choroby i rokowanie .....	16
2.6. Wpływ na jakość życia oraz obciążenie społeczno-ekonomiczne .....	19
2.7. Metody leczenia .....	22
2.7.1. Postępowanie terapeutyczne .....	22
2.7.2. Klasyczne leki stosowane w ITP .....	24
2.7.3. Splenektomia .....	27
2.7.4. Rytuksymab .....	29
2.7.5. Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA).....	30
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii .....	32
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>35</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>39</b>
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	39
4.2. Rekomendacje agencji HTA .....	43
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>47</b>
5.1. Program lekowy .....	47
5.2. Inne źródła danych.....	47
5.3. Leczenie ITP w warunkach polskich .....	49
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>51</b>
6.1. Populacja docelowa .....	51
6.2. Interwencja.....	52
6.3. Komparatory.....	52

6.4. Punkty końcowe .....	54
6.5. Metodyka badań.....	54
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....</b>	<b>55</b>
7.1. Romiplostym .....	55
7.2. Terapia standardowa .....	61
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>64</b>
<b>9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEKS A. KOSZTY LEKÓW WCHODZĄCYCH W SKŁAD SOC .....</b>	<b>73</b>

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>The American Society of Hematology</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>ELT</b>	Eltrombopag
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>IV anty-D</b>	Dożylne immunoglobuliny anty-D ( <i>Intravenous anty-D</i> )
<b>IVIG</b>	Dożylne immunoglobuliny ( <i>Intravenous immunoglobulin</i> )
<b>ITP</b>	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna ( <i>Primary Immune Thrombocytopenia</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )

<b>PTHIT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>ROM</b>	Romiplostym
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>SOC</b>	Terapia standardowa ( <i>Standard of care</i> )
<b>SPL</b>	Splenektomia
<b>TPO-RA</b>	Agoniści receptora trombopoetyny ( <i>Thrombopoietin receptor agonists</i> )

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych będących częścią wniosku o finansowanie romiplostymu (Nplate®, ROM) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu ITP (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego romiplostymu oraz pozostałych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania romiplostymu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać romiplostym w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się trwale obniżoną liczbą płytek krwi (małopłytkowością), czego efektem są objawy krwotoczne o przebiegu od łagodnego (krwawienia z błon śluzowych, zasinienia skórne) do ciężkiego i zagrażającego życiu pacjenta (krwawienia wewnątrzczaszkowe lub do przewodu pokarmowego). ITP jest chorobą rzadką, a roczna zachorowalność na ITP w populacji dorosłych w Polsce jest szacowana na 3,5 na 100 tys. osób [1, 2].

ITP, ze względu na ryzyko niekontrolowanych krwawień oraz lęk przed ich wystąpieniem w sposób istotny wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów. Niekontrolowana, niska liczba płytek krwi ( $<30 \times 10^9/\text{mm}^3$ ) w przebiegu ITP wpływa także na skrócenie długości życia chorych. Z uwagi na krwawienia oraz inne objawy ITP, jak zmęczenie czy zaburzenia snu, a także ze względu na ryzyko powikłań związanych z terapią, choroba ogranicza codzienne funkcjonowanie chorych i stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne. Kliniczne objawy ITP, jak również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem mają wpływ na życie zawodowe chorych, czego skutkiem jest zmniejszona produktywność oraz zwiększona absencja w pracy. Poza obciążeniem klinicznym i społecznym, ITP wpływa także negatywnie na sytuację ekonomiczną – diagnostyka, hospitalizacja oraz konieczność

stosowania terapii ratunkowych w przypadku krwawień, prowadzi do zużycia zasobów opieki zdrowotnej państwa [3–8].

Celem terapii ITP jest zabezpieczenie chorego przed zagrażającymi życiu i zdrowiu krwawieniami, poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy możliwie najmniejszej toksyczności leczenia oraz zapewnieniu pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia. U części pacjentów leczenie nie jest konieczne (jak wskazują wytyczne należy wówczas monitorować stan pacjenta), natomiast u osób wymagających terapii zgodnie z aktualnymi wytycznymi w I linii stosowane są glikokortykosteroidy, a w przypadku przeciwwskazań do ich podania – immunoglobuliny. W sytuacji wystąpienia niepowodzenia tej pierwszoliniowej terapii możliwymi do zastosowania opcjami terapeutycznymi są agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA, ang. *thrombopoietin receptor agonists*), leki immunosupresyjne (m.in. rytuksymab, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna lub mykofenolan mofetylu), innego rodzaju leki (np. winkrystyna) lub radykalne leczenie inwazyjne związane z dużym ryzykiem powikłań i nawrotów, polegające na usunięciu śledziony (splenektomia, SPL), przy czym ta ostatnia jest wskazywana jako opcja terapii jedynie w przypadku kiedy od diagnozy ITP upłynęło więcej niż rok. Podkreślenia wymaga fakt, że część terapii stanowiących aktualne leczenie standardowe obejmujące m.in. terapie immunosupresyjne w Polsce jest stosowana *off-label* (brak rejestracji we wskazaniu ITP), ponadto większość z nich nie stanowi terapii o udowodnionej w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją skuteczności oraz cechuje się późnym efektem działania, co ogranicza ich przydatność u pacjentów z nasilonymi objawami choroby [9–11].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej w II linii leczenia ITP zaleca się stosowanie leków z grupy TPO-RA o skuteczności udowodnionej w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Leki z grupy TPO-RA są stosowane w większości krajów na świecie już w II linii leczenia, natomiast w Polsce ze względu na obowiązujące zapisy w programie lekowym dostęp do tej skutecznej metody leczenia jest ograniczony wyłącznie dla ściśle określonej, wąskiej grupy chorych, u których przeprowadzono zabieg SPL.

W 2020 roku w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, TPO-RA stosowało jedynie 125 pacjentów (62 pacjentów w 2018 roku, 116 pacjentów w 2019 roku, 117 pacjentów w pierwszym półroczu 2021 roku). Jest to nieliczna grupa chorych, ograniczona wyłącznie do pacjentów, u których przeprowadzono SPL. Pacjenci z ITP, u których nie przeprowadzono SPL, nie mają dostępu do terapii lekami z grupy TPO-RA, w tym terapii romiplostymem. Są to chorzy nieskutecznie leczeni klasycznymi terapiami, obciążeni konsekwencjami jakie niesie za sobą stosowanie wielu terapii, u których nadal nie uzyskano hemostatycznie sprawnego poziomu płytek krwi i u których, często ze względu na stan zdrowia, nie ma możliwości przeprowadzenia SPL. Biorąc pod uwagę aktualną ścieżkę leczenia pacjentów z ITP w Polsce, pacjenci nieskutecznie leczeni w ramach I linii, w kolejnych etapach leczenia są poddawani terapii klasycznymi lekami o słabiej udokumentowanej skuteczności w ITP. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie leków z grupy TPO-RA już od II linii leczenia (po niepowodzeniu GKS), jednakże biorąc pod uwagę możliwości finansowe płatnika publicznego, a także



fakt, że w Polsce w praktyce klinicznej klasyczne leki stosowane są w szerokiej skali, zasadnym wydaje się być finansowanie ROM u pacjentów z ITP z brakiem odpowiedzi na przynajmniej 2 inne terapie.

Romiplostym (ROM) zarejestrowany został w Europie w terapii ITP w lutym 2009 roku. Był pierwszym lekiem z tej grupy dopuszczonym do obrotu w tym wskazaniu oraz pierwszym lekiem przeznaczonym do leczenia ITP, którego skuteczność udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych. Większość z pozostałych leków jest stosowana w oparciu o praktykę kliniczną i praktyka ta różni się w zależności od doświadczeń własnych ośrodka. Klasyczne leki stosowane w terapii ITP, w przeciwieństwie do ROM nie mają długotrwałej skuteczności udowodnionej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Prócz udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej skuteczności klinicznej, ROM w porównaniu do innego leku z grupy TPO-RA, czyli eltrombopagu, cechuje się formą podania ułatwiającą pacjentom stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*). Stosowanie ROM jeden raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym nie wiąże się także z koniecznymi w przypadku doustnego stosowania eltrombopagu ograniczeniami w diecie, tj. nie powoduje konieczności zachowania restrykcji polegających na zachowaniu odpowiedniego odstępu po posiłku zawierającym wapń lub po przyjęciu suplementów mineralnych lub leków zobojętniających kwas żołądkowy. [12–14].

Finansowanie ROM ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pozwoliłoby na skuteczne leczenie pacjentów z ITP, co przyczyniłoby się do poprawy rokowania oraz jakości życia tej grupy chorych, a także do optymalizacji wydatków przeznaczonych na leczenie tych chorych.

Dostęp do ROM w omawianej populacji jest szansą skutecznego leczenia dla pacjentów z zachowaną śledziona, dzięki czemu możliwe jest ograniczenie kosztów związanych z leczeniem chirurgicznym i hospitalizacją oraz ograniczenie ryzyka powikłań związanych z zabiegiem. Przede wszystkim możliwe jest także utrzymanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi u chorych, istotnie ograniczając konieczność wykorzystania immunoglobulin w terapii ITP. Immunoglobuliny dożylnie są opcją terapeutyczną stosowaną aktualnie w Polsce nie tylko w leczeniu ratunkowym, ale niejednokrotnie przez wzgląd na ograniczoną skuteczność klasycznych leków są stosowane jako terapia standardowa. Leczenie z użyciem immunoglobulin jest utrudnione ze względu na ograniczoną dostępność czynników krwi, a także obciążające budżet państwa ze względu na wysokie koszty tej terapii.

Dostęp do ROM we wnioskowanej populacji chorych zwiększa ponadto szansę uzyskania trwałej remisji choroby nie wymagającej leczenia, co ma istotne znaczenie zarówno z perspektywy chorego, jak i z perspektywy płatnika, ponieważ pozwala niemal całkowicie zredukować koszty leczenia pacjenta, gdyż wymagane jest wtedy tylko jego monitorowanie.

**Rysunek 1.**  
**Niezaspokojone potrzeby pacjentów z ITP w Polsce**

Rzadka choroba zagrażająca życiu i zdrowiu pacjentów (ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego lub do przewodu pokarmowego)

Niekontrolowana niska liczba płytek krwi w przebiegu choroby wpływająca na skrócenie długości życia

Negatywny wpływ na jakość życia (niekontrolowane krwawienia, lęk przed ich wystąpieniem, inne objawy jak zmęczenie ograniczające codzienne funkcjonowanie)

Negatywny wpływ socjo-ekonomiczny (zmniejszona produktywność, zwiększona absencja w pracy, wysokie koszty hospitalizacji i terapii ratunkowych, np. immunoglobulin)

Brak dostępu do najskuteczniejszych, zalecanych przez wszystkie wytyczne leków (TPO-RA) dla pacjentów, którzy nie przeszli zabiegu splenektomii, tj. pacjentów z zachowaną śledzioną (przy braku możliwości przewidzenia jej skuteczności)

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

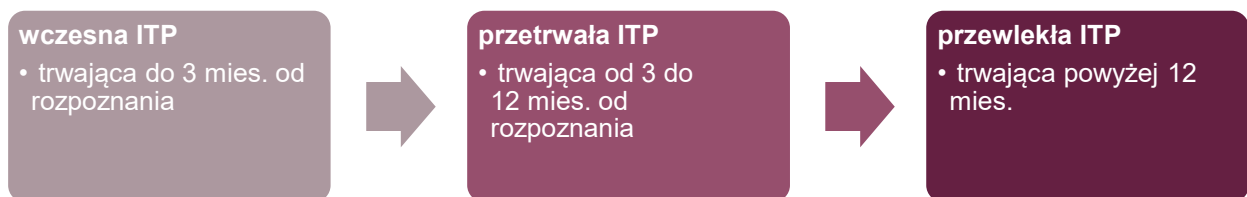
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*) jest to nabyta choroba immunologiczna, przebiegająca z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej (trombocytopenii) poniżej 100 tys./mm<sup>3</sup> spowodowanym niszczeniem oraz zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością. Efektem choroby są objawy krwotoczne, charakterystyczne dla małopłytkowości. Choroba nazywana była dawniej samoistną / immunologiczną / idiopatyczną plamicą małopłytkową lub chorobą Werlhofa. ITP zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisana jest do kodu D69.3 [15–17].

W zależności od czasu trwania choroby od momentu jej zdiagnozowania wyodrębnia się wczesną, przetrwałą oraz przewlekłą ITP (Rysunek 2).

Poza wyżej wymienioną klasyfikacją ze względu na czas trwania choroby, wyróżnić można także:

- ciężką ITP – stwierdzaną u pacjentów z aktywnym krwawieniem, u których konieczne jest wdrożenie dodatkowego leczenia lub zwiększenie dawek dotychczas przyjmowanych leków,
- oporną ITP – stwierdzaną u pacjentów z nawrotem ITP lub brakiem odpowiedzi na splenektomię (zabieg usunięcia śledziony, SPL) [18, 19].

**Rysunek 2.**  
Rodzaje ITP w zależności od momentu diagnozy choroby [18, 20]



### 2.2. Epidemiologia

#### 2.2.1. Świat i Europa

Ze względu na rzadki charakter choroby, dane epidemiologiczne dotyczące ITP są ograniczone. Chorobowość ITP w populacji dorosłych w USA wynosi 23,6 przypadków na 100 tys. osób, z kolei zgodnie z danymi europejskimi pochodzącymi z rejestru chorób rzadkich Orpha.net estymowana chorobowość ITP w populacji ogólnej (dorosłych oraz dzieci) wynosi 25 przypadków na 100 tys. osób (Tabela 1) [21–23].

Zapadalność na ITP w populacji dorosłych w Europie wynosi 1,6–3,9 przypadków na 100 tys. osób rocznie. Zgodnie z danymi europejskimi pochodzącymi z rejestru chorób rzadkich Orpha.net estymowana zapadalność na ITP w populacji ogólnej (dorosłych oraz dzieci) wynosi 6,75 przypadków na 100 tys. osób rocznie (Tabela 2). Stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosi 1,3:1. Zapadalność wykazuje zależny od wieku rozkład bimodalny wśród chorych płci męskiej z dwoma szczytami zapadalności obserwowanymi u chłopców (<18. roku życia) oraz wśród mężczyzn w wieku >60 lat [23–25].

**Tabela 1.**  
**Współczynnik chorobowości dla ITP w USA, Europie oraz wybranych krajach europejskich**

Obszar	Populacja	Rok	Chorobowość (na 100 tys. osób)	Źródło
USA	Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2002	9,5	Segal 2006 [26]
		2002–2006	20,3	Feudjo-Tepie 2008 [21]
	Populacja dorosłych	2002–2006	23,6	Feudjo-Tepie 2008 [21]
Europa	Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2021	25,0*	Orphanet 2021 [23]
Wielka Brytania	Populacja dorosłych	1992–2009	50,3	Bennett 2011 [27]
		1990–2005	9,5–23,6	Schoonen 2009 [22]
Dania	Populacja dorosłych z przewlekłą ITP	2009	10,0	Christiansen 2019 [28]
Szwecja	Populacja dorosłych z przewlekłą ITP	2009	10,7	Christiansen 2019 [28]

\*Dane estymowane.

**Tabela 2.**  
**Współczynnik zapadalności dla ITP w Europie oraz wybranych krajach europejskich**

Obszar	Populacja	Rok	Zapadalność (/100 tys. osób)	Źródło danych
Europa	Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2021	6,75*	Orphanet 2021 [23]
	Populacja dorosłych	2010	1,6–3,9	Terrell 2010 [24]
Francja	Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2009–2011	3–4	Moulis 2017 [29]
Wielka Brytania	Populacja dorosłych	1992–2005	3,9 <sup>a</sup>	Abrahamson 2009 [30]
		1990–2005	3,8	Schoonen 2009 [22]
Dania	Populacja >15 lat	1979–1999	2,64	Fredr ksen 1999 [31]
	Populacja dorosłych z przewlekłą ITP	2009–2016	2,8	Christiansen 2019 [28]
Szwecja	Populacja dorosłych z przewlekłą ITP	2009–2016	1,8	Christiansen 2019 [28]
Norwegia	Populacja dorosłych z przewlekłą ITP	2009–2016	2,1	Christiansen 2019 [28]

\*Dane estymowane.

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

## 2.2.2. Polska

Roczna zachorowalność na ITP w populacji dorosłych w Polsce jest szacowana na 3,5 na 100 tys. osób. Wskaźnik ten jest spójny z danymi epidemiologicznymi pochodzącymi z badania ankietowego PLATE, przeprowadzonego wśród ponad 1300 pacjentów w latach 2007–2008 w 42 ośrodkach w Polsce

(Tabela 3). Jak wynika z badania PLATE, w 42 analizowanych ośrodkach w Polsce w 2009 roku zarejestrowano łącznie 3228 chorych na ITP. Wskaźniki zapadalności na ITP w ostatnich latach wzrastają, czego powodem jest włączenie diagnostyki liczby płytek krwi do rutynowych badań krwi [1, 2, 20]. Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości oraz umieralności spowodowanej ITP w Polsce.

**Tabela 3.**  
**Współczynnik zapadalności dla ITP w Polsce**

Populacja	Rok	Zapadalność (/100 tys. osób)	Źródło
Populacja dorosłych	2017	3,5	Szczekiel k 2017 [2]
Populacja ogólna (dzieci, dorośli)	2007–2008	3,5	Zawilska 2009 (badanie PLATE) [1]

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) przedstawionymi w dokumencie AOTMiT (Analiza Weryfikacyjna dotycząca produktu leczniczego Nplate, 2019 rok), w 2018 roku ponad 3900 osób miało zdiagnozowaną ITP, a u 3880 dorosłych pacjentów z ITP nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony (Tabela 4) [32].

Stąd też dane NFZ, pochodzące z danych sprawozdawczych, mogą zawyżać liczbę pacjentów z rozpoznaniem ITP [33].

**Tabela 4.**  
**Liczebność dorosłych chorych z ITP z podziałem na status przeprowadzenia zabiegu SPL – na podstawie danych NFZ [32]**

Populacja	2016	2017	2018
<b>Pacjenci z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ITP (ICD-10: D69.3), którzy mieli przeprowadzony zabieg SPL (ICD-9: 41.5)</b>	39	47	51
<b>Pacjenci z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ITP (ICD-10: D69.3), którzy nie mieli przeprowadzonego zabiegu SPL (ICD-9: 41.5)</b>	3841	4104	3881

W celu oceny liczebności populacji docelowej przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, przeszukanie dostępnych źródeł danych NFZ oraz

Parametr	Wartość
Chorobowość ITP - dorośli	3988
Odsetek pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek krwi	11%
Liczba pacjentów z zachowaną śledzioną, u których leczenie kortykosteroidami nie pozwoliło na utrzymanie odpowiedniego poziomu płytek krwi	439
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia ITP nie jest w pełni poznana, natomiast wskazuje się kilka różnych mechanizmów, które mogą stanowić przyczynę małopłytkowości (Rysunek 3) [15, 16].

**Rysunek 3.**  
Mechanizmy stanowiące przyczynę małopłytkowości u chorych z ITP [15, 16, 20]

Przyczyny małopłytkowości u pacjentów z ITP:	obecność autoprzeciwciał przeciwplatek
	niszczenie płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T
	zmniejszone wytwarzanie płytek krwi w szpiku kostnym

Udział każdego z wymienionych mechanizmów będących przyczyną małopłytkowości u poszczególnych chorych jest różny. Najczęściej wskazywanym mechanizmem jest obecność autoprzeciwciał przeciwplatek, stwierdzanych u około 60–70% pacjentów, wytwarzanych głównie w śledzionie, a po kilku tygodniach trwania choroby także w szpiku kostnym. Autoprzeciwciała przeciwplatekowe należą głównie do klasy IgG, rzadziej do IgM lub IgA i są skierowane przeciwko płytkowym

glikoproteinom oraz innym antygenom błonowym. Skutkiem łączenia się autoprzeciwciał przeciwplatek z antygenami błonowymi jest:

- szybsze niszczenie płytek krwi, a co za tym idzie skrócenie czasu ich życia oraz
- zahamowanie wytwarzania płytek krwi w szpiku kostnym wynikające z zaburzenia dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy [15, 16, 20].

Powstawanie autoprzeciwciał przeciwplatek oraz zwiększanie ich immunogenności może być stymulowane przez infekcje wirusowe (wirusy HIV, HCV) lub zakażenia *Helicobacter pylori* [15, 35].

ITP może być też związana z mechanizmem o podłożu komórkowym. Niszczenie płytek krwi następuje wówczas pod wpływem reaktywnych cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8), które mogą również uszkadzać megakariocyty [15, 16, 36].

Kolejną przyczyną małopłytkowości jest zmniejszone wytwarzanie płytek krwi w szpiku kostnym. Najważniejszym modulatorem produkcji płytek krwi jest trombopoetyna, która wiążąc się z receptorami na megakariocytach w szpiku kostnym pobudza je do wytwarzania płytek krwi. Przy małopłytkowości immunologicznej występuje funkcjonalny niedobór trombopoetyny, co skutkuje zahamowaniem procesu płytkotworzenia (trombopoetyny) [20].

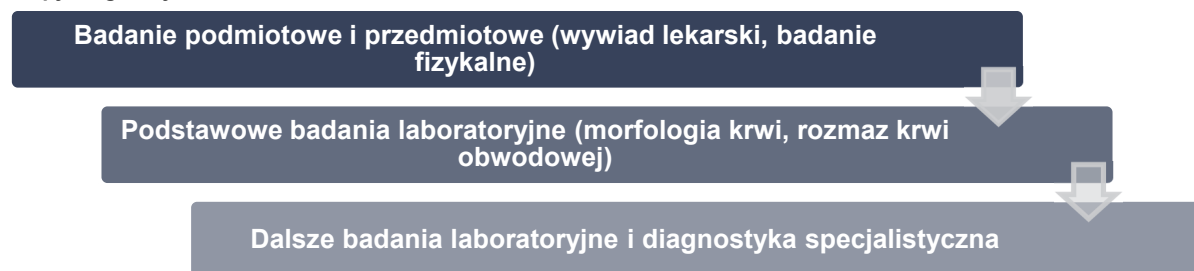
## 2.4. Diagnostyka

Trudność w diagnozowaniu ITP polega na braku znajomości jednoznacznych przyczyn wywołujących chorobę oraz zmienności jej przebiegu. Podstawą rozpoznania ITP jest:

- stwierdzenie izolowanej małopłytkowości, czyli obniżenie liczby płytek we krwi obwodowej poniżej 100 tys./mm<sup>3</sup>, gdzie norma u zdrowego dorosłego wynosi 150–450 tys./mm<sup>3</sup>,
- wykluczenie innych chorób przebiegających z małopłytkowością (m.in. białaczki, mielodysplazji, niedokrwistości aplastycznej) [15, 20, 37].

Rozpoznanie ITP opiera się na diagnostyce wykluczającej, a pojedynczy wynik badania laboratoryjnego lub objaw kliniczny nie stanowi podstawy do rozpoznania choroby. Diagnostyka ITP obejmuje kilka etapów (Rysunek 4) [16, 20, 37].

**Rysunek 4.**  
Etapy diagnostyki ITP



Diagnoza ITP zazwyczaj stawiana jest na podstawie:

- badania podmiotowego i przedmiotowego – **wywiadu lekarskiego i badania fizykalnego**, które pozwalają scharakteryzować rodzaj, nasilenie oraz czas trwania krwawienia, a także wykluczyć inne choroby objawiające się małopłytkowością,
- podstawowych badań laboratoryjnych, do których należą **morfologia krwi i rozmaz krwi obwodowej** – u chorych z ITP stwierdza się liczbę płytek krwi od kilku do 100 tys./mm<sup>3</sup>, obecność płytek olbrzymich, zwiększoną średnią objętość płytek krwi, ewentualnie niedokrwistość na skutek krwawień [16, 20, 37].

W przypadku trudności z jednoznaczną diagnostyką ITP lub podejrzenia o występowaniu innych przyczyn małopłytkowości wykonuje się dalsze badania, do których należą:

- **morfologia szpiku** – u chorych z ITP stwierdza się zwiększoną liczbę megakariocytów bez cech dysplazji; badanie przeprowadzane jest poprzez pobranie materiału płynnego (biopsja aspiracyjna) lub pobranie fragmentu kości biodrowej (trepanobiopsja); badanie zalecane u osób >60 lat w celu wykluczenia zespołu mielodysplastycznego, a także w razie trudności w wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości przed zabiegiem SPL lub w razie nawrotu po SPL,
- **inne badania pomocnicze** pozwalające różnicować ITP z innymi chorobami, takie jak:
  - badania w kierunku zakażeń HIV, HCV oraz *Helicobacter pylori*,
  - oznaczenie TSH i przeciwciał przeciwko receptorowi TSH – w celu wykrycia nadczynności tarczycy,
  - oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwciał antyfosfolipidowych – w celu wykluczenia innych chorób, takich jak toczeń rumieniowaty układowy lub zespół antyfosfolipidowy,
  - oznaczenie stężeń IgG, IgM oraz IgA – w celu wykluczenia innych chorób, takich jak pospolity zmienny niedobór odporności,
  - test ciążowy – w celu wykluczenia małopłytkowości związanej z ciążą u kobiet w wieku prokreacyjnym,
  - bezpośredni test antyglobulinowy – w celu wykrycia autoprzeciwciał przeciwplatek, nie jest to jednak test zalecany w rutynowej diagnostyce, gdyż oznaczenie przeciwciał przeciwplatek cechuje się niską czułością (nie są wykrywane u około 40% pacjentów z ITP) [15, 16, 20, 37, 38].

## 2.5. Objawy, przebieg choroby i rokowanie

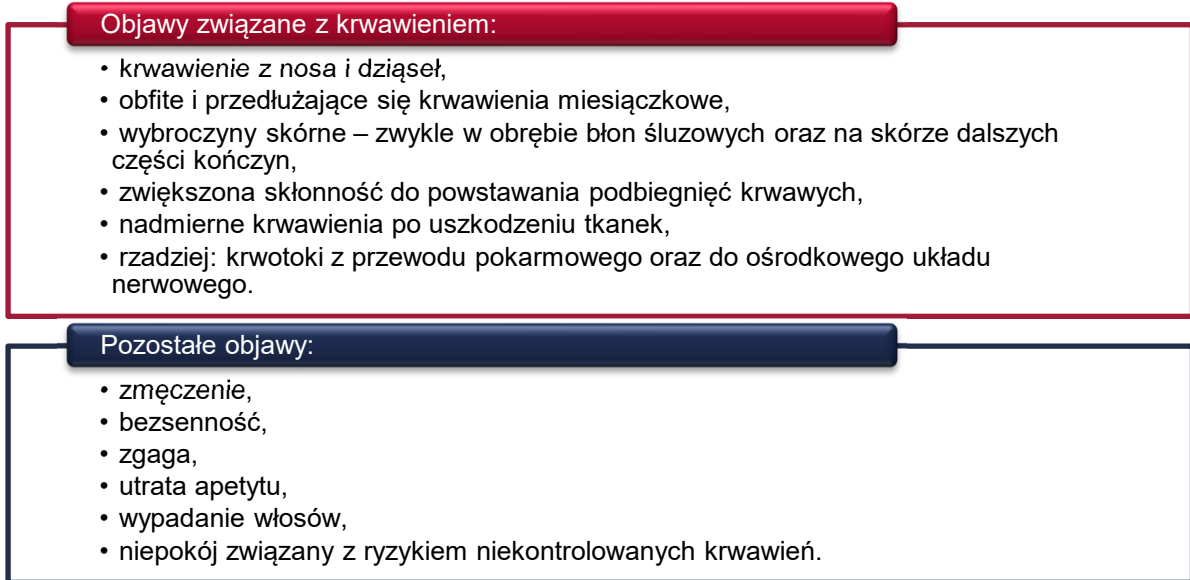
Zakres objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących przy ITP jest szeroki. Choroba może rozwijać się bezobjawowo i być rozpoznana podczas rutynowych badań krwi, może mieć niewielkie objawy lub też może charakteryzować się ostrym i nagłym początkiem [16, 20, 39].

Do typowych objawów ITP należą te związane z nadmiernym krwawieniem (Rysunek 5). Nasilenie objawów związanych z krwawieniem jest zmienne i przyjmuje postać od niewielkich rozmiarów zasinień



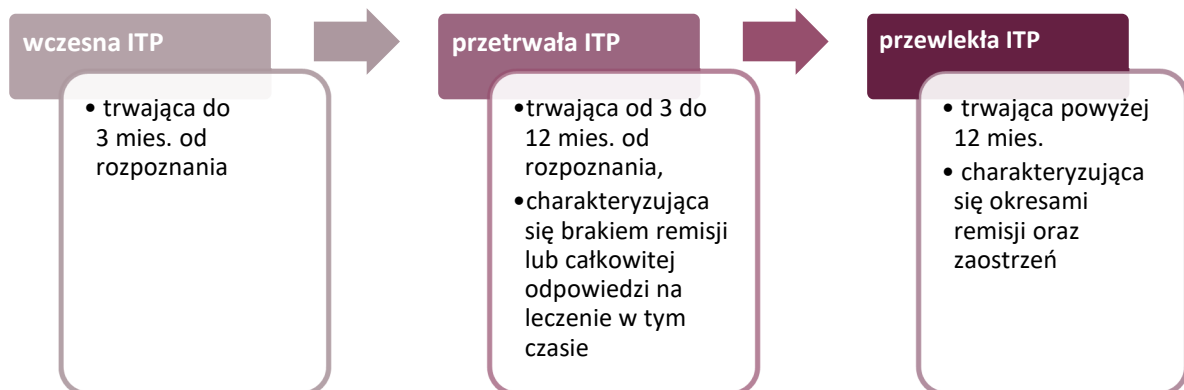
skórnych lub krwawień z dziąseł do zagrażających życiu krwotoków wewnętrznych. Krwotoki z przewodu pokarmowego lub do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko. Poza krwawieniem do objawów ITP należą także: zmęczenie, bezsenność, zgaga, utrata apetytu, wypadanie włosów oraz niepokój związany z ryzykiem niekontrolowanych krwawień [20, 35, 38, 39].

**Rysunek 5.**  
**Objawy ITP [15, 16, 20]**



W zależności od czasu trwania ITP wyróżnia się chorobę wczesną, przetrwałą lub przewlekłą (Rysunek 6). Przebieg ITP u dorosłych pacjentów ma najczęściej charakter przewlekły, z okresami remisji oraz nawrotów choroby. Spontaniczne remisje u pacjentów dorosłych zdarzają się rzadko, występują u 5-11% pacjentów z ITP nieleczonych w ciągu 1–2 lat. Wśród dorosłych pacjentów z ITP leczonych najwyżej jedną linią terapii, bez przeprowadzonej splenektomii (SPL) remisja choroby występuje u 30% chorych w okresie 6 mies. oraz u 53% chorych w okresie 3 lat. Około 20% pacjentów z ITP jest opornych na SPL i/lub terapię pierwszego i drugiego wyboru. Natomiast 10–20% pacjentów z ITP poddanych SPL ma nawrót choroby [1, 16, 18, 20, 40, 41].

**Rysunek 6.**  
**Rodzaje ITP w zależności od momentu diagnozy choroby [18, 20]**



Częstość oraz nasilenie objawów krwotocznych są uzależnione od liczby płytek krwi oraz dodatkowych czynników ryzyka, takich jak: wiek chorego, zakażenia, niewydolność nerek, współistniejące choroby predysponujące do krwawień, przyjmowanie leków upośledzających układ hemostazy lub powodujących uszkodzenia śluzówki żołądka, aktywność i styl życia narażający na urazy [16, 20].

Ryzyko siniaczenia i samoistnych krwawień, a także ryzyko ciężkiego krwawienia wzrasta wraz z wiekiem chorych, podobnie jak ryzyko zgonu z powodu krwotoku, które wynosi ok. 0,4% u pacjentów z ITP w wieku do 40 roku życia, 1,2% u pacjentów z ITP w wieku 40–60 lat oraz 13% u pacjentów >60 lat. Zachorowalność na ITP jest nieznacznie wyższa wśród kobiet, przy czym w populacji >60 lat różnica zależna od płci zanika [1, 16, 20].

Pomiędzy nasilaniem się krwawień a liczbą płytek krwi istnieje korelacja, jednak u niektórych pacjentów pomimo znacznie nasilonej małopłytkowości występują tylko niewielkie krwawienia. Przyjmuje się, że u pacjentów z ITP oraz liczbą płytek krwi poniżej  $30 \times 10^9/\text{mm}^3$  występuje podwyższone ryzyko poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia, tj. krwotoku wewnątrzczaszkowego, krwawienia śluzówkowo-skórnego, krwawienia z dolnej części układu pokarmowego i innych krwawień wewnętrznych. Jednakże krwawienia zagrażające życiu rzadko występują u pacjentów z ITP z liczbą płytek krwi powyżej  $10 \times 10^9/\text{mm}^3$  [16, 20]. Co istotne w praktyce zaobserwowano, że częstość krwawień jest wyższa w przypadku pacjentów z nowo rozpoznaną i przetrwałą postacią ITP, co wynika z faktu występowania u nich dużo większych i częstszych wahań liczby płytek krwi, spowodowanych koniecznością ustalania skutecznej dla danego pacjenta terapii [42].

U części pacjentów leczonych z powodu ITP nie jest wymagana hospitalizacja. Może być ona jednak wskazana u osób z ciężkim krwawieniem śluzówkowo-skórnym lub wewnętrznym, ze znacznymi krwawieniami w wywiadzie, u osób nieodpowiadających na leczenie, a także w przypadku powikłań lub obecności chorób towarzyszących. Hospitalizacja lub konieczność wizyt ambulatoryjnych związanych z epizodami krwawienia nie jest zależna od czasu trwania ITP. W jednoośrodkowym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Niemczech, które obejmowało 50 pacjentów ze zdiagnozowaną ITP, w tym 38% z wczesną ITP, 24% z przetrwałą ITP oraz 38% z przewlekłą ITP odnotowano, że aż 86% pacjentów wymagało wizyt ambulatoryjnych, a u 90% pacjentów konieczna była hospitalizacja [20, 43].

Oprócz zwiększonego ryzyka ciężkich lub zagrażających życiu krwawień, pacjenci z ITP doświadczają również licznych powikłań związanych ze stosowanym leczeniem lub powikłań po zabiegu usunięcia śledziony.

- Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z występowaniem szeregu zdarzeń niepożądanych obejmujących m.in. przyrost masy ciała, zmianę kształtu twarzy, osteoporozę lub zwiększone ryzyko infekcji. U części pacjentów długotrwałe stosowanie leków z tej grupy w konsekwencji prowadzi do steroidozależności – stanu, w którym u pacjentów pozytywnie reagujących na glikokortykosteroidy w okresie redukowania dawek leku lub krótko po jego odstawieniu wymagany jest szybki powrót do leczenia w celu utrzymania stanu bez objawów choroby.

- Z kolei zabieg usunięcia śledziony wiąże się ze zwiększonym ryzykiem szeregu powikłań, głównie zakrzepowo-zatorowych, a także z uwagi na to, że jest zabiegiem trwale upośledzającym odporność wiąże się z ryzykiem ciężkich zakażeń, które wzrasta wraz z wiekiem, nawet pomimo wykonanych wcześniej szczepień (Rozdz. 2.7.2) [20, 44–47].

Ryzyko śmiertelności jest podwyższone w grupie pacjentów z ITP oporną na leczenie, przez co utrzymuje się u nich obniżona liczba płytek krwi. Ryzyko powikłań śmiertelnych u chorych opornych na leczenie wynosi 3% rocznie, a do najczęstszych przyczyn zgonu należą krwotok wewnętrzzaszkowy lub zakażenie [20, 44].

Niekontrolowana, niska liczba płytek krwi ( $<30 \times 10^9/\text{mm}^3$ ) wpływa na skrócenie długości życia pacjentów z ITP. W analizie Cohen 2000 obejmującej ponad 1800 chorych z ITP włączonych do 17 badań obserwacyjnych przewidywana 5-letnia śmiertelność pacjentów wynosiła od 2% u chorych w wieku poniżej 40 lat do 48% u chorych w wieku powyżej 60 lat. W ramach modelowania określono, że z powodu obniżonej liczby płytek krwi 70-letnia kobieta traci 5 lat życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life year*), natomiast 25-letnia kobieta traci około 15 QALY z potencjalnej oczekiwanej długości jej życia [48].

Z kolei w analizie Portjelle 2000 przeprowadzonej wśród 152 pacjentów z ITP w Holandii wykazano, że u pacjentów z oporną ITP (z brakiem odpowiedzi na leczenie w ciągu 2 lat po rozpoznaniu ITP) z trwale niską liczbą płytek krwi wynoszącą  $<30 \times 10^9/\text{mm}^3$  ryzyko zgonu było ponad 4-krotnie wyższe niż w populacji z ITP ogółem (niezależnie od liczby płytek krwi) [8].

## 2.6. Wpływ na jakość życia oraz obciążenie społeczno-ekonomiczne

Objawy oraz przebieg ITP mają **znaczący wpływ na jakość życia pacjentów**. Podstawowym objawem ITP powodującym znaczne obniżenie jakości życia jest krwawienie. Istotnym aspektem ograniczającym funkcjonowanie chorych jest ponadto niepokój lub lęk związany z ryzykiem niekontrolowanego krwawienia lub koniecznością zastosowania terapii. Oprócz ciągłego ryzyka poważnego krwawienia, pacjenci doświadczają zarówno fizycznych, jak i emocjonalnych konsekwencji życia z chorobą. Na codzienne funkcjonowanie chorych oraz ich samopoczucie znaczny wpływ mają takie objawy ITP, jak zmęczenie, utrata apetytu lub zaburzenia snu. Objawy towarzyszące chorobie i konieczność monitorowania liczby płytek krwi zakłócają codzienne czynności i prowadzą do niepokoju, strachu, depresji, braku komfortu w sytuacjach społecznych z powodu niewyjaśnionych siniaków lub pęcherzy krwi oraz izolacji lub frustracji z powodu niezdolności pacjenta do kontrolowania własnego ciała [3–6, 49–51].

W międzynarodowym badaniu przekrojowym I-WISH (ang. *ITP World Impact Survey*) obejmującym około 1500 pacjentów z ITP oraz blisko 500 lekarzy z 13 krajów (m.in. z USA, Chin, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemiec), którego celem była ocena wpływu ITP na jakość życia chorych oraz produktywność

z perspektywy pacjenta oraz lekarza wykazano, że największymi ograniczeniami związanymi z chorobą i wpływającymi na jakość życia chorych były:

- zmniejszona ilość energii (85% pacjentów),
- zmniejszona zdolność do wysiłku (77% pacjentów),
- zmniejszona zdolność do wykonywania codziennych zadań (75% pacjentów) [4].

Ponadto wyniki wyżej cytowanego badania wskazywały, że:

- u połowy pacjentów ITP miała znaczący wpływ na samopoczucie emocjonalne,
- większość chorych (63%) obawiała się pogorszenia stanu zdrowia,
- większość lekarzy (80%) raportowała, że objawy związane z ITP pogarszają jakość życia ich pacjentów, a jako główną przyczynę podano zmęczenie [4].

Prócz aspektów obniżających jakość życia chorych wynikających z objawów ITP, pacjentom zagrażają także zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem, jak i **powikłania będące konsekwencją zastosowanych terapii**. Niektóre leki stosowane w ITP tj. np. glikokortykosteroidy mogą powodować przyrost masy ciała, czego skutkiem może być obniżenie jakości życia pacjentów, a także powodować powikłania metaboliczne oraz sercowo-naczyniowe [49, 51].

Kliniczne objawy ITP, jak również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem mają ponadto **wpływ na życie zawodowe chorych**. Skutkiem tego jest zmniejszona wydajność w pracy lub zwiększona absencja pracowników. Wyniki międzynarodowego badania przekrojowego I-WISH wskazują, że choroba znacząco wpływa na produktywność chorych na ITP. Połowa pacjentów biorących udział w badaniu zadeklarowała konieczność lub poważnie rozważała skrócenie czasu pracy z powodu choroby, a 29% badanych poważnie rozważało całkowitą rezygnację z pracy. Dodatkowo ponad jedna trzecia pacjentów zatrudnionych w czasie trwania badania odczuwała negatywny wpływ ITP na wydajność w pracy, a najmniejsza produktywność była notowana u pacjentów z dużym lub bardzo dużym obciążeniem objawami ITP [4, 52].

Poza obciążeniem klinicznym i wpływem na jakość życia poszczególnych pacjentów, ITP wpływa również na **zwiększenie obciążenia budżetu państwa**. Diagnostyka, konieczność stosowania leczenia ratunkowego (immunoglobulin) oraz leczenie krwawień, wykorzystuje zasoby publicznej opieki zdrowotnej. Niejednokrotnie, chorzy na ITP wymagają hospitalizacji (szczególnie w przebiegu ostrej postaci ITP, objawiającej się znacznymi krwawieniami, bądź też z powodu powikłań, czy obecności chorób współistniejących), co dodatkowo zwiększa koszty z perspektywy płatnika publicznego [53].

W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym ponad 6500 chorych z ITP zdiagnozowaną w latach 2007–2012 w USA wykazano, że:

- największe koszty związane z chorobą obejmowały:
  - pacjentów wymagających hospitalizacji,
  - chorych doświadczających krwawień, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej,

- koszty związane z opieką szpitalną pacjentów doświadczających krwawień były ponad 20 razy wyższe od kosztów leczenia ambulatoryjnego epizodów krwawienia [53].

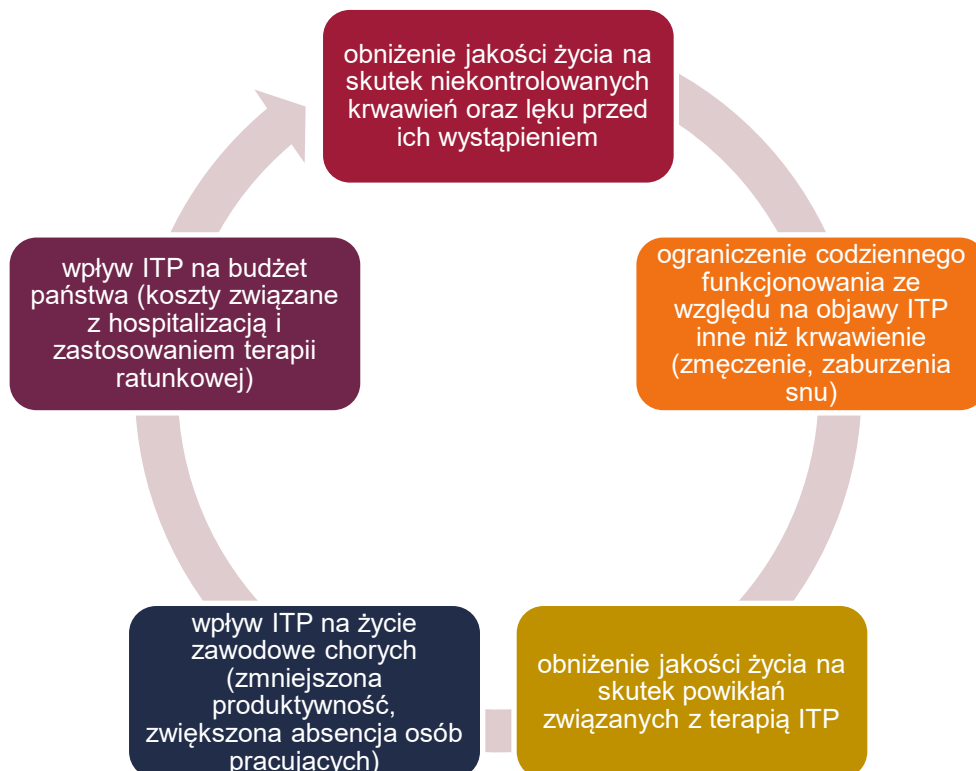
Z kolei w przeprowadzonym w Niemczech jednośrodkowym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 50 pacjentów ze zdiagnozowaną ITP, w tym 38% z wczesną ITP, 24% z przetrwałą ITP oraz 38% z przewlekłą ITP odnotowano, że pomimo iż wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja były konieczne niezależnie od czasu trwania ITP, średnie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez szpital wśród pacjentów z przewlekłą ITP były 2-krotnie wyższe niż u pacjentów z wczesną lub przetrwałą ITP [43].

Kolejna analiza chorych z ITP hospitalizowanych w latach 2006–2012 w USA wskazuje, że pacjenci przebywający w szpitalach z powodu ITP w porównaniu do całej populacji pacjentów wypisywanych ze szpitali w USA w analizowanym okresie 7 lat:

- byli hospitalizowani dłużej,
- generowali wyższe koszty,
- byli narażeni na wyższe ryzyko zgonu [7].

Podsumowując, widocznym jest więc, że ITP wywiera negatywny wpływ zarówno na śmiertelność, ale i jakość życia chorych i ich funkcjonowanie społeczno-ekonomiczne, a niewłaściwe leczenie, prowadzące do konieczności częstszego stosowania leczenia ratunkowego ze względu na występujące krwawienia, stanowi dodatkowe obciążenie dla budżetu państwa (Rysunek 7).

**Rysunek 7.**  
Wpływ ITP na jakość życia chorych oraz kwestie społeczno-ekonomiczne związane z ITP



## 2.7. Metody leczenia

### 2.7.1. Postępowanie terapeutyczne

W leczeniu ITP wykorzystywane są różne opcje terapeutyczne, a ich wybór powinien być zindywidualizowany i zależny od takich czynników, jak objawy przedmiotowe i podmiotowe u chorego, obecność chorób współistniejących, tolerancja i dostępność do danego leczenia, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia, styl życia i poziom aktywności fizycznej oraz osobiste preferencje chorego. Celem terapii ITP jest zabezpieczenie pacjenta przed zagrażającymi zdrowiu i życiu krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy zachowaniu możliwie najmniejszej toksyczności leczenia. Celem terapii powinno być także zapewnienie choremu odpowiedniej jakości życia oraz umożliwienie wykonywania pracy zawodowej i prowadzenie trybu życia zgodnego z jego preferencjami przy zminimalizowanym ryzyku niebezpiecznego krwawienia [15, 20, 44, 54].

Najczęściej leczenie stosowane jest u pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami, u których liczba płytek krwi wynosi  $<30$  tys./mm<sup>3</sup>. Leczenie powinno być także rozważone u pacjentów z liczbą płytek krwi  $\geq 30$  tys./mm<sup>3</sup>, u których występują inne czynniki ryzyka krwawień, np. współistniejące choroby predysponujące do krwawień lub stosowanie leków upośledzających układ hemostazy (Rozdz. 2.5.) U chorych, u których liczba płytek krwi wynosi  $\geq 30$  tys./mm<sup>3</sup> przy braku objawów lub z łagodnymi objawami, a także u chorych z liczbą płytek krwi 20–30 tys./mm<sup>3</sup> bez czynników ryzyka lekarz może podjąć decyzję o **obserwacji pacjenta bez stosowania leczenia** [16].

Do metod leczenia wykorzystywanych w terapii ITP **należą terapie farmakologiczne oraz inwazyjne**. Ponadto w szczególnych przypadkach, tj. w przypadku wystąpienia krwawienia związanego z ITP, podczas przygotowania do zabiegu operacyjnego/porodu, inwazyjnego badania diagnostycznego lub po urazie przebiegającym z obfitym krwawieniem, konieczne może być zastosowanie **leczenia ratunkowego** (Rysunek 8).

Rysunek 8.  
Metody leczenia ITP [11, 15, 16, 37, 44]



GKS – glikokortykosteroidy; TPO-RA – agoniści receptora trombopoetyny

W **leczeniu farmakologicznym** chorych z ITP stosowane są:

- glikokortykosteroidy (GKS) – stanowią standardowe leczenie początkowe, zgodnie z wytycznymi powinny być stosowane krótkotrwale przez okres 6–8 tyg., ale w praktyce klinicznej czas trwania tego leczenia niestety niekiedy przekracza aktualne zalecenia; wykazują działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, do najczęściej stosowanych należą: prednizon, metyloprednizon oraz deksametazon,
- immunoglobuliny:
  - dożylna immunoglobulina (IVIg, ang. *intravenous immunoglobulin*) – stosowane głównie w ramach terapii ratunkowej lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do GKS, ich mechanizm działania polega na wzmocnieniu odporności organizmu; zgodnie z wytycznymi nie powinny być stosowane przewlekłe, ale w praktyce klinicznej czas trwania leczenia wciąż przekracza te aktualne zalecenia,
  - dożylna immunoglobulina anty-D (IV anty-D, ang. *intravenous anti-D*) – stosowane u pacjentów Rh-dodatnich niepoddanych SPL, stanowią alternatywę dla IVIg, ich mechanizm działania polega na blokowaniu receptora Fc dla immunoglobulin na makrofagach,
- agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA), tj: romiplostym (ROM), eltrombopag (ELT), awatrombopag – stosowane po niepowodzeniu terapii GKS lub immunoglobulinami,
- leki immunosupresyjne, np.: cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab – stosowane po niepowodzeniu terapii I linii, tj.: GKS lub immunoglobulinami, ich mechanizm działania polega na hamowaniu wytwarzania przeciwciał przeciwpłytkowych, zwiększają ryzyko infekcji oraz charakteryzują się późnym efektem działania,
- inne leki, tj. alkaloidy vinca (winkrystyna), danazol, dapson – stosowane rzadziej, o ograniczonej skuteczności (krótkotrwale odpowiedzi na leczenie) lub niewyjaśnionym mechanizmie działania w ITP,
- fostamatynib – zarejestrowany do leczenia dorosłych chorych z przewlekłą ITP z niedostateczną odpowiedzią na inne metody leczenia (w tym TPO-RA) [2, 11, 15, 16, 20, 37, 44].

Do **terapii inwazyjnych** stosowanych w leczeniu ITP zalicza się splenektomię – zabieg chirurgiczny polegający na całkowitym usunięciu śledziony, który wiąże się z występowaniem powikłań (nadmierne krwawienie, zakażenie, występujące nawet pomimo wcześniejszych szczepień, zakrzepica), a jego konsekwencją jest upośledzenie odporności chorego (szerszy opis w dalszej części tego rozdziału) [2, 15, 16, 20, 37, 44].

**Leczenie ratunkowe** ITP obejmuje głównie:

- krótkotrwale stosowanie dożylnych GKS (głównie metyloprednizonu),
- dożylna immunoglobulina (IVIg),
- przetaczanie płytek krwi – stosowane w stanach zagrażających życiu [15, 20, 37, 44].



## 2.7.2. Klasyczne leki stosowane w ITP

Zestawienie leków klasycznych stosowanych w terapii ITP wraz z ich charakterystyką przedstawiono poniżej (Tabela 6). Większość terapii farmakologicznych stosowanych jest w leczeniu ITP poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*, szczegóły opisano w Rozdz. 4.1), a ponadto nie stanowi terapii o udowodnionej skuteczności w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.

Pomimo tego, że w nowych wytycznych praktyki klinicznej zaleca się skrócenie czasu leczenia GKS i/lub stosowanie niskich dawek GKS w celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych, w praktyce klinicznej czas trwania leczenia GKS przekracza aktualne zalecenia. Może to prowadzić do poważnych powikłań zdrowotnych pacjentów będących skutkiem zdarzeń niepożądanych związanych z nadużyciem GKS, a także do negatywnego wpływu na ich jakość życia [9, 10, 55, 56].

Terapia z użyciem tzw. klasycznych leków charakteryzujących się ograniczoną skutecznością i niską wiarygodnością dostępnych dla nich dowodów naukowych, prowadzi często do krótkotrwałych odpowiedzi na leczenie, nie przynosząc niejednokrotnie oczekiwanych efektów. W przypadku zastosowania niektórych z tych terapii czas do uzyskania efektu terapeutycznego jest zbyt długi, aby stosować leczenie u chorych z bardzo niskim poziomem płytek krwi, przez co konieczne jest wówczas podejmowanie dalszych prób z zastosowaniem innych leków z tej grupy aż do momentu uzyskania hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, bądź też równoległego stosowania IVIG. Niestety, pomimo zastosowania kolejnych leków z tej grupy, ze względu na ich ograniczoną skuteczność, nie zawsze możliwe jest uzyskanie bezpiecznej liczby płytek krwi, wówczas chory wymaga ciągłej terapii IVIG [55, 57].

U pacjentów najbardziej obciążonych chorobą, z często występującymi krwawieniami, leczenie ratunkowe z użyciem IVIG zamiast pełnić rolę doraźnej terapii w sytuacjach krytycznych, poprzez konieczność częstego powtarzania staje się terapią podstawową, zabezpieczającą stan zdrowia chorego. Podkreślenia wart jest fakt, że leczenie z użyciem IVIG jest ograniczone z uwagi na trudny dostęp do czynników krwi, a także mocno obciążające budżet państwa ze względu na wysoki koszt terapii. O trudnościach związanych z dostępnością do immunoglobulin dożylnych świadczy fakt, że znajdują się one na liście leków zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [57, 58].



Tabela 6.  
Charakterystyka klasycznych leków stosowanych w terapii ITP [2, 11, 37, 44, 59, 60]

Lek	Mechanizm działania	Charakterystyka	Rejestracja w terapii ITP	Refundacja w Polsce
<b>Glikokortykosteroidy (GKS)</b>	Leki o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym	Stosowane są jako standardowe leczenie początkowe oraz w leczeniu ratunkowym. Mają ograniczoną, krótkotrwałą skuteczność, nie potwierdzoną w ramach RCT. Ich stosowanie może prowadzić do steroidozależności. Długoterminowa remisja po odstawieniu uzyskiwana zaledwie u 10–20% pacjentów. W nowych wytycznych praktyki klinicznej zaleca się skrócenie czasu leczenia GKS i/lub stosowanie mniejszych dawek, jednak w praktyce klinicznej czas trwania leczenia GKS przekracza aktualne zalecenia. Niekorzystny profil bezpieczeństwa – długotrwałe stosowanie GKS wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych (m.in. przyrost masy ciała, zwiększone ryzyko infekcji).	TAK	TAK (we wskazaniu zgodnym z ChPL)
<b>Immunoglobuliny dożylnie (IVIG)</b>	Leki o działaniu wzmacniającym odporność organizmu	Stosowane jako jedyna metoda leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z przeciwwskazaniami do przyjmowania GKS. Zalecane do stosowania w ramach terapii ratunkowej, w rzeczywistej praktyce klinicznej traktowane często jako terapia podstawowa. Skutecznie zwiększają liczbę płytek krwi u 75% pacjentów, ale uzyskiwany efekt utrzymuje się tyko przez 3–4 tygodnie. Brak danych o odległych korzyściach (np. długotrwałych remisjach) po zastosowaniu IVIG. Leczenie z ich użyciem jest utrudnione z uwagi na ograniczoną dostępność czynników krwi.	TAK	TAK (w ramach leczenia szpitalnego)
<b>Immunoglobuliny dożylnie anty-D (IV anty-D)</b>	Leki o działaniu wzmacniającym odporność organizmu, blokujące receptor Fc dla immunoglobulin na makrofagach	Mogą być stosowane u pacjentów Rh-dodatnich, niepoddanych SPL. Nie należy ich stosować w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną niedokrwistością autohemolityczną. Mogą stanowić skuteczną alternatywę dla IVIG, można je podawać krócej, a uzyskana odpowiedź utrzymuje się nieco dłużej.	NIE	NIE
<b>Cyklofosfamid</b>	Lek o działaniu immunosupresyjnym, działa poprzez zahamowanie wytwarzania przeciwciał przeciw płytkowych	Rzadko stosowany ze względu na liczne działania niepożądane (uszkodzenie szpiku kostnego, wypadanie włosów, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, nieodwracalne zaburzenie czynności jajników) Od 2005 roku nie opublikowano żadnych badań dotyczących jego działania w ITP.	NIE	TAK (we wskazaniu pozarejestryjnym)
<b>Azatiopryna</b>	Lek o działaniu immunosupresyjnym, działa poprzez zahamowanie wytwarzania przeciwciał przeciw płytkowych	Połowa pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wymagała przewlekłego stosowania leku. Brak skuteczności potwierdzonej w ramach RCT.	TAK	TAK (we wskazaniu zgodnym z ChPL)
<b>Cyklosporyna</b>	Lek o działaniu immunosupresyjnym, działa poprzez zahamowanie wytwarzania przeciwciał przeciw płytkowych	Stosowana w leczeniu ITP w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem. Brak skuteczności potwierdzonej w ramach RCT (dane na temat skuteczności w leczeniu ITP pochodzą z badań obejmujących niewiele grup chorych). Ma niekorzystny profil bezpieczeństwa, tj. często występujące zdarzenia niepożądane ograniczające możliwość przewlekłego stosowania (nefrotoksyczność, przerost dziąseł, nadciśnienie tętnicze, nudności).	NIE	TAK (we wskazaniu pozarejestryjnym)

Lek	Mechanizm działania	Charakterystyka	Rejestracja w terapii ITP	Refundacja w Polsce
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	Lek o działaniu immunosupresyjnym, działa poprzez zahamowanie wytwarzania przeciwciał przeciw płytkowym	Brak skuteczności w terapii ITP potwierdzonej w ramach RCT (skuteczność w terapii ITP wykazana jedynie w badaniach o niewielkiej liczbie pacjentów). Jego działanie w ITP jest powolne. Po zaprzestaniu terapii dochodzi zazwyczaj do nawrotu ITP. Zwykle dobrze tolerowany.	NIE	TAK (we wskazaniu pozarejestacyjnym)
<b>Alkaloidy vinca (winkrystyna)</b>	Lek cytostatyczny, przeciwnowotworowy, alkaloid pochodzenia roślinnego, mechanizm działania w ITP jest prawdopodobnie związany z hamowaniem fagocytozy płytek krwi	Dane naukowe dotyczące skuteczności w terapii ITP są bardzo ograniczone. Odpowiedź jest zazwyczaj krótkotrwała i utrzymuje się 3–8 tyg. Ze względu na przemijający wzrost liczby płytek krwi oraz neurotoksyczność rzadko stosowane w leczeniu ITP.	TAK	TAK (w ramach katalogu chemioterapii)
<b>Danazol</b>	Syntetyczny androgen, którego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony	Zwiększenia liczby płytek krwi można oczekiwać u ponad 60% leczonych. Efekt terapeutyczny obserwowano po ok. 2 tygodniach leczenia. Główne działania niepożądane dotyczą cech wirylicacji u kobiet i hepatotoksyczności.	NIE	TAK (we wskazaniu pozarejestacyjnym)
<b>Dapson</b>	Lek z grupy sulfonów wykazujący działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze, którego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony	Brak skuteczności w terapii ITP potwierdzonej w ramach RCT. Może wywołać niedokrwistość hemolityczną i methemoglobinemię.	NIE	TAK (we wskazaniu pozarejestacyjnym, tylko w ramach importu docelowego, nie dopuszczony do obrotu na terenie Polski)

RCT – randomizowane badanie kliniczne

### 2.7.3. Splenektomia

Splenektomia (SPL) jest nieodwracalną terapią inwazyjną, polegającą na całkowitym chirurgicznym usunięciu śledziony. Przez dekady SPL była standardem leczenia chorych z ITP opornych na terapię GKS, jednak ze względu na związane z zabiegiem trwałe upośledzenie odporności i związane z tym ryzyko ciężkich zakażeń, nawet pomimo wykonanych wcześniej szczepień, oraz zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, a także dzięki pojawieniu się skutecznych terapii farmakologicznych, m.in. TPO-RA, dostępnych w innych krajach dla pacjentów z ITP niezależnie od wykonania splenektomii, decyzja o wykonaniu SPL jest aktualnie bardzo często odraczana. [REDACTED]

[REDACTED] W efekcie przeprowadzenie zabiegu nie gwarantuje uzyskania efektu terapeutycznego, ponieważ niszczenie płytek nie zawsze przebiega jedynie w śledzionie, może również przebiegać w sposób uogólniony. Powyższe powoduje, że splenektomia jest traktowana jako leczenie ostatniej szansy, a pacjent może odmówić wykonania tej operacji. Dlatego też na przestrzeni lat w Polsce obserwowany jest spadek liczby wykonywanych zabiegów SPL – z ok. 200 w czasie od października 2007 roku do września 2008 roku do ok. 40–50 w latach 2016–2017 (Tabela 7) [1, 11, 32, 33, 61].

**Tabela 7.**  
Liczba dorosłych pacjentów z ITP, u których przeprowadzany jest zabieg SPL w Polsce

Rok	Liczba wykonanych zabiegów SPL	Źródło
2007–2008	197	Badanie PLATE <sup>a</sup> [1]
2016	39	AWA Nplate 2019 [32]
2017	47	AWA Nplate 2019 [32]
2018	51	AWA Nplate 2019 [32]

a) Dane z badania PLATE odnoszą się do próby 3228 pacjentów z ITP leczonych w 42 ośrodkach w Polsce.

Ponadto, z uwagi na możliwość wystąpienia samoistnej remisji ITP, zabieg chirurgiczny, jakim jest SPL, wskazywany jest wyłącznie po rozpoznaniu przewlekłej choroby, czyli trwającej co najmniej 12 mies. od rozpoznania. Odsetek spontanicznych remisji w populacji dorosłych chorych z ITP waha się od 5 do 11%. Rzeczywisty wskaźnik spontanicznych remisji jest jednak trudny do określenia, ponieważ u większości dorosłych pacjentów z ITP w krótkim okresie od diagnozy wdrażana jest terapia GKS. Remisja ITP w ciągu 3 lat od diagnozy występuje aż u ponad połowy dorosłych pacjentów z ITP leczonych co najwyżej jedną linią terapii, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony (Tabela 8) [1, 40, 44].

**Tabela 8.**  
**Odsetek pacjentów z remisją ITP leczonych najwyżej jedną linią terapii, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony [40]**

Czas od momentu diagnozy ITP	Odsetek pacjentów z remisją ITP
6 mies.	30%
36 mies.	53%

U 20% pacjentów poddanych SPL może dochodzić do nawrotu choroby po upływie tygodni, miesięcy, a nawet lat od czasu usunięcia śledziony. Najbardziej istotnym argumentem przemawiającym za odroczeniem wykonania SPL jest możliwość wystąpienia samoistnej remisji nawet po długim czasie od zdiagnozowania choroby oraz tak jak wspomniano powyżej brak możliwości prognozowania efektu przeprowadzonego zabiegu. Przed podjęciem decyzji o wykonaniu zabiegu SPL należy uświadomić pacjenta o ryzyku związanym z zabiegiem. Usunięcie śledziony wiąże się z występowaniem licznych powikłań, występujących u 10–13% pacjentów. Z kolei śmiertelność okołozabiegową szacuje się na 0,2–1%. Powikłania związane z zabiegiem usunięcia śledziony obejmują krótkoterminowe trudności związane z powrotem do pełnej sprawności fizycznej po operacji, ale również odległe konsekwencje, które mogą utrzymywać się przez całe życie chorego. Do najważniejszych długoterminowych powikłań należą:

- nadmierne krwawienie,
- zakażenie,
- zakrzepica,
- konieczność przeprowadzenia dodatkowych interwencji lub zabiegów inwazyjnych [20, 65].

Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po SPL objawia się występowaniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zakrzepicy żyłnej w obrębie naczyń brzusznych. Patogeneza powikłań zakrzepowo-zatorowych po usunięciu śledziony jest złożona i może być związana z urazem chirurgicznym, nagłym wzrostem liczby płytek krwi po zabiegu, przebiegiem choroby podstawowej przy braku śledziony. Brak śledziony, między innymi z powodu obecności we krwi podwyższonej liczby starych uszkodzonych erytrocytów oraz mikrocząsteczek o działaniu prokoagulacyjnym, może prowadzić do występowania nadkrzepliwości. Powikłania zakrzepowo-zatorowe pojawiają się zarówno we wczesnym (<90 dni), jak i późnym (≥90 dni) okresie po wykonaniu zabiegu. SPL jest także czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia płucnego [65].

Splenektomia jest procedurą nieodwracalną, mającą dożywotni wpływ na zdrowie i jakość życia chorego. Konsekwencją usunięcia śledziony jest upośledzenie odporności chorego. Pacjenci po SPL są bardziej narażeni na zakażenia, w tym też i te ciężkie. Konieczne jest u nich stosowanie szczepień zapobiegających zakażeniom, profilaktyczne przyjmowanie antybiotyków przed wszelkimi procedurami chirurgicznymi (np. stomatologicznymi) oraz leczenie wszelkich zakażeń. Jakość życia pacjentów z ITP, którzy przeszli zabieg usunięcia śledziony jest niższa od jakości życia osób z ITP, którzy nie przeszli takiego zabiegu. Jak wynika z badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w 2006 roku w USA wśród około tysiąca pacjentów chorych na ITP, pacjenci po przebytej SPL osiągnęli gorsze wyniki

w obrębie domen dotyczących zdrowia emocjonalnego (zdrowie psychologiczne, strach), niepokoju, aktywności społecznej, pracy i płodności kwestionariusza ITP-PAQ (ang. *Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*) w porównaniu z pacjentami z zachowaną śledzioną (Tabela 9). Zgodnie ze wskazaniem przedstawianymi w obowiązujących wytycznych ostateczną decyzję o przeprowadzeniu SPL powinien podjąć lekarz w ścisłym porozumieniu z pacjentem, który po rozważeniu zagrożeń związanych z zabiegiem może nie wyrazić na niego zgody [20, 65, 66].

U chorych z ITP mogą występować też przeciwwskazania do wykonania zabiegu usunięcia śledziony, do których należą:

- występowanie chorób współistniejących: cukrzyca, zastoinowej niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyń mózgowych, astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- starszy wiek (powyżej 70–80 lat),
- brak zgody pacjenta na wykonanie zabiegu [67, 68].

**Tabela 9.**  
Ocena jakości życia pacjentów z ITP w zależności od statusu przebiegu zabiegu SPL – średnie wyniki kwestionariusza ITP-PAQ [66]

Domena kwestionariusza ITP-PAQ	Pacjenci po przebytej SPL		Pacjenci z zachowaną śledzioną		Wartość p	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
<b>Objawy</b>	372	61,84 (2,83)	630	60,22 (2,74)	0,235	
<b>Zmęczenie</b>	372	54,22 (4,13)	630	50,43 (4,00)	0,057	
<b>Zdrowie fizyczne (niepokój)</b>	372	65,48 (3,25)	630	69,21 (3,15)	<b>0,017</b>	
<b>Zdrowie fizyczne (aktywność)</b>	372	61,80 (3,99)	630	64,11 (3,87)	0,227	
<b>Zdrowie emocjonalne (psychologiczne)</b>	372	61,04 (3,45)	630	66,15 (3,34)	<b>0,002</b>	
<b>Zdrowie emocjonalne (strach)</b>	372	74,69 (2,78)	630	79,22 (2,69)	<b>0,001</b>	
<b>Ogólna jakość życia</b>	372	57,70 (2,53)	630	58,60 (2,45)	0,462	
<b>Aktywność społeczna</b>	372	67,60 (2,86)	630	72,01 (2,77)	<b>0,001</b>	
<b>Praca</b>	336	73,10 (3,63)	537	78,57 (3,53)	<b>0,002</b>	
<b>Zdolność reprodukcyjna kobiet</b>	<b>Ogółem</b>	188	57,24 (5,10)	335	59,93 (4,68)	0,319
	<b>Objawy menstruacyjne</b>	171	55,05 (6,52)	302	52,29 (5,99)	0,411
	<b>Płodność</b>	148	61,91 (8,04)	277	71,88 (7,38)	<b>0,008</b>

Wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.

#### 2.7.4. Rytuksymab

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z antygenem powierzchniowym obecnym na limfocytach B i działającym jako środek immunosupresyjny. Jest lekiem stosowanym w leczeniu ITP, mimo, że nie jest opcją terapeutyczną zarejestrowaną do terapii ITP (stosowanie *off-label*, Rozdz. 4.1).

Rytuksymab jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z potwierdzonym aktywnym zapaleniem wątroby typu B [1, 11, 37].

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym Chugh 2015 przedstawiono metaanalizę 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania rytuksymabu z terapią standardową (GKS, IVIG)<sup>1</sup>. Tylko jedno spośród badań włączonych do przeglądu systematycznego (badanie RITP) obejmowało populację dorosłych pacjentów z ITP z zachowaną śledziona, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie GKS (w pozostałych badaniach populacja w większości lub w całości obejmowała nowo zdiagnozowanych chorych, nie leczonych uprzednio żadną terapią ITP). Celem badania RITP była ocena długoterminowej efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu jako terapii ITP oszczędzającej śledzionę w porównaniu z placebo. Pacjenci w trakcie badania w obu grupach mogli nadal kontynuować stosowanie GKS. W badaniu RITP, do którego włączono 109 pacjentów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rytuksymabem a terapią standardową odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego niepowodzenie terapii lub konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL, jak i pozostałych punktów końcowych obejmujących m.in. uzyskanie odpowiedzi na leczenie lub zmniejszenie ryzyka krwawień oraz infekcji [69, 70].

Rytuksymab nie jest w Polsce powszechnie stosowany. Według danych pochodzących z badania obserwacyjnego PLATE przeprowadzonego w Polsce w latach 2007–2008 rytuksymab otrzymywało jedynie 3% pacjentów (27 spośród 851 pacjentów leczonych farmakologicznie inaczej niż GKS w II linii leczenia). Co istotne, badanie PLATE zostało przeprowadzone przed publikacją randomizowanego badania klinicznego RITP dla rytuksymabu, a więc w czasie gdy na podstawie badań o niższej wiarygodności (serii przypadków) wiązano jeszcze duże nadzieje z tą formą terapii, które ostatecznie zostały zweryfikowane negatywnie po opublikowaniu badania RITP. Rytuksymab nie posiada rejestracji we wskazaniu ITP i nie jest refundowanym lekiem w Polsce, a dostęp do niego jest możliwy jedynie „po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych” w oparciu o pozytywną opinię AOTMiT z 2018 roku odnośnie do jego finansowania we wskazaniu ITP w ramach RDTL [1, 11, 37, 69, 71].

### 2.7.5. Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA)

Ze względu na udowodnioną skuteczność potwierdzoną badaniami klinicznymi, metodą leczenia odgrywającą znaczącą rolę w leczeniu ITP jest podanie **TPO-RA, do których należą romiplostym oraz eltrombopag**. Innym lekiem należącym do grupy TPO-RA, rzadziej stosowanym, dopuszczonym do stosowania w Europie od 2019 roku jest awatrombopag. W przeciwieństwie do leków immunosupresyjnych, mających na celu zmniejszanie tempa niszczenia płytek krwi, mechanizm działania TPO-RA polega na zwiększaniu liczby płytek krwi w wyniku stymulacji ich wytwarzania w szpiku kostnym. TPO-RA wiążą się z receptorem trombopoetyny i aktywują wewnątrzkomórkowe

<sup>1</sup> W toku prac nad niniejszą analizą nie odnaleziono nowszych badań randomizowanych dla rytuksymabu stosowanego w terapii ITP po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej terapii.

szlaki transkrypcji, co skutkuje różnicowaniem komórek hematopoetycznych do prekursorów megakariocytów i warunkuje dojrzewanie tych komórek do megakariocytów odszczepiających płytki. Leki z grupy TPO-RA, w przeciwieństwie do innych opcji terapeutycznych nie wykazują działania immunosupresyjnego, przez co zapoczątkowały nowy standard leczenia ITP i są metodą leczenia zalecaną u pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do wcześniejszej linii leczenia [12, 13, 16, 37, 44].

Lekiem należącym do TPO-RA jest zarejestrowany w Europie w lutym 2009 roku romiplostym. W 2 randomizowanych badaniach rejestracyjnych Kuter 2008a oraz Kuter 2008b wykazano, że terapia ROM jest skuteczniejsza odnośnie do uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z terapią standardową zarówno u pacjentów po SPL, jak i u pacjentów, którzy nie przebyli zabiegu SPL. Czyni to ROM opcją terapeutyczną nie tylko dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na SPL, ale także metodą leczenia właściwą dla pacjentów z zachowaną śledzioną, dzięki czemu możliwe jest ograniczenie kosztów związanych nie tylko z leczeniem chirurgicznym i hospitalizacją, czy ograniczeniem ryzyka powikłań związanych z zabiegiem, ale przede wszystkim umożliwia utrzymanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, istotnie ograniczając konieczność wykorzystania immunoglobulin w leczeniu ratunkowym, a także zwiększa szansę uzyskania trwałej remisji choroby nie wymagającej leczenia [14, 37, 44, 72].

ROM jest lekiem stosowanym jeden raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Początkowa dawka ROM wynosi 1 mcg/kg mc., a cotygodniową dawkę leku należy dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, kiedy pacjent osiągnie hemostatycznie sprawną liczbę płytek krwi. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 mcg/kg mc. Gdy pacjent uzyska stałą liczbę płytek krwi oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę leku. Jeśli u pacjenta liczba płytek krwi wynosi  $>250$  tys./mm<sup>3</sup> należy czasowo przerwać leczenie i po ponownym zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości  $<150$  tys./mm<sup>3</sup> wznowić podawanie ROM (szczegóły dotyczące algorytmu dostosowywania dawki oraz przerywania stosowania ROM przedstawiono w Rozdz. 7.1) [12].

ROM podawany podskórnie raz w tygodniu w porównaniu z ELT – drugim najczęściej zalecanym lekiem z grupy TPO-RA, podawanym doustnie raz na dobę – czyni go opcją terapeutyczną ułatwiającą pacjentom stosowanie się do zaleceń lekarskich. Z uwagi na to, że ELT wymaga codziennego przyjmowania tabletek, może być przyczyną trudniejszego utrzymania zgodności zachowania osoby leczonej z zaleceniami medycznymi (ang. *compliance*) w porównaniu z ROM stosowanym raz w tygodniu. Przewagą ROM nad ELT, wynikającą z drogi podania, jest brak konieczności zachowania restrykcji dietetycznych, które polegają na konieczności zachowania kilku godzinnego odstępu od przyjęcia ELT od pacjenta (wymagany jest odstęp co najmniej 2 godzin przed lub 4 godzin po posiłku złożonego z nabiału lub innych produktów żywieniowych zawierających wapń). Analogiczna restrykcja w przypadku ELT odnosi się również do przyjmowania leków zobojętniających kwas żołądkowy, czy też suplementów mineralnych zawierających kationy wielowartościowe (np. żelazo, magnez) [12–14, 37, 44].



## 2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Celem terapii ITP jest zabezpieczenie pacjenta przed zagrażającymi zdrowiu i życiu krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy możliwie najmniejszej toksyczności leczenia oraz zapewnieniu pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia [15, 20, 44].

W badaniach klinicznych ocena skuteczności terapii ITP prowadzona jest względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
  - przejściową odpowiedź na leczenie – trwającą określony czas oraz
  - trwałą odpowiedź na leczenie – utrzymującą się przez dłuższy okres czasu niż odpowiedź przejściowa, zwykle nie wymagającą zastosowania terapii ratunkowej,
- remisję choroby (odpowiedź na leczenie) niewymagającą leczenia – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie bez stosowania jakiegokolwiek terapii ITP (w tym leczenia ratunkowego),
- niepowodzenie terapii – spadek liczby płytek krwi przy stosowaniu terapii o najwyższej możliwej dawce lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL),
- konieczność przeprowadzenia SPL – odsetek pacjentów, u których doszło do niepowodzenia terapii i konieczny był zabieg SPL,
- krwawienia – oceniane zwykle na podstawie skali CTCAE opracowanej przez *National Cancer Institute*, która odnosi się do nasilenia zdarzenia w skali od 1 (łagodne) do 5 (śmiertelne) [14, 73, 74].

Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana przez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. **Kluczowym celem terapii pacjentów z ITP jest osiągnięcie odpowiedzi na leczenie, a więc bezpiecznej hemostatycznie liczby płytek krwi, zapewniającej ochronę przed niebezpiecznymi krwawieniami.** Wskaźnik ten jest często wykorzystywany jako zastępczy parametr ciężkości choroby i określa potrzebę zastosowania leczenia. Pomiedzy liczbą płytek krwi a nasileniem powikłań krwotocznych wykazano korelację. Liczba płytek krwi informuje o możliwości wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu krwawień, a więc wpływa pośrednio na codzienne funkcjonowanie oraz jakość życia chorych z ITP [15, 75, 76].

Zgodnie z EMA, liczba płytek krwi jest uważana za istotny zastępczy punkt końcowy w ocenie ITP, ponieważ mierzy aktywność terapeutyczną oraz jest wiarygodnym wskaźnikiem predykcyjnym korzyści klinicznych. W badaniach klinicznych dotyczących ITP odpowiedź na leczenie stanowi właściwy zastępczy pierwszorzędowy punkt końcowy, ponieważ jest parametrem obiektywnym oraz łatwym do porównania, a ponadto w odpowiedni sposób opisuje istotne klinicznie dowody skuteczności ocenianych terapii. Jak podkreśla EMA, w zależności od projektu danego badania klinicznego oraz rodzaju ocenianego leku bardziej właściwym niż liczba płytek krwi parametrem oceniającym skuteczność terapii, może być zastosowanie złożonego punktu końcowego lub równorzędnych punktów końcowych. Według



EMA w przewlekłej ITP, poza odpowiedzią na leczenie (definiowaną w oparciu o liczbę płytek krwi) istotnymi punktami końcowymi są także: częstość występowania krwawień, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zmniejszenie zastosowania terapii towarzyszących, częstość stosowania leczenia ratunkowego oraz bezpieczeństwo terapii [77]. Podobnie jak EMA, także FDA uznaje liczbę płytek krwi za tradycyjny zastępczy punkt końcowy w populacji dorosłych pacjentów z małopłytkowością spowodowaną ITP [78].

Warto podkreślić, że dotychczasowe decyzje refundacyjne dotyczące TPO-RA w Polsce były podejmowane w oparciu o wyżej wymieniany zastępczy punkt końcowy i akceptowane przez AOTMiT. W Analizie Weryfikacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Nplate (2019 rok) AOTMiT zaznacza, że „W badaniach [włączonych do przeglądu wnioskodawcy] główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępcze punkty końcowe (surogaty), takie jak odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi, natomiast nie przeprowadzono oceny dla istotnych klinicznie punktów końcowych (OS/PFS). Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.” [32].

Ocena bezpieczeństwa terapii ITP obejmuje częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz liczbę zgonów. W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowaną terapią,
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku powodujące zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, upośledzenie czynności, inwalidztwo lub powstanie wady lub choroby wrodzonej [14, 73, 74, 79].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które umożliwiają stosowanie ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych oraz klasyfikację danego zdarzenia do odpowiedniej grupy w skali 1–5 w zależności od stopnia jego nasilenia [73].

Klinicznie istotnym punktem końcowym wykorzystywanym do oceny terapii ITP jest ocena jakości życia pacjentów. W celu określenia wpływu ITP na jakość życia chorych najczęściej stosowane są kwestionariusze ITP-PAQ (ang. *Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*) czy opracowany przez EuroQoL kwestionariusz EQ-5D (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Kwestionariusze wykorzystywane w ocenie jakości życia terapii ITP [14, 74, 80]**

Kwestionariusz	Opis	Interpretacja wyniku
<b>ITP-PAQ</b>	Kwestionariusz składający się z 44 pytań w 10 kategoriach: objawy, zmęczenie, zdrowie fizyczne (niepokój), zdrowie fizyczne (aktywność), zdrowie emocjonalne (psychologiczne), zdrowie emocjonalne (strach), ogólna jakość życia, aktywność społeczna, praca, zdolność reprodukcyjna kobiet.	Kwestionariusz obejmujący 10 kategorii, składających się na ogólny wskaźnik jakości życia. Maksymalny wynik to 100 pkt., a poprawę jakości życia oznacza wynik rosnący.
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz składający się z dwóch części. Pierwsza część (EQ INDEX) ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Druga część (EQ VAS) zawiera wizualną skalę analogową (VAS, ang. <i>visual analogue scale</i> ), za pomocą której pacjent ocenia swój obecny stan zdrowia.	Kwestionariusz obejmujący 5 kategorii, gdzie na każde pytanie pacjent może udzielić jednej z możliwych odpowiedzi: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, niemożność wykonywania danych czynności. Ponadto pacjent ocenia stan zdrowia w skali VAS od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

#### Leczenie ITP

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia dorosłych pacjentów z ITP zidentyfikowano i włączono do analizy 5 dokumentów zawierających zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ITP u dorosłych pacjentów

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)</b>	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ITP	2010	[59]
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Zalecenia dotyczące stosowania romiplostymu w ITP	2011 (2018)	[81]
	Zalecenia dotyczące stosowania eltrombopagu w ITP	2013 (2018)	[82]
<b>Provan 2019 (międzynarodowy panel ekspertów)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ITP	2019	[37]
<b>American Society of Hematology (ASH)</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ITP	2019	[44]

Terapię ITP należy rozpocząć u pacjentów z liczbą płytek krwi  $<20\text{--}30$  tys./ $\text{mm}^3$ , natomiast u chorych, u których liczba płytek krwi wynosi  $\geq 30$  tys./ $\text{mm}^3$  przy braku objawów lub z łagodnymi objawami, a także u chorych z liczbą płytek krwi  $20\text{--}30$  tys./ $\text{mm}^3$  bez czynników ryzyka zalecaną strategią jest obserwacja [37, 44, 59].

Terapią pierwszego wyboru, stosowaną w I linii leczenia ITP są GKS (prednizon, deksametazon). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi (Provan 2019 oraz ASH 2019) zaleca się krótkotrwałe stosowanie GKS przez okres 6–8 tyg., a w przypadku nie uzyskania odpowiedzi, przejście do kolejnej linii leczenia. Długotrwała terapia GKS nie jest zalecana przez wytyczne z uwagi na fakt, że wiąże się z ryzykiem występowania licznych działań niepożądanych. Ponadto długotrwałe stosowanie GKS w konsekwencji może prowadzić do steroidozależności, czyli stanu, w którym u pacjentów pozytywnie reagujących na GKS w okresie redukcji dawek leku lub krótko po jego odstawieniu wymagany jest szybki powrót do leczenia w celu utrzymania stanu bez objawów choroby. Długotrwałe stosowanie GKS nawet, jeśli wiąże się z uzyskiwaniem efektu terapeutycznego, jest zatem zgodnie z wytycznymi postępowaniem nieprawidłowym, obciążającym pacjenta dodatkowym ryzykiem [37, 44, 59].

W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji GKS należy rozważyć terapię dożylnymi immunoglobulinami – IVIG lub IV anty-D. Preparaty IVIG powinny być podawane przez okres 1–2 dni lub w mniejszych dawkach przez okres 5 dni [37, 44, 59].

Do kolejnych linii leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których poprzednia terapia nie spowodowała wzrostu liczby płytek krwi zapewniającego hemostazę. Postępowanie terapeutyczne w kolejnych liniach leczenia należy indywidualnie dostosować do pacjenta. Wybór terapii powinien być zależny od czasu trwania ITP, preferencji pacjenta, częstości epizodów krwawień oraz chorób współistniejących. W kolejnych liniach leczenia stosowane są terapie farmakologiczne lub inwazyjne [37, 44, 59].

W ramach terapii farmakologicznych, ze względu na udokumentowaną skuteczność kliniczną w kontrolowanych badaniach klinicznych, zarówno u pacjentów po przebytej SPL, jak i u chorych z zachowaną śledzioną (niezależnie od przyczyny nie przeprowadzenia SPL), preferowaną formą leczenia są TPO-RA, czyli ROM lub ELT. Oprócz nich, u pacjentów chcących uniknąć długotrwałej terapii lub terapii inwazyjnej, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania leków immunosupresyjnych, głównie rytuksymabu [37, 44, 59, 81, 82].

Pozostałe leki, takie jak azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu czy alkaloidy vinca są zalecane przez wytyczne jako rodzaje terapii stosowane w przypadku braku skuteczności innych form leczenia lub jako rzadziej stosowane terapie z uwagi na ich ograniczoną skuteczność lub zwiększoną toksyczość. O ich niższym znaczeniu w terapii pacjentów z ITP świadczy fakt, wymieniania przez wytyczne tych terapii w kolejności alfabetycznej. Wytyczne praktyki klinicznej jako ostatnią linię leczenia u pacjentów opornych na wcześniejsze terapie wymieniają wielolekową chemioterapię, campath-1H lub alemtuzumab, jednak podkreślają dużą toksyczość oraz niepotwierdzoną w badaniach klinicznych skuteczność tych terapii w leczeniu ITP [37, 44, 59].

Do inwazyjnych metod terapii ITP należy zabieg usunięcia śledziony (SPL). Wytyczne ASH 2019 oraz Provan 2019 wskazują, że zabieg SPL jest możliwy do przeprowadzenia w przypadku przewlekłej ITP, czyli trwającej >12 mies. od rozpoznania. Na wcześniejszych etapach ITP ze względu na możliwe spontaniczne remisje – zabieg SPL nie powinien być przeprowadzany. W związku z tym zaleca się jego odroczenie o co najmniej 1 rok od momentu zdiagnozowania choroby [37, 44, 59].

W nagłych stanach u chorych z ITP w ramach leczenia ratunkowego zalecanymi formami terapii są dożylnie GKS w wysokich dawkach stosowane krótkotrwale (głównie metyloprednizon) w terapii skojarzonej z IVIG, przetoczenie płytek krwi w terapii skojarzonej z IVIG, a także: immunoglobuliny anty-D, alkaloidy vinca (winkrystyna w monoterapii lub terapii skojarzonej), leki antyfibrinolityczne w skojarzeniu z terapią I linii lub koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa [37, 44, 59].

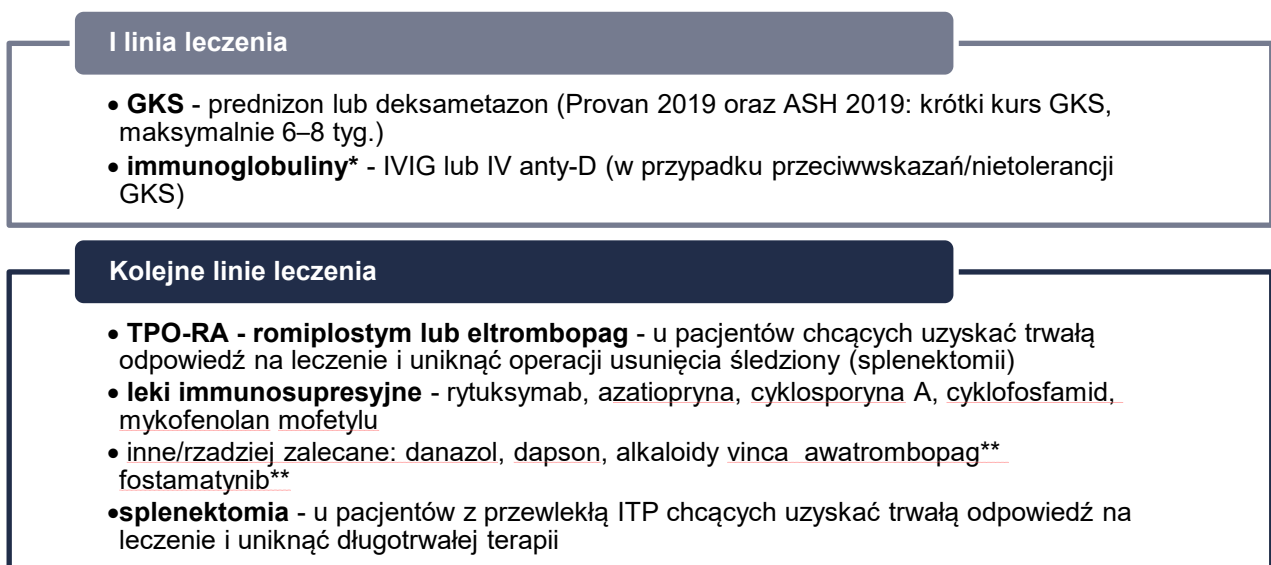
W wytycznych ASH 2019 zalecenia przedstawiono w zależności od długości trwania ITP:

- u pacjentów z wczesną ITP (<3 mies. od rozpoznania) zalecany jest krótki kurs GKS (≤6 tyg.), a następnie przejście na terapie zalecane w kolejnej linii leczenia;

- u pacjentów z przetrwałą ITP (3–12 mies. od rozpoznania) po maksymalnie 6 tyg. terapii GKS, chcących uzyskać trwałą odpowiedź na leczenie zaleca się zastosowanie TPO-RA, z kolei u chorych chcących uniknąć długotrwałej terapii zalecany jest rytuksymab;
- u pacjentów z przewlekłą ITP (>12 mies. od rozpoznania) po maksymalnie 6 tyg. terapii GKS, chcących uzyskać trwałą odpowiedź na leczenie zaleca się zastosowanie TPO-RA lub SPL, u chorych chcących uniknąć długotrwałej terapii zalecany jest rytuksymab lub SPL, z kolei u chorych chcących uniknąć leczenia chirurgicznego zalecana jest terapia TPO-RA lub rytuksymabem – przy czym podkreślony został fakt, iż wyboru terapii powinien dokonywać lekarz w ścisłej współpracy z pacjentem [44].

**Rysunek 9.**

**Schemat leczenia dorosłych pacjentów z ITP wskazany w odnalezionych wytycznych [37, 44, 59, 81, 82]**



ASH – amerykańskie towarzystwo hematologiczne (ang. *American Society of Hematology*); PTHiT - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

\* Zalecane wyłącznie przez wytyczne Provan 2019 oraz PTHiT 2010, terapia nie stosowana przewlekłe.

\*\* Zalecane wyłącznie przez wytyczne Provan 2019.

## Leczenie ITP w czasie pandemii COVID-19

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia dorosłych pacjentów z ITP w czasie trwania pandemii COVID-19 zidentyfikowano i włączono do analizy 4 dokumenty zawierające zalecenia postępowania terapeutycznego oraz zalecenia dotyczące szczepień przeciwko SARS-Cov-2 (Tabela 12).

**Tabela 12.**

**Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ITP w czasie pandemii COVID-19**

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Zespół klinicystów (UK ITP forum), Wielka Brytania*	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ITP w czasie pandemii COVID 19	2020 (2021)	[83, 84]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Zespół klinicystów (HPF, GIMEMA, SISET, Ematologia in Progress, AIPIT), Włochy*	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ITP w czasie pandemii COVID 19	2021	[85]
Instytut Hematologii i Transfuzjologii (HiT)	Wytyczne dotyczące szczepień pacjentów hematologicznych	2021	[86]
Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Konsultant Krajowy	Stanowisko dotyczące szczepień przeciw SARS-CoV-2 u chorych hematologicznych oraz chorych po transplantacjach komórek krwiotwórczych	2021	[87]

\* W dokumentach podkreślono, że są to rekomendacje o ograniczonych dowodach naukowych i wynikającym z tego niskim poziomie zaleceń, jednak z uwagi na trwający okres pandemii COVID-19 są to najlepsze odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ITP.

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi:

- u pacjentów z nowo zdiagnozowaną lub nawracającą ITP (pierwsza linia leczenia) z negatywnym wynikiem testu na obecność zakażenia COVID-19 zalecane jest stosowanie TPO-RA, natomiast nie rekomenduje się stosowania GKS, z uwagi na zwiększone ryzyko infekcji COVID-19 podczas ich stosowania,
- u pacjentów z nowo zdiagnozowaną lub nawracającą ITP (pierwsza linia leczenia) z pozytywnym wynikiem testu na obecność zakażenia COVID-19 odradza się rozpoczęcia stosowania TPO-RA, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych; u takich pacjentów preferowaną opcją leczenia są IVIG, natomiast w przypadku konieczności podania pacjentowi dodatkowego tlenu lub wentylacji zaleca się stosowanie GKS (dawkę i czas trwania leczenia GKS należy ograniczyć do minimum),
- jako terapie ratunkowe zaleca się stosowanie IVIG, kwasu traneksamowego lub przetoczenie płytek krwi,
- pacjenci leczeni przewlekłe powinni być nadal otrzymywać tę samą terapię co wcześniej, jednakże należy zachować szczególną ostrożność i utrzymywać regularny kontakt z lekarzem, głównie z uwagi na zwiększone ryzyko zakrzepicy,
- pacjenci z ITP niewymagający leczenia przez okres ostatnich 12 mies. lub będący w trakcie terapii lekami nieimmunosupresyjnymi, np. TPO-RA nie są uznawani za pacjentów o zwiększonym ryzyku zakażenia COVID-19,
- u pacjentów po SPL wskazana jest rygorystyczna profilaktyka antybiotykowa oraz szczepienie przeciw SARS-CoV-2 [83–85].

Zarówno polskie, jak i europejskie wytyczne u pacjentów z ITP zalecają szczepienia przeciw SARS-CoV-2. Odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona u pacjentów stosujących terapie immunosupresyjne, jednak szczepienia zalecane są dla wszystkich pacjentów z ITP niezależnie od linii i rodzaju leczenia. Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Konsultanta Krajowego dotyczącym szczepień przeciw SARS-CoV-2, u chorych z małopłytkowością szczepienie może być bezpiecznie podane przy liczbie płytek krwi  $>30 \text{ tys.}/\text{mm}^3$  [84–87].

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce u dorosłych pacjentów z ITP ze środków publicznych finansowana jest terapia:

- TPO-RA: romiplostymem oraz eltrombopagiem w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, obejmującego jedynie pacjentów po przebytych zabiegu usunięcia śledziony,
- lekami ujętymi w katalogu otwartym obwieszczenia refundacyjnego (załącznik A do obwieszczenia), w tym:
  - we wskazaniu zgodnym z ChPL: GKS (deksametazon, prednizon, metyloprednizon, triamcynolon) i azatiopryna,
  - we wskazaniu pozarejestracyjnym (nieujęty w ChPL): danazol, cyklosporyna, cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu,
- winkrystyną ujętą w katalogu chemioterapii obwieszczenia refundacyjnego (we wskazaniu ICD-10 D69.3 (załącznik C do obwieszczenia),
- rytuksymabem – poza wskazaniem rejestracyjnym, w oparciu o pozytywną opinię AOTMiT odnośnie do jego finansowania we wskazaniu ITP w ramach RDTL z 2018 roku,
- dapsonem – poza wskazaniem rejestracyjnym, prawdopodobnie w ramach importu docelowego (nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski),
- SPL oraz przetoczenie immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego (Tabela 13) [71, 88–92].

**Tabela 13.**  
Terapie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ITP i ich status rejestracyjny oraz refundacyjny [71, 88–92]

Terapia	Rejestracja w ITP	Refundacja w Polsce
<b>GKS</b>	TAK	TAK (w ramach wykazu otwartego)
<b>IVIG</b>	TAK	TAK (w ramach leczenia szpitalnego)
<b>IV anty-D</b>	NIE	NIE
<b>Romiplostym</b>	TAK	TAK (w ramach programu lekowego)/NIE wśród pacjentów, którzy nie przebyli splenektomii*
<b>Eltrombopag</b>	TAK	TAK (w ramach programu lekowego)/NIE wśród pacjentów, którzy nie przebyli splenektomii*
<b>Rytuksymab</b>	NIE	TAK (pozytywna opinia AOTMiT do finansowania w ramach RDTL)
<b>Azatiopryna</b>	TAK	TAK (w ramach wykazu otwartego)
<b>Cyklosporyna</b>	NIE	TAK (w ramach wykazu otwartego, we wskazaniu pozarejestracyjnym)
<b>Cyklofosfamid</b>	NIE	TAK (w ramach wykazu otwartego, we wskazaniu pozarejestracyjnym)
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	NIE	TAK (w ramach wykazu otwartego, we wskazaniu pozarejestracyjnym)

Terapia	Rejestracja w ITP	Refundacja w Polsce
Danazol	NIE	TAK (w ramach wykazu otwartego, we wskazaniu pozarejestryjnym)
Dapson	NIE	TAK? (w ramach importu docelowego)
Alkaloidy vinca	TAK	TAK (winkrystyna, w ramach katalogu chemioterapii)
Awatrombopag	TAK	NIE
Fostamatynib	TAK	NIE
SPL	x	TAK (w ramach leczenia szpitalnego)

\* Refundacja wyłącznie dla pacjentów po przeprowadzonym zabiegu SPL, zatem dla pacjentów spoza populacji docelowej niniejszej analizy.

### Program lekowy B.97: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Program lekowy B.97: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” obejmuje leczenie ROM lub ELT dorosłych pacjentów z ITP z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) oraz nieskutecznością SPL objawiającą się liczbą płytek krwi <30 tys./mm<sup>3</sup> i objawami skazy krwotocznej [88].

#### Leki refundowane w Polsce w ramach wykazu otwartego (załącznik A do obwieszczenia)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku, w ramach wykazu leków aktualnie refundowanych w Polsce ujętych w katalogu otwartym we wskazaniu zgodnym z ChPL w Polsce finansowane są leki wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej:

- GKS (deksametazon, prednizon, metyloprednizon, triamcynolon),
- azatiopryna (Tabela 14) [88].

Ponadto do leków finansowanych w Polsce poza wskazaniami rejestracyjnymi (nieujętych w ChPL) należą: cyklosporyna, cyklofosfamid oraz danazol (Tabela 14) [88].

Poza wskazaniami rejestracyjnymi u pacjentów z ITP finansowany jest także mykofenolan mofetylu. Lek ten może być finansowany w ramach wykazu otwartego we wskazaniu pozarejestryjnym: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności. Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających, że wskazanie to obejmuje ITP, jednak zgodnie z opracowaniem AOTMiT dla mykofenolanu mofetylu w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, u pacjentów, u których stwierdza się niedobory odporności obserwuje się zwiększoną częstość chorób autoimmunizacyjnych takich jak m. in. małopłytkowość immunologiczna. Można zatem zakładać, że mykofenolan mofetylu można stosować w ITP, jako jednej z chorób autoimmunizacyjnych przebiegających u pacjentów z niedoborami



odporności. Ponadto lek ten może być przepisywany pacjentom z ITP w pełnej odpłatności (przy pełnej odpłatności koszt dla pacjenta średniej dobowej dawki mykofenolanu mofetylu wynosi około 6–7 zł) [93].

Tabela 14.

Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu ITP [88, 89]

Substancja czynna	Produkty lecznicze	Wskazania zgodne z ChPL	Wskazania pozarejestrycyjne	Kat. dost.	OD
<b>GKS</b>					
<b>Deksametazon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demezón,</li> <li>• Dexamethasone Krka,</li> <li>• Dexamethasone KRKA,</li> <li>• Pabi-Dexamethason</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych,</li> <li>• sytuacje kliniczne wymagające zastosowania gl kokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej,</li> <li>• choroby reagujące na leczenie gl kokortykosteroidami</li> </ul>	ND	Rp	R
<b>Prednizon / Prednizolon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encorton,</li> <li>• Encortolon</li> <li>• Predasol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych,</li> <li>• ostra plamica małopłytkowa</li> </ul>	ND	Rp	R
<b>Metyloprednizon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medrol,</li> <li>• Metypred,</li> <li>• Solu-Medrol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• samoistna plamica małopłytkowa u dorosłych,</li> <li>• idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych (wyłącznie podawanie dożylnie; przeciwwskazane jest podawanie domięśniowe)</li> </ul>	ND	Rp	R
<b>Triamcynolon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polcortolon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopatyczna plamica małopłytkowa dorosłych</li> </ul>	ND	Rp	30%
<b>Pozostałe leki</b>					
<b>Azatiopryna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprine VIS,</li> <li>• Imuran</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła oporna plamica małopłytkowa (ITP),</li> <li>• przewlekła samoistna plamica małopłytkowa (ITP) oporna na leczenie</li> </ul>	ND	Rp	R
<b>Cyklosporyna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cycloid,</li> <li>• Equoral,</li> <li>• Sandimmun Neoral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wskazania w ITP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małopłytkowość oporna na leczenie</li> </ul>	Rp	R
<b>Cyklofosfamid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoxan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wskazania w ITP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami</li> </ul>	Rp	R
<b>Danazol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Danazolium Polfarmex</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wskazania w ITP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie</li> </ul>	Rp	R
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CellCept,</li> <li>• Mycofit,</li> <li>• Mycophenolate mofetil Sandoz,</li> <li>• Myfenax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wskazania w ITP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności*</li> </ul>	Rpz <sup>2</sup> /Rp	R

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza, Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania;

\* Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających, że wskazanie pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności obejmuje ITP, jednak zgodnie z opracowaniem AOTMiT dla mykofenolanu mofetylu w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, u pacjentów, u których stwierdza się niedobory odporności obserwuje się zwiększoną częstość chorób autoimmunizacyjnych takich jak m. in. małopłytkowość immunologiczna [93].

a) Dotyczy produktów leczniczych CellCept oraz Myfenax.

## Leki refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku, w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ITP (ICD-10 D69.3) w Polsce finansowana jest winkrystyna (Tabela 15) [88].

Tabela 15.

Leki ujęte w wykazie katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu ITP (ICD-10: D69.3) [88, 89]

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ITP	Kat. dost.	OD
<b>Winkrystyna</b>	Vincristine Teva <sup>a</sup> (roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml)	Rp	B

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

a) Zgodnie z ChPL: „Pacjenci z ITP odporną na SPL i krótkoterminowe leczenie adrenokortykosteroidami mogą wykazywać odpowiedź na winkrystynę, jednakże ten produkt leczniczy nie jest zalecany jako terapia podstawowa w tej chorobie” [94].

## Pozostałe terapie finansowane w Polsce we wskazaniu ITP

Brak jest jednoznacznych danych dotyczących finansowania rytuksymabu w Polsce, jednak informacje przedstawione w rekomendacjach AOTMiT dla romiplostymu oraz eltrombopagu o stosowaniu takiej terapii wskazują, że rytuksymab, pomimo tego, że nie znajdował się w koszyku świadczeń gwarantowanych we wskazaniu ITP, był finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Dodatkowo w 2018 roku AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania rytuksymabu we wskazaniu ITP w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), „po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych” [71]. Jednakże rytuksymab nie posiada rejestracji we wskazaniu ITP.

Innym lekiem stosowanym w terapii ITP jest dapson, który nie jest aktualnie dopuszczony do obrotu w Polsce. Lek ten, jeśli jest niezbędny do ratowania życia lub zdrowia pacjenta, można nabyć na drodze procedury importu docelowego. W celu sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego wymagane jest przedstawienie do Ministerstwa Zdrowia zapotrzebowania na lek wystawionego przez lekarza i potwierdzonego przez konsultanta wojewódzkiego lub krajowego z danej dziedziny medycyny wraz ze sporządzoną przez lekarza informacją dotyczącą choroby pacjenta [92, 95].

Ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego finansowany jest zabieg usunięcia śledziony (SPL). W systemie JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) zabieg ten przypisany jest do kodu G42. Wartość punktowa wraz z hospitalizacją wynosi 6200 pkt., natomiast wartość punktowa wraz z hospitalizacją planowaną 5704 pkt. Liczba dni pobytu finansowana grupą to 26 dni [90, 91].

W ramach leczenia szpitalnego w Polsce ze środków publicznych finansuje się także przetaczanie immunoglobulin. Wartość punktowa świadczenia wynosi 215,40 pkt. Leczenie z użyciem immunoglobulin dożylnych jest trudno dostępne z uwagi na ograniczoną dostępność czynników krwi, a także mocno obciążające budżet państwa ze względu na wzrastającą cenę terapii. Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 września 2021 roku w sprawie wykazu produktów

leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na dzień 10 września 2021 roku immunoglobuliny dożylnie znajdują się na liście leków zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [57, 58, 90, 91, 96].

## 4.2. Rekomendacje agencji HTA

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania najczęściej zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych z grupy TPO-RA u dorosłych pacjentów z ITP – romiplostymu oraz eltrombopagu. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, IQWiG, CADTH, PBAC oraz HAS). Nie odnaleziono rekomendacji HTA dla innych klasycznych leków stosowanych w ITP. Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono w tabeli na końcu rozdziału (Tabela 16).

Podkreślić należy, że większość z odnalezionych rekomendacji finansowych agencji HTA zostało wydanych przed poszerzeniem zakresu wskazań dla TPO-RA o pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, dlatego też dokumenty odnoszą się do pacjentów z przewlekłą ITP, u których przeprowadzono zabieg SPL, z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL – zgodnie z brzmieniem pierwszego wskazania rejestracyjnego dla ROM (z dnia 6 lutego 2009 roku): „Nplate wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Nplate można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, i u których operacja ta jest przeciwwskazana.”. Ponadto wszystkie odnalezione rekomendacje HTA odnoszą się do terapii przewlekłej ITP, ponieważ zostały wydane przed rejestracją ROM w leczeniu wczesnej oraz przetrwałej ITP (co miało miejsce 25 stycznia 2021 roku) [97]. Analogiczna sytuacja ma miejsce dla eltrombopagu.

### Romiplostym

- AOTMiT:
  - W 2014 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ROM (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których przeprowadzono SPL i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.
  - W 2017 roku wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania ROM ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD-10: D69.3) u pacjentów po SPL lub u których jest ona niemożliwa do przeprowadzenia.

- W 2019 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ROM (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg oraz proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 125 µg) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji pacjentów po SPL z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” [98–100].
- NICE w 2011 roku (aktualizacja w 2018 roku) wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ROM w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy są oporni na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub gdy występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej [81].
- SMC w 2009 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ROM w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) oraz jako II linia leczenia u dorosłych pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL. Rekomendacja jest ograniczona do pacjentów z ciężką postacią objawowej ITP lub z wysokim ryzykiem krwawień [101].
- PBAC w 2010 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ROM w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy przebyli SPL i wykazują nieprawidłową odpowiedź na SPL lub wymagają dodatkowych interwencji w celu utrzymania odpowiedzi po SPL lub u pacjentów, którzy nie przebyli SPL i zabieg jest u nich niewskazany z powodów medycznych oraz wykazują oporność na inne terapie (kortykosteroidy oraz immunoglobuliny) [102].
- HAS w 2009, 2015 oraz 2017 roku wydała pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania ROM w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), a także w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu standardowej terapii, którzy nie przebyli SPL i nie mają do niej przeciwwskazań [103–105].
- CADTH w 2010 roku wydała negatywną rekomendację odnośnie do finansowania ROM w leczeniu ITP. Stanowisko uzasadniono brakiem efektywności kosztowej oraz niepewnym profilem bezpieczeństwa leku [106].

## **Eltrombopag**

- AOTMiT:
  - W 2014 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ELT we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, u pacjentów u których przeprowadzono SPL.
  - W 2017 roku wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania ELT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna

- (ICD10: D69), u pacjentów po splenektomii lub u których jest ona niemożliwa do przeprowadzenia.
- W 2019 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ELT w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do przeprowadzenia splenektomii (ICD-10 D69.3)”<sup>2</sup> u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ITP, u których zanotowano niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów oraz z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia SPL [107–109].
  - NICE w 2013 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ELT w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy są oporni na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub gdy występuje ciężka postać przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej [82].
  - SMC w 2010 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ELT w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Stosowanie ELT należy rozważyć u dorosłych pacjentów, którzy ze względu na przeciwwskazania do zabiegu nie przebyli SPL. Rekomendacja jest ograniczona do pacjentów z ciężką postacią objawowej ITP lub z wysokim ryzykiem krwawień [110].
  - PBAC w 2011 roku wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ELT w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią przewlekłej ITP, którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) lub u pacjentów, którzy nie przebyli SPL i zabieg jest u nich niewskazany z powodów medycznych oraz wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) [111].
  - HAS w 2010, 2015 oraz 2017 roku wydała pozytywne rekomendację odnośnie do finansowania ELT w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, którzy przebyli SPL i wykazują oporność na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), a także w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu standardowej terapii, u pacjentów którzy nie przebyli SPL i nie mają do niej przeciwwskazań [103, 112, 113].
  - CADTH w 2011 roku wydała negatywną rekomendację odnośnie do finansowania ELT w leczeniu przewlekłej ITP. Stanowisko uzasadniono brakiem udowodnionej skuteczności oraz efektywności kosztowej [114].

---

<sup>2</sup> Pisownia oryginalna.

Tabela 16.

**Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania najczęściej zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych z grupy TPO-RA w terapii dorosłych pacjentów z ITP**

Substancja czynna	AOTMIT	NICE	SMC	IQWiG	CADTH	PBAC	HAS
<b>Romiplostym</b>	PR [98–100]*	PR <sup>W</sup> [81]	PR [101]	BR	NR [106]	PR [102]	PR [103–105]**
<b>Eltrombopag</b>	PR <sup>W</sup> [107, 108], PR [109]	PR <sup>W</sup> [82]	PR [110]	BR	NR [114]	PR [111]	PR [103, 112, 113]**

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy;

\* Pozytywna rekomendacja wyłącznie dla pacjentów po SPL (leczenie pacjentów, u których SPL jest niemożliwa do przeprowadzenia opiniowane pozytywnie wyłącznie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej).

\*\* HAS jako jedyna wydała pozytywną rekomendację dla pacjentów, którzy nie przebyli SPL i nie mają do niej przeciwwskazań (pozostałe agencje rekomendują leczenie u pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL lub ograniczają się do pacjentów opornych na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe lub z ciężką postacią przewlekłej ITP z wysokim ryzykiem krwawień wymagających częstego stosowania terapii ratunkowej).

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w terapii ITP w Polsce są ograniczone. W celu uzyskania jak najbardziej aktualnych informacji dotyczących praktyki klinicznej wśród chorych z ITP podjęto próbę uzyskania danych od Narodowego Funduszu Zdrowie (NFZ), co jednak zakończyło się odmową. W poniższych rozdziałach przedstawiono zatem praktykę kliniczną w Polsce na podstawie jedynych dostępnych źródeł, m.in. na podstawie badania ankietowego PLATE przeprowadzonego w Polsce w latach 2007–2008, wykorzystywanego także we wszystkich wcześniejszych ocenach AOTMiT dla leków z grupy TPO-RA stosowanych w leczeniu ITP.

### 5.1. Program lekowy

**Program lekowy B.97: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” – dotyczy jedynie pacjentów po splenektomii**

Finansowanie leczenia romiplostymem w ramach programu lekowego B.97 rozpoczęto w 2020 roku i według danych NFZ terapię romiplostymem w ramach omawianego programu lekowego otrzymało w 2020 roku 7 pacjentów, natomiast w pierwszym półroczu 2021 roku 14 chorych. Z kolei terapię eltrombopagiem według danych NFZ w 2020 roku otrzymało 118 chorych, natomiast w pierwszym półroczu 2021 roku 103 chorych (Tabela 17). Wraz z objęciem romiplostymu refundacją, w programie B.97 umożliwiono zamianę jednego z leków z grupy TPO-RA na drugi (tzw. „switch”) w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na pierwszy z zastosowanych preparatów. Powoduje to, że większość z pacjentów, którzy otrzymali ROM w 2020 roku oraz otrzymują go obecnie są to pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na terapię z zastosowaniem ELT [62–64, 115].

**Tabela 17.**  
Liczba pacjentów leczonych w poszczególnych latach w ramach programu lekowego B.97: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” [62–64, 115]

Substancja czynna	2018 rok	2019 rok	2020 rok	I półrocze 2021 roku
Romiplostym	Brak refundacji w 2018 roku	Brak refundacji w 2019 roku	7	14
Eltrombopag	62	116	118	103

### 5.2. Inne źródła danych

#### Badanie ankietowe PLATE

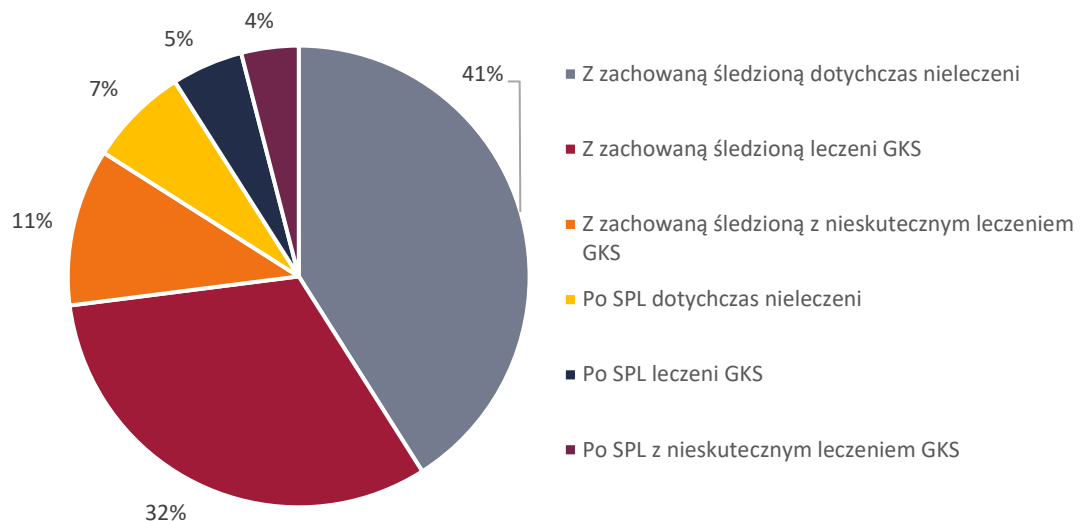
Badanie ankietowe PLATE to retrospektywne badanie przeprowadzone w Polsce w latach 2007–2008, oceniające zachorowalność, stopień zaawansowania oraz sposoby leczenia ITP. Do badania włączono

3228 pacjentów z ITP z 42 ośrodków. Na podstawie wyników badania PLATE ustalono, że spośród wszystkich chorych biorących udział w badaniu 11% pacjentów miało zachowaną śledzionę oraz było po niepowodzeniu terapii GKS (Tabela 18). Do najczęściej stosowanych terapii w II linii leczenia należały danazol, azatiopryna oraz IVIG (Tabela 19) [1]. W rocznym okresie obserwacji przeprowadzono 197 zabiegów SPL (6% spośród wszystkich pacjentów).

**Tabela 18.**  
Średni rozkład procentowy chorych na ITP w Polsce w badaniu PLATE w zależności od etapu leczenia [1]

Dotychczasowe leczenie	Odsetek pacjentów z zachowaną śledzioną	Odsetek pacjentów po SPL
Brak leczenia	41%	7%
GKS	32%	5%
Brak skuteczności GKS	11%	4%
<b>SUMA</b>		100%

**Wykres 1.**  
Średni rozkład procentowy chorych na ITP w Polsce w badaniu PLATE w zależności od etapu leczenia [1]



**Tabela 19.**  
Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia ITP w Polsce w badaniu PLATE – dane dla chorych będących po niepowodzeniu GKS [1]

Interwencja	Liczba pacjentów stosujących interwencję	Odsetek pacjentów stosujących interwencję wśród leczonych farmakologicznie inaczej niż GKS	
		N = 484 <sup>a</sup>	N = 851 <sup>b</sup>
Danazol	320	66%	38%
Azatiopryna	221	46%	26%
IVIG	174	36%	20%
Winkrystyna	94	19%	11%
Rytuksymab	27	6%	3%



Interwencja	Liczba pacjentów stosujących interwencję	Odsetek pacjentów stosujących interwencję wśród leczonych farmakologicznie inaczej niż GKS	
		N = 484 <sup>a</sup>	N = 851 <sup>b</sup>
IV anty-D	13*	3%	2%
Mykofenolan mofetylu	2	0%	<1%

Przedstawione wyniki dotyczą zarówno pacjentów z przebytą SPL (16%), jak i bez przebytej SPL (84%).

\* Wyłącznie w ramach badań klinicznych.

a) Ogólną liczbę pacjentów leczonych farmakologicznie inaczej niż GKS w II linii leczenia obliczono na podstawie odsetków podanych w powyższej tabeli (Tabela 18), gdzie 11% to pacjenci z zachowaną śledzioną po niepowodzeniu GKS, a 4% to pacjenci z brakiem śledziony po niepowodzeniu GKS, zatem 15% spośród 3228 pacjentów włączonych do badania PLATE daje liczbę 484 pacjentów.

b) Ogólną liczbę pacjentów leczonych farmakologicznie inaczej niż GKS w II linii leczenia obliczono sumując wszystkich pacjentów leczonych interwencjami (wymienionych w niniejszej tabeli).

### Aktualna praktyka kliniczna w innych krajach

Dane dotyczące praktyki klinicznej leczenia ITP w Europie są ograniczone.

W retrospektywnym badaniu Kubasch 2020 opisano praktykę leczenia ITP w Niemczech w podziale na linie leczenia. Do najczęściej stosowanych terapii w II oraz III linii leczenia należały GKS, TPO-RA oraz przetoczenie płytek krwi (Tabela 20) [116]. SPL została przeprowadzona u niewielkiego odsetka pacjentów (1–4%).

Tabela 20.

Schematy terapeutyczne stosowane w terapii ITP w Niemczech w badaniu Kubasch 2020 [116]

Interwencja	Odsetek pacjentów stosujących interwencję w danej linii leczenia		
	I linia, N = 1023	II linia, N ≤ 471	III linia, N ≤ 246
Brak leczenia	41%	14%	13%
GKS	45%	36%	28%
IVIG	7%	3%	4%
Transfuzje płytek krwi	3%	17%	11%
SPL	1%	2%	4%
TPO-RA	0%	19%	26%
Rytuksymab	0%	4%	7%
Chemioterapia	0%	2%	1%
Inne	0%	2%	6%

### 5.3. Leczenie ITP w warunkach polskich

W oparciu o opublikowane najnowsze opracowania polskich specjalistów w dziedzinie hematologii, zajmujących się terapią ITP, dotyczące postępowania terapeutycznego z pacjentami ITP określono ścieżkę leczenia pacjentów z ITP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Leczenie pacjentów z ITP w warunkach polskich rozpoczyna się od zastosowania GKS lub ewentualnie IVIG. Ze względu na ich skuteczność u większości chorych zostanie uzyskana odpowiedź na leczenie, a więc wzrośnie liczba płytek krwi. W obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej zaleca się skrócenie czasu leczenia GKS i/lub stosowanie mniejszych dawek, jednak w rzeczywistej praktyce klinicznej czas trwania leczenia GKS może przekraczać aktualne zalecenia. U wielu chorych występuje steroidozależność oznaczająca, że w momencie odstawienia GKS liczba płytek krwi gwałtownie spada i konieczny jest powrót do leczenia GKS w celu utrzymania stanu bez objawów choroby. Długotrwałe stosowanie GKS, zwłaszcza w wysokich dawkach, prowadzi natomiast do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych i poważnych powikłań. Z kolei odpowiedź na IVIG jest krótkotrwała i skutkuje nawrotem w ciągu 2–4. tyg. od wdrożenia leczenia. U pacjentów z często występującymi krwawieniami, leczenie z użyciem IVIG zamiast pełnić rolę doraźnej terapii w sytuacjach krytycznych, poprzez konieczność częstego powtarzania staje się terapią podstawową zabezpieczającą stan zdrowia chorego. Co więcej, koszty leczenia IVIG są bardzo wysokie (w ostatnim okresie w wyniku konieczności konkurowania polskiego rynku ze światowym rynkiem zbytu, dochodziło nawet do wzrostu cen oficjalnych na liście leków refundowanych), a dostępność do tych leków jest również ograniczona, o czym świadczy fakt, że IVIG znajdują się na liście leków zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [57, 90, 91, 96, 117].

U zdecydowanej większości dorosłych chorych nie osiąga się długotrwałego efektu terapeutycznego po zastosowaniu leczenia I linii, zatem konieczne staje się wdrożenie kolejnych linii terapii. U pacjentów z zachowaną śledzioną w Polsce nie ma dostępu do leków o udowodnionej skuteczności, jakimi są leki z grupy TPO-RA. Rytuksymab, teoretycznie dostępny w Polsce, jest możliwy do zastosowania w terapii ITP w ramach RDTL, zatem jego refundacja u konkretnego chorego z ITP zależy od opinii konsultanta wojewódzkiego lub krajowego w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na problem zdrowotny. Ponadto stosowanie rytuksymabu w terapii ITP jest jednak leczeniem *off-label*, w którym to lekarz bierze na siebie odpowiedzialność w przypadku wystąpienia ewentualnych zdarzeń niepożądanych. W konsekwencji pacjenci z ITP w kolejnych liniach leczenia w Polsce są poddawani terapii klasycznymi lekami o słabiej udokumentowanej skuteczności w terapii ITP lub wykonuje się u nich SPL. Dopiero w przypadku niepowodzenia SPL u pacjentów można zastosować finansowane w ramach programu lekowego B.97 leki z grupy TPO-RA o udowodnionej skuteczności, czyli ROM lub ELT, co jest sprzeczne z miejscem tych terapii w paradygmacie leczenia wynikającego z obowiązujących wytycznych [117, 118].

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja docelowa

- Dorosli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):
  - z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją/przeciwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz
  - z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego, obejmując pacjentów z wysoce niezaspokojoną potrzebą medyczną. Są to pacjenci najbardziej obciążeni, którzy nie odpowiedzieli zarówno na standardowo stosowaną w I linii leczenia terapię GKS (na którą zgodnie z dostępnymi danymi odpowiada około połowa pacjentów) [60], jak również na co najmniej jedną inną dodatkową linię leczenia, przez co dalej pozostają w sytuacji bardzo wysokiego zagrożenia krwawieniami z powodu zbyt małej liczby płytek krwi. Powoduje to, że konieczne jest u nich stosowanie doraźnego leczenia farmakologicznego z zastosowaniem IVIG lub przeprowadzenie zabiegu splenektomii, obarczonego wieloma powikłaniami i opisanymi wcześniej długofalowymi niekorzystnymi konsekwencjami.

Udostępnienie w ramach refundacji romiplostymu dla tej szczególnej grupy chorych pozwoli im uzyskać długotrwałą odpowiedź na leczenie, umożliwiając tym samym uniknięcie splenektomii – zabiegu o niemożliwej do przewidzenia skuteczności i wysokim ryzyku powikłań oraz da szansę na uzyskanie trwałej remisji ITP niewymagającej jakiegokolwiek leczenia. Ponadto z uwagi na szybkość działania romiplostymu, jego zastosowanie pozwoli na szybkie uzyskanie kontroli choroby, przy jednoczesnym zachowanym korzystnym profilu bezpieczeństwa, co nie jest możliwe w przypadku stosowania niektórych z klasycznych leków stosowanych tradycyjnie w leczeniu ITP.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do TPO-RA (romiplostymu, eltrombopagu) tj. pacjenci po niepowodzeniu terapii ITP będący po przebytych zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii) [88].

Powyższa definicja populacji docelowej jest zgodna z projektem programu lekowego złożonego wraz z wnioskiem o refundację romiplostymu w 2021 roku. W toku uzgodnień programu lekowego w 2022 roku przeprowadzono modyfikacje ww. zapisów odnośnie do wcześniejszego leczenia kortykosteroidami. Aktualnie brzmienie populacji objętej uzgodnionym programem lekowym obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):

- z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego

kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz

- o z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne).

Zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu w obszarze dotyczącym uprzedniego leczenia kortykosteroidami nie wpływają na wnioskowanie z niniejszej analizy HTA.

## 6.2. Interwencja

- Romiplostym (Nplate®) stosowany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, zgodnie z zapisami ChPL [12].

## 6.3. Komparatory

- Terapia standardowa ITP (SOC, ang. *standard of care*) obejmująca terapie refundowane i stosowane w populacji docelowej w Polsce.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Polska praktyka kliniczna zdeterminowana jest poprzez wytyczne praktyki klinicznej, dostępność oraz status refundacyjny poszczególnych leków.

Standardowym postępowaniem w leczeniu ITP w I linii jest podanie GKS, z zastrzeżeniem, że terapia nie powinna przekraczać 6-8 tygodni. W sytuacji, gdy leczenie GKS okazuje się nieskuteczne, możliwy do zastosowania jest szereg opcji terapeutycznych, w II oraz kolejnych liniach terapii ITP.

Wśród chorych, którzy nie przeszli zabiegu splenektomii, najczęściej zalecane są TPO-RA (romiplostym, eltrombopag, awatrombopag) – przedmiotem niniejszego opracowania jest romiplostym, stanowiąc wnioskowaną interwencję, natomiast pozostałe leki z tej grupy, tj. eltrombopag i awatrombopag nie są objęte w Polsce refundacją w docelowej populacji, nie stanowią zatem komparatora dla romiplostymu.

Ponadto, w części wytycznych praktyki klinicznej wymieniany jest fostamatynib, jednak nie jest on dostępny w Polsce i co oczywiste nie jest również refundowany, dlatego też nie jest on komparatorem dla ROM [119].

Komparatorem dla ROM w przedmiotowej analizie, będzie natomiast terapia standardowa (SOC, ang. *standard of care*) prowadzona klasycznymi lekami wskazywanymi również w wytycznych (przy zastrzeżeniu dużo niższej jakości dowodów). Są to leki, które ogólnie są dostępne dla polskich

pacjentów (różny mechanizm dostępności w zależności od konkretnej terapii) i są refundowane w Polsce. Należą do nich leki immunosupresyjne oraz innego rodzaju terapie farmakologiczne:

- leki immunosupresyjne
  - azatiopryna,
  - cyklosporyna,
  - cyklofosfamid,
  - mykofenolan mofetylu,
  - rytuksymab,
- inne terapie:
  - danazol,
  - winkrystyna,
  - dapson (Rozdz. 2.7).

Co istotne powyższe leki są obecnie stosowane powszechnie w II i kolejnych liniach leczenia, ponieważ pacjenci z ITP, którzy wymagają leczenia, po niepowodzeniu terapii GKS nie mogą zostać włączeni, tak jak wskazują wytyczne, do terapii TPO-RA (ze względu na ograniczenie ich refundacji jedynie do pacjentów po splenektomii). Mając na uwadze niepewność efektu, powikłania po splenektomii, świadomość konsekwencji jakie niesie ze sobą zabieg oraz pojawiające się w przebiegu ITP spontaniczne remisje choroby, w praktyce zabieg ten jest maksymalnie odraczany w czasie.

W populacji docelowej w Polsce objętej refundacją są również podawane dożylnie wysokie dawki GKS oraz immunoglobuliny, przy czym żadna z tych opcji nie stanowi postępowania standardowego, lecz pełni rolę leczenia doraźnego (ratunkowego), stąd nie zostały one ujęte jako element składowy komparatora (SOC), przedstawiony powyżej.

Wśród opcji terapii ITP wymienia się także leczenie radykalne – splenektomię, tj. nieodwracalny zabieg usunięcia śledziony, jednak ze względu na dość rzadkie stosowane i liczne opisane wcześniej ograniczenia, nie stanowi ono komparatora dla farmakoterapii ROM. Splenektomia to metoda leczenia związana z szeregiem przeciwwskazań, a także ryzykiem wystąpienia powikłań i trwałych ograniczeń dla pacjenta (szczegółowo opisanych w Rozdz. 2.7.2). Stąd SPL nie jest opcją pierwszego wyboru w ramach postępowania terapeutycznego w ITP, obecnie stanowiąc leczenie ostatniej szansy, rozważane, gdy dostępne leczenie farmakologiczne okazuje się nieskuteczne.

Warto również zwrócić uwagę, że pojawianie się kolejnych opcji farmakologicznych (i to pomimo braku refundacji TPO-RA w populacji docelowej) oraz coraz większa świadomość konsekwencji jakie niesie ze sobą splenektomia, przyczyniają się do systematycznego spadku liczby wykonanych zabiegów. W latach 2007-2019 liczba pacjentów poddawanych leczeniu radykalnemu uległa 4-krotnemu zmniejszeniu, do około 40–50 zabiegów rocznie, co w kontekście ogólnej liczby pacjentów z ITP stanowi niewielki odsetek, a zatem jest tym bardziej widoczne, że ten rodzaj terapii jest stosowany w ostateczności również w Polsce.

Co więcej, z powodu pojawiających się w przebiegu ITP spontanicznych remisji, ten zabieg nie powinien być przeprowadzany wśród chorych z ITP trwającą od kilku-kilkunastu miesięcy (nawet do 3 lat) [40].

#### 6.4. Punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (przejściowa oraz trwała),
- remisja choroby,
- krwawienia,
- niepowodzenie terapii,
- konieczność przeprowadzenia splenektomii,
- zgony,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

#### 6.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania nierandomizowane (nRCT) jedno- i wieloramienne,
- przedłużenia badań randomizowanych i nierandomizowanych (ang. *extension-phase*),
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Romiplostym

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne (kod ATC: B02BX04) [12].

#### Mechanizm działania

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Częsteczką 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 [12].

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 [12].

#### Postać farmaceutyczna

- Nplate 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - Każda fiolka zawiera 125 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,25 ml roztworu zawiera 125 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 125 mcg romiplostymu. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego;
- Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
  - Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą [12].

Romiplostym jest produkowany za pomocą technologii rekombinowanego DNA z komórek *Escherichia coli* (*E. coli*) [12].

## Wskazania do stosowania

Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) [12].

Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) [12].

## Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym [12].

### *Dawka początkowa*

Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem dokładnej masy ciała pacjenta na początku leczenia [12].

### *Obliczenie dawki*

Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu [12].

### *Dostosowanie dawki*

Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, kiedy pacjent osiągnie liczbę płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$  utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę na podstawie tabeli dostosowania dawki (Tabela 21) w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 mcg/kg mc. [12].

**Tabela 21.**  
Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi

Liczba płytek krwi (tys./mm <sup>3</sup> )	Działanie
<50	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.
>150 w ciągu 2 kolejnych tyg.	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.



Liczba płytek krwi (tys./mm <sup>3</sup> )	Działanie
<b>&gt;250</b>	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości <150 tys./mm <sup>3</sup> , wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc.

Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości  $50 \times 10^9/l$ . W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi przy których zmniejsza się dawkę ( $200 \times 10^9/l$ ) lub przerywa leczenie ( $400 \times 10^9/l$ ) według oceny lekarza. Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn [12].

#### *Przerwanie stosowania produktu leczniczego*

Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie przeprowadzono SPL, powinno to obejmować ocenę w kontekście SPL. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości [12].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Nplate [12].

#### Sposób podawania

Do podania podskórnego. Po rekonstytucji / rozpuszczeniu proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji produktu w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Jeśli obliczona indywidualna dawka jest mniejsza niż 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu z użyciem niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiołki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml [12].

#### **Przeciwwskazania**

Romiplostym (produkt leczniczy Nplate) jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E.coli* [12].

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi [12].

### Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek. W celu uzyskania informacji odnośnie obserwowanego zwiększenia ilości włókien retykulinowych w badaniach klinicznych z romiplostymem [12].

W razie zauważenia u pacjentów utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u pacjenta utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [12].

### Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach pacjentów romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki [12].

### Błędy medyczne

U pacjentów otrzymujących Nplate zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki. U dzieci i młodzieży w niektórych przypadkach dokładne dawkowanie produktu jest uzależnione od dodatkowego etapu w procedurze rozcieńczenia roztworu po rozpuszczeniu, co może zwiększać ryzyko błędów medycznych [12].

Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U pacjentów otrzymujących Nplate należy kontrolować liczbę płytek krwi [12].

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

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

komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia [12].

W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML). W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u pacjentów otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku [12].

Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych [12].

#### Utrata odpowiedzi na romiplostym

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym (powyżej) [12].

#### Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u pacjentów może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od statusu wykonania SPL, jednakże stany te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej SPL. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem [12].

### **Zdarzenia niepożądane**

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.

**Barczo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) [12]**

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

- a) Dodatkowe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.  
 b) Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.  
 c) Dodatkowe zdarzenia niepożądane odnotowane u dorosłych pacjentów z ITP utrzymującą się do 12 mies.  
 d) Patrz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

**Status rejestracyjny**

Romiplostym (produkt leczniczy Nplate, podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V.) otrzymał w dniu 4 lutego 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 grudnia 2013 roku [12].

**Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku, romiplostym (produkt leczniczy Nplate) jest refundowany w ramach programu lekowego:

- B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)”, oraz
- B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)” [88].

**Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce**

Tabela 23.

**Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [89]**

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

- a) Podmiot odpowiedzialny.  
 b) Wytwórca.

**7.2. Terapia standardowa**

Skład terapii standardowej określono w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, badanie polskiej praktyki klinicznej PLATE oraz status refundacyjny w Polsce.

Leki dla pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, u których leczenie GKS i przynajmniej jedną inną terapią okazało się nieskuteczne, wymieniane w wytycznych (Rozdz. 3), a także w badaniu PLATE (Rozdz. 5.2), refundowane w Polsce ze środków publicznych to:

- azatiopryna,
- mykofenolan mofetylu,
- rytuksymab,
- danazol,
- alkaloidy vinca (winkrystyna),
- cyklosporyna,
- cyklofosfamid,
- dapson.

Informacje o dostępnych preparatach oraz sposobie i poziomie finansowania poszczególnych metod leczenia zamieszczono poniżej (Tabela 24). Dawkowanie leków wchodzących w skład SOC określono na podstawie wytycznych praktyki klinicznej Provan 2019 (Tabela 25). Schematy dawkowania zaprezentowane w polskich zaleceniach są zgodne z wytycznymi Provan 2019 [37]. Z kolei informacje o kosztach leków wchodzących w skład SOC przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

**Tabela 24.**  
**Farmakoterapia ITP dostępna w Polsce – sposób i poziom ich finansowania**

Metoda leczenia	Dostępne preparaty	Sposób i poziom finansowania w ITP	
		Kat. dost.	OD
<b>Azatiopryna</b>	Azathioprine VIS, Imuran	Rp [89]	R [88]
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz, Myfenax	Rpz <sup>d</sup> /Rp [89]	R <sup>a</sup> [88]
<b>Rytuksymab</b>	Blitzima, MabThera, Riximyo	Rpz [89]	w ramach RDTL <sup>b</sup> [71]
<b>Danazol</b>	Danazolium Polfarmex	Rp [89]	R [88]
<b>Alkaloidy vinca (winkrystyna)</b>	Vincristine Teva	Rp [89]	B [88]
<b>Cyklosporyna</b>	Cyclaid, Equoral, Sandimmun Neoral	Rp [89]	R [88]
<b>Cyklofosfamid</b>	Endoxan	Rp [89]	R [88]
<b>Dapson</b>	Prawdopodobnie w ramach importu docelowego <sup>c</sup> [92, 95]		

B – bezpłatny; OD – odpłatność pacjenta; R – ryczałt; RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania;

a) Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających, że wskazanie pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności obejmuje ITP, jednak zgodnie z opracowaniem AOTMiT dla mykofenolanu mofetylu w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, u pacjentów, u których stwierdza się niedobory odporności obserwuje się zwiększoną częstość chorób autoimmunizacyjnych takich jak m. in. małopłytkowość immunologiczna [93].

b) Pozytywna opinia Prezesa AOTMiT wydana we wrześniu 2018 roku pozwalająca przyjąć, że rytuksymab może być finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, „po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych”.

c) Lek nie dopuszczony do obrotu w Polsce, możliwy do nabycia na drodze procedury importu docelowego.

**Tabela 25.**  
**Schemat dawkowania leków wchodzących w skład SOC na podstawie wytycznych Provan 2019 [37]**

Substancja	Schemat dawkowania
<b>Azatiopryna</b>	1–2 mg/kg (max: 150 mg/dzień)
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	1,5–2 g/dzień przez co najmniej 12 tyg.
<b>Rytuksymab</b>	375 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 4 tyg.
<b>Danazol</b>	200 mg 2–4 razy dziennie
<b>Winkrystyna</b>	1–2 mg/tydzień (całkowita dawka 6 mg, dożylnie)
<b>Cyklosporyna</b>	5 mg/kg/dzień – przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/dzień
<b>Cyklofosfamid</b>	1–2 mg/kg przez co najmniej 16 tyg. (doustnie), 0,3–1,0 g/m <sup>2</sup> co 2–4 tyg. (1–3 dawki, dożylnie)
<b>Dapson</b>	50 mg/dzień przez 1 tydzień, następnie 100 mg/dzień przez 2 mies.

## 8. Bibliografia

1. Zawilska K. (2009) Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica* 40(4):843–849.
2. Zawilska K, Windyga J, Undas A. *Zaburzenia hemostazy w: Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
3. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, Santoro C, Gaidano G, Cottone F, Borchiellini A, Carpenedo M, Simula MP, Giacomo VD, Bergamaschi M, Vincelli ID, Rodeghiero F, Ruggeri M, Scaramucci L, i in. (2016) Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *American Journal of Hematology* 91(10):995–1001.
4. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, Ghanima W, Arnold DM, Tomiyama Y, Santoro C, Michel M, Laborde S, Lovrencic B, Hou M, Bailey T, i in. (2021) Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): Impact of ITP on health-related quality of life. *American Journal of Hematology* 96(2):199–207.
5. Sestøl HG, Trangbæk SM, Bussel JB, Frederiksen H. (2018) Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* 11(12):975–985.
6. Kruse C, Kruse A, DiRaimo J. (2021) Immune thrombocytopenia: the patient's perspective. *Annals of Blood* 6(9):1–13.
7. An R, Wang PP. (2017) Length of stay, hospitalization cost, and in-hospital mortality in US adult inpatients with immune thrombocytopenic purpura, 2006–2012. *Vasc Health Risk Manag* 13:15–21.
8. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. (2001) Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97(9):2549–2554.
9. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. (2019) Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets* 30(8):946–956.
10. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. (2020) Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Haematology* 188(3):450–459.
11. Chojnowski K. (2020) Leczenie farmakologiczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. *Hematologia* 11(2):73–81.
12. EMA. (2021) ChPL Nplate (romiplostym). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf) (2.6.2021).
13. EMA. (2021) ChPL Revolade (eltrombopag). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/anx\\_137166\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/anx_137166_pl.pdf) (8.6.2021).
14. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, Wolf JTM de, Bourgeois E, Guthrie TH, i in. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371(9610):395–403.
15. Zawilska K. (2011) Primary immunologic thrombocytopenia (ITP) – the dawning of the thrombopoetin-receptor agonists. *Postępy Nauk Medycznych* (7):577–584.
16. mp.pl. (2020) Medycyna praktyczna. Małopłytkowość immunologiczna (ITP). Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.19.2>. (19.5.2021).
17. icd10data.com. (2021) ICD-10 Codes. 2021 ICD-10-CM Diagnosis Code D69.3. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/D50-D89/D65-D69/D69-/D69.3> (19.5.2021).
18. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, i in. (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113(11):2386–2393.
19. Lo E, Deane S. (2014) Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmunity Reviews* 13(4):577–583.
20. European Group for Blood and Marrow Transplantation - Nurses Group. (2011) Małopłytkowość immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia. Dostęp: <https://docplayer.pl/1415528-Maloplytkowosc-immunologiczna-praktyczny-przewodnik-dla-pielęgniarek-oraz-innych-członkow-personelu-pomocniczego-ochrony-zdrowia.html> (20.5.2021).
21. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. (2008) Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 6(4):711–712; author reply 713.



22. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. (2009) Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 145(2):235–244.
23. Orphanet. (2021) Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data. Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases. Orphanet Report Series Dostęp: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf) (1.6.2021).
24. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. (2010) The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 85(3):174–180.
25. Orphanet. (2020) Orphanet - Immune thrombocytopenia. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=784&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=thrombocytopenia&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Immune-thrombocytopenic-purpura&title=Immune-thrombocytopenic-purpura&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=784&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=thrombocytopenia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Immune-thrombocytopenic-purpura&title=Immune-thrombocytopenic-purpura&search=Disease_Search_Simple) (1.6.2021).
26. Segal JB, Powe NR. (2006) Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 4(11):2377–2383.
27. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. (2011) Prevalence of Diagnosed Adult Immune Thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Therapy* 28(12):1096–1104.
28. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, Acquavella J, Kilpatrick K, Frederiksen H, Nørgaard M, Sørensen HT. (2019) Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine* 14:80–87.
29. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. (2017) Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia. *Rev Med Interne* 38(7):444–449.
30. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. (2009) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 83(2):83–89.
31. Frederiksen H, Schmidt K. (1999) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 94(3):909–913.
32. AOTMiT. (2019) Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/096/AWA/096\\_AWA\\_OT\\_4331.21.2019\\_Nplate\\_dor\\_osli\\_BIP\\_2019.10.04.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/AWA/096_AWA_OT_4331.21.2019_Nplate_dor_osli_BIP_2019.10.04.pdf) (23.6.2021).
33. [Redacted]
34. [Redacted]
35. Stasi R, Provan D. (2004) Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 79(4):504–522.
36. Olsson B, Andersson P-O, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LMS, Wadenvik H. (2003) T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature Medicine* 9(9):1123–1124.
37. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, i in. (2019) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 3(22):3780–3817.
38. Lambert MP, Gernsheimer TB. (2017) Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 129(21):2829–2835.
39. Arnold DM, Cuker A. (2021) Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis> (19.5.2021).
40. Matzdorff A, Neufeld EJ, Roganovic J. (2013) To treat or not to treat—from guidelines to individualized patient management. *Semin Hematol* 50 Suppl 1:S12-17.
41. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. (2006) The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 91(8):1041–1045.
42. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser JS. (2016) Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clin Epidemiol* 8:231–239.
43. Bauer M, Baumann A, Berger K, Ackermann B, Schlaen R, Schopohl D, Ostermann H. (2012) A Retrospective Observational Single-Centre Study on the Burden of Immune Thrombocytopenia (ITP). *ORT* 35(6):342–348.

44. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, i in. (2019) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 3(23):3829–3866.
45. Brown TM, Horblyuk RV, Grotzinger KM, Matzdorff AC, Pashos CL. (2012) Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies. *BMC Blood Disorders* 12(1):2.
46. Hill QA, Grainger JD, Thachil J, Provan D, Evans G, Garg M, Bradbury C, Bagot C, Kanis JA, Compston JE, British Society of Haematology in conjunction with the UK ITP forum. (2019) The prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with immune thrombocytopenia receiving steroids: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 185(3):410–417.
47. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. (2021) Corticosteroid Adverse Effects. StatPearls Publishing Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/> (9.9.2021).
48. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. (2000) The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 160(11):1630–1638.
49. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, Wu A, Bussel JB, George JN, McMillan R, Wysocki DK, Nichol JL. (2008) Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 6:13.
50. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. (2008) Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 83(2):150–154.
51. Michel M. (2009) Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European Journal of Haematology* 82(s71):3–7.
52. Cooper N, Provan D, Morgan M, Bailey T, Taylor B. (2020) The impact of immune thrombocytopenia (ITP) on activities of daily living: findings reported by UK patients and physicians from the ITP World Impact Survey (I-WISH). BSH 2020 Virtual. British Society for Haematology Dostęp: [https://www.postersessiononline.eu/173580348\\_eu/congresos/BSH2020/aula/-PO\\_35\\_BSH2020.pdf](https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/BSH2020/aula/-PO_35_BSH2020.pdf) (31.5.2021).
53. Lin J, Zhang X, Li X, Chandler D, Altomare I, Wasser JS, Cetin K. (2017) Cost of Bleeding-related Episodes in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia: A Population-based Retrospective Cohort Study of Administrative Claims Data for Commercial Payers in the United States. *Clinical Therapeutics* 39(3):603–609.e1.
54. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. (2020) Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina* 56(12):667.
55. Schill M, Taieb V, Richter H, Lebioda A. (2020) PRO141. Treatment Patterns PRIOR to the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Immune Thrombocytopenia in Germany. 2020-11, ISPOR Europe 2020, Milan, Italy. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/105584> (10.9.2021).
56. Meyer O, Richter H, Lebioda A, Schill M. (2021) Treatment patterns in adults with immune thrombocytopenia before, during and after use of thrombopoietin receptor agonists: a longitudinal prescription database study from Germany. *Hematology* 26(1):697–708.
57. Termedia. Prof. Kołtan o efektach terapii immunoglobulinami oraz problemach z dostępnością do tych leków. Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Prof-Koltan-o-efektach-terapii-immunoglobulinami-oraz-problemach-z-dostepnoscia-do-tych-lekow,37850.html> (9.9.2021).
58. rp.pl. Leki z osocza ratują życie. Dostęp: <https://www.rp.pl/zdrowie/art1157001-leki-z-osocza-ratuja-zycie> (9.9.2021).
59. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, Windyga J, Łętowska M, Mital A, Klukowska A. (2010) Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/maloplytkowosc/news/id/225-polskie-zalecenia-postepowania-w-pierwotnej-maloplytkowosci-immunologicznej-grupa-ds-hemostazy-pthit> (1.6.2021).
60. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, Kelton JG, Arnold DM. (2016) High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology* 3(10):e489–e496.
61. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. (2018) Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* 131(11):1172–1182.
62. NFZ. (2019) Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 roku. Tabele IV. 3.2\_szpitalne\_programy\_lekowe\_jednostki\_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> (2.6.2021).
63. NFZ. (2020) Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku. Tabele IV. 3.2\_szpitalne\_programy\_lekowe\_jednostki\_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> (2.6.2021).

64. NFZ. (2021) Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 roku. Tabele IV. 3.2\_szpitalne\_programy\_lekowe\_jednostki\_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (2.6.2021).
65. Chojnowski K. (2014) Splenektomia w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. *Hematologia* 5(3):245–251.
66. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. (2008) Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin* 24(10):2767–2776.
67. Schoonen W, Li L, Fryzek J, Kaye J. Medical contraindications for splenectomy among adults with immune thrombocytopenic purpura: data from the General Practice Research Database. *Poster presented at 14th Congress of the European Hematology Association; June 4, 2009. Berlin, Germany [abstract]; 2009; 94 (S2):96–7.*
68. AOTMiT. (2012) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/SRP/U\\_299\\_S\\_84\\_Stanowisko\\_Revolade\\_\(eltrombopag\)\\_maloplytkowosc\\_50.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_(eltrombopag)_maloplytkowosc_50.pdf) (10.8.2021).
69. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, Heddle NM, Kelton JG, Arnold DM. (2015) Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2(2):e75-81.
70. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, Kahrs J, Darne B, Holme PA, RITP study group. (2015) Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385(9978):1653–1661.
71. AOTMiT. (2018) Opinia nr 40/2018 z dnia 11 września 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D.69.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/167/REK/Rdtl\\_40\\_2018\\_MabThera.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/167/REK/Rdtl_40_2018_MabThera.pdf) (2.6.2021).
72. Kuter DJ, Arnold DM, Rodeghiero F, Janssens A, Selleslag D, Bird R, Newland A, Mayer J, Wang K, Olie R. (2020) Safety and efficacy of self-administered romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials. *Am J Hematol* 95(6):643–651.
73. National Cancer Institute. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (1.6.2021).
74. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Maciek BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. (2010) Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* 363(20):1889–1899.
75. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: [https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytoczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf) (15.7.2021).
76. Zawilska K. (2011) Postępy w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. PSH Dostęp: <https://docplayer.pl/6817591-Postepy-w-leczeniu-pierwotnej-maloplytkowosci-immunologicznej.html> (1.6.2021).
77. EMA. (2014) Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf) (1.6.2021).
78. FDA. (2021) Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> (1.6.2021).
79. FDA. (2010) Food and Drug Administration Department of Health and Human services. Drugs for human use. Safety reporting - definitions. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.32> (1.6.2021).
80. Stańczak-Mrozek K, Biłant E, Mućka K. (2019) QALY jako miara jakości życia. AOTMiT Dostęp: <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QALY%20jako%20miara%20jako%C5%9Bci%20%C5%BCy%20cia.pdf> (1.6.2021).
81. NICE. (2011) Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura [TA221]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/resources/romiplostim-for-the-treatment-of-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82600305088453> (2.6.2021).
82. NICE. (2013) Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura [TA293]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/resources/eltrombopag-for-treating-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82600731710917> (2.6.2021).

83. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, Makris M, Newland AC, Provan D, Grainger JD, Hill QA. (2020) Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *British Journal of Haematology* 189(6):1038–1043.
84. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, Makris M, Newland AC, Provan D, Grainger JD, Hill QA. (2021) Practical guidance for the management of adults with Immune Thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Updated January 2021. Dostęp: <https://itpsupport.org.uk/index.php/en/news/coronavirus-covid-19-news/216-practical-guidance-for-the-management-of-adults-with-immune-thrombocytopenia-during-the-covid-19-pandemic-updated-january-2021> (23.6.2021).
85. Rodeghiero F, Cantoni S, Carli G, Carpenedo M, Carrai V, Chiurazzi F, De Stefano V, Santoro C, Siragusa S, Zaja F, Vianelli N. (2021) Practical Recommendations for the Management of Patients with ITP During the COVID-19 Pandemic. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 13(1):e2021032.
86. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. (2021) Wytyczne dotyczące szczepień pacjentów hematologicznych. Dostęp: <https://ihit.waw.pl/covid-19/wytyczne-dotyczace-szczepien-pacjentow-hematologicznych> (23.6.2021).
87. PTHiT. (2021) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Konsultanta Krajowego dotyczące szczepień przeciw SARS-CoV-2 u chorych hematologicznych oraz chorych po transplantacjach komórek krwiotwórczych. Dostęp: [https://ihit.waw.pl/gallery/6ab3bb5a206071fc4117a94ad18515fe/Stanowisko%20PTHiT%20i%20Konsultanta%20Krajowego%20dotycz%C4%85ce%20szczepie%C5%84%20przeciw%20SARS-CoV-2\\_04.02.2021.pdf](https://ihit.waw.pl/gallery/6ab3bb5a206071fc4117a94ad18515fe/Stanowisko%20PTHiT%20i%20Konsultanta%20Krajowego%20dotycz%C4%85ce%20szczepie%C5%84%20przeciw%20SARS-CoV-2_04.02.2021.pdf) (23.6.2021).
88. MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/d999c99a-3023-4468-8cd9-2e513f1a6c0e> (24.8.2021).
89. URPL. (2021) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 3 sierpnia 2021 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2021/57/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/57/akt.pdf) (9.8.2021).
90. NFZ. Statystyki świadczeń NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (2.6.2021).
91. NFZ. (2021) Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/obwieszczenie-prezesa-nfz,7402.html> (26.4.2022).
92. MZ. (2021) Odpowiedź na pismo w sprawie zmiany zasad wprowadzania do obrotu w Polsce leku Dapson. Dostęp: <https://celiakia.pl/wp-content/uploads/2021/05/mz-odpowiedz-05.05.2021.pdf> (6.7.2021).
93. AOTMiT. (2014) Mykofenolan mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/249/RPT/AOTM\\_RK\\_434\\_4\\_mykofenolan\\_mofetylu\\_offlabel\\_20141113.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/249/RPT/AOTM_RK_434_4_mykofenolan_mofetylu_offlabel_20141113.pdf) (6.7.2021).
94. RPL. (2021) ChPL Vincristine Teva (winkrystyna). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (2.6.2021).
95. gov.pl. Import docelowy - sprowadź z zagranicy produkty lecznicze lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprowadzac-leki-z-zagranicy-import-docelowy-> (6.7.2021).
96. MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 8 września 2021 roku w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na dzień 10 września 2021 roku. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/GetActPdf.ashx?year=2021&book=0&position=71> (10.9.2021).
97. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Nplate (romiplostim). Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h497.htm> (10.9.2021).
98. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 195/2014 z dnia 18 sierpnia 2014r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate, (romiplostim), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 amp.- strz., EAN 5909990766994, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/128/REK/RP\\_195\\_2014\\_Nplate.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/128/REK/RP_195_2014_Nplate.pdf) (7.6.2021).
99. AOTMiT. (2017) Opinia nr 16/2017 z dnia 15 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/182/REK/Rdtl\\_16\\_2017\\_Nplate\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/182/REK/Rdtl_16_2017_Nplate_MKP.pdf) (7.6.2021).



100. AOTMiT. (2019) Rekomendacja nr 87/2019 z dnia 21 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/096/REK/rp\\_87\\_2019\\_nplate\\_zolta.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/REK/rp_87_2019_nplate_zolta.pdf) (7.6.2021).
101. SMC. (2009) SMC recommendation - romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate) No. (553/09). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2263/romiplostim\\_nplate\\_final\\_may\\_2009\\_amended\\_1\\_sept\\_2009\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2263/romiplostim_nplate_final_may_2009_amended_1_sept_2009_for_website.pdf) (7.6.2021).
102. PBAC. (2010) PBAC recommendation - romiplostim, powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms, Nplate. Dostęp: [https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Romiplostim\\_Mar\\_10.pdf](https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Romiplostim_Mar_10.pdf) (7.6.2021).
103. HAS. (2017) HAS recommendation - NPLATE (romiplostim), REVOLADE (eltrombopag), thrombopoietin receptor agonists. Minor improvement in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura when usual treatments have failed, in non-splenectomised adults with no contraindication to surgery. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/nplate\\_revolade\\_summary\\_ct15376.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/nplate_revolade_summary_ct15376.pdf) (8.6.2021).
104. HAS. (2009) HAS recommendation - Transparency Committee opinion Nplate (romiplostim). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate\\_ct\\_6579.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate_ct_6579.pdf) (8.6.2021).
105. HAS. (2015) HAS recommendation - Commission de la transparence Nplate (romiplostim). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13627\\_NPLATE\\_PIC\\_REEV\\_RI\\_Avis2\\_CT13627.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13627_NPLATE_PIC_REEV_RI_Avis2_CT13627.pdf) (8.6.2021).
106. CADTH. (2010) CEDAC final recommendation - romiplostim. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf) (7.6.2021).
107. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade, (eltrombopag), tabl. powł., 25mg, 28 tabl., Revolade, (eltrombopag), tabl. powł., 50mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10:D69.3)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/090/REK/RP\\_149\\_2014\\_Revolade.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/090/REK/RP_149_2014_Revolade.pdf) (8.6.2021).
108. AOTMiT. (2019) Rekomendacja nr 50/2019 z dnia 5 lipca 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/081/REK/RP\\_50\\_2019\\_Revolade.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/081/REK/RP_50_2019_Revolade.pdf) (8.6.2021).
109. AOTMiT. (2017) Opinia nr 4/2017 z dnia 31 października 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag), tabletki á 50 mg, we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10:D69) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/138/REK/Rdtl\\_04\\_2017\\_Revolade\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/138/REK/Rdtl_04_2017_Revolade_MKP.pdf) (8.6.2021).
110. SMC. (2010) SMC recommendation - eltrombopag, 25mg and 50 mg film-coated tablets (Revolade) No. (625/10). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1609/eltrombopag\\_revolade\\_final\\_july\\_2010.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1609/eltrombopag_revolade_final_july_2010.pdf) (8.6.2021).
111. PBAC. (2011) PBAC recommendation - eltrombopag tablets, 25 mg and 50 mg, (as olamine), Revolade. Dostęp: [https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Eltrombopag\\_REVOLADE\\_GSK\\_7-4\\_2011-03\\_PSD\\_FINAL.pdf](https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Eltrombopag_REVOLADE_GSK_7-4_2011-03_PSD_FINAL.pdf) (7.6.2021).
112. HAS. (2010) HAS recommendation - Transparency Committee opinion Revolade (eltrombopag). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade\\_ct\\_8151.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade_ct_8151.pdf) (8.6.2021).
113. HAS. (2015) HAS recommendation - Commission de la transparence Revolade (eltrombopag). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13988\\_REVOLADE\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT13988.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13988_REVOLADE_PIC_REEV_Avis2_CT13988.pdf) (8.6.2021).
114. CADTH. (2011) CEDAC final recommendation - eltrombopag. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Revolade\\_Oct-26-11\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Revolade_Oct-26-11_e.pdf) (8.6.2021).
115. NFZ. (2021) Uchwała Nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 roku. Tabele IV. 3.2\_szpitalne\_programy\_lekowe\_jednostki\_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html> (24.9.2021).
116. Kubasch AS, Kisro J, Heßling J, Schulz H, Hurtz H-J, Klausmann M, Ehrnsperger A, Willy C, Platzbecker U. (2020) Disease management of patients with immune thrombocytopenia—results of a representative retrospective survey in Germany. *Ann Hematol* 99(9):2085–2093.



## 9. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Współczynnik chorobowości dla ITP w USA, Europie oraz wybranych krajach europejskich .....	12
Tabela 2.	Współczynnik zapadalności dla ITP w Europie oraz wybranych krajach europejskich .....	12
Tabela 3.	Współczynnik zapadalności dla ITP w Polsce .....	13
Tabela 4.	Liczebność dorosłych chorych z ITP z podziałem na status przeprowadzenia zabiegu SPL – na podstawie danych NFZ [32].....	13
Tabela 5.	Populacja docelowa – obliczenia [34].....	14
Tabela 6.	Charakterystyka klasycznych leków stosowanych w terapii ITP [2, 11, 37, 44, 59, 60].....	25
Tabela 7.	Liczba dorosłych pacjentów z ITP, u których przeprowadzany jest zabieg SPL w Polsce	27
Tabela 8.	Odsetek pacjentów z remisją ITP leczonych najwyżej jedną linią terapii, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony [40] .....	28
Tabela 9.	Ocena jakości życia pacjentów z ITP w zależności od statusu przebycia zabiegu SPL – średnie wyniki kwestionariusza ITP-PAQ [66].....	29
Tabela 10.	Kwestionariusze wykorzystywane w ocenie jakości życia terapii ITP [14, 74, 80] .....	34
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ITP u dorosłych pacjentów .....	35
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ITP w czasie pandemii COVID-19.....	37
Tabela 13.	Terapie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ITP i ich status rejestracyjny oraz refundacyjny [71, 88–92].....	39
Tabela 14.	Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu ITP [88, 89] .....	41
Tabela 15.	Leki ujęte w wykazie katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu ITP (ICD–10: D69.3) [88, 89].....	42
Tabela 16.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania najczęściej zalecanych przez wytyczne opcji terapeutycznych z grupy TPO-RA w terapii dorosłych pacjentów z ITP ...	46
Tabela 17.	Liczba pacjentów leczonych w poszczególnych latach w ramach programu lekowego B.97: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” [62–64, 115] .....	47
Tabela 18.	Średni rozkład procentowy chorych na ITP w Polsce w badaniu PLATE w zależności od etapu leczenia [1] .....	48
Tabela 19.	Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia ITP w Polsce w badaniu PLATE – dane dla chorych będących po niepowodzeniu GKS [1] .....	48
Tabela 20.	Schematy terapeutyczne stosowane w terapii ITP w Niemczech w badaniu Kubasch 2020 [116] .....	49
Tabela 21.	Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi .....	56
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) [12] .....	61
Tabela 23.	Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [89] .....	61
Tabela 24.	Farmakoterapia ITP dostępna w Polsce – sposób i poziom ich finansowania.....	62
Tabela 25.	Schemat dawkowania leków wchodzących w skład SOC na podstawie wytycznych Provan 2019 [37] .....	63
Tabela 26.	Koszty leków wchodzących w skład SOC [88] .....	73

### Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z ITP w Polsce .....	10
Rysunek 2.	Rodzaje ITP w zależności od momentu diagnozy choroby [18, 20].....	11
Rysunek 3.	Mechanizmy stanowiące przyczynę małopłytkowości u chorych z ITP [15, 16, 20].....	14
Rysunek 4.	Etapy diagnostyki ITP.....	15
Rysunek 5.	Objawy ITP [15, 16, 20].....	17

Rysunek 6. Rodzaje ITP w zależności od momentu diagnozy choroby [18, 20].....	17
Rysunek 7. Wpływ ITP na jakość życia chorych oraz kwestie społeczno-ekonomiczne związane z ITP .....	21
Rysunek 8. Metody leczenia ITP [11, 15, 16, 37, 44] .....	22
Rysunek 9. Schemat leczenia dorosłych pacjentów z ITP wskazany w odnalezionych wytycznych [37, 44, 59, 81, 82] .....	37

## **Wykresy**

Wykres 1. Średni rozkład procentowy chorych na ITP w Polsce w badaniu PLATE w zależności od etapu leczenia [1] .....	48
---	----



## Aneks A. Koszty leków wchodzących w skład SOC

Na potrzeby oszacowania kosztów leków wchodzących w skład SOC ceny opakowań (poza rytuksymabem i dapsonem) zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku (Tabela 26) [88, 120].

W związku z faktem, że rytuksymab finansowany jest w ramach RDTL w analizie założono, że jego koszt będzie taki sam, jak koszt rytuksymabu refundowanego w ramach chemioterapii. Rzeczywisty koszt rytuksymabu pozyskano z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 roku do czerwca 2021 roku, zgodnie z którym cena rytuksymabu za mg substancji wynosiła w maju 2021 roku 3,48 zł. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku cena za mg rytuksymabu jest wyższa niż cena rzeczywista i wynosi w zależności od opakowania od 5,44 zł do 6,04 zł [120, 121].

Terapia dapsonem jest możliwa w ramach importu docelowego. Koszt jednostkowy pozyskano z opracowania AOTMiT wykonanego na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację dla produktu leczniczego Disulone®. Zgodnie z danymi z opracowania AOTMiT w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskazań, rozpatrzono pozytywnie na łączną kwotę 58 560,00 zł (461 opakowań), co oznacza, że koszt jednego opakowania produktu leczniczego Disulone (100 tabletek po 100mg) wynosi 127,03 zł. [120, 122].

**Tabela 26.**  
**Koszty leków wchodzących w skład SOC [88]**

Substancja czynna	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg – NFZ - Obw. MZ [zł]	Cena za mg – pacjent [zł]
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099907 07614	141,54	77,47	74,27	67,27	0,003	0,003
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099907 07515	141,54	77,47	74,27	67,27	0,003	0,003
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099909 80918	232,84	108,46	105,26	127,58	0,003	0,004
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099907 54472	77,47	77,47	74,27	3,20	0,003	0,000
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099907 50993	77,47	77,47	74,27	3,20	0,003	0,000
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099900 74563	76,90	76,90	73,70	3,20	0,003	0,000
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099907 15268	84,84	77,47	74,27	10,57	0,003	0,000
<b>Mycophenolas mofetil</b>	59099906 38208	81,27	77,47	74,27	7,00	0,003	0,000

Substancja czynna	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg – NFZ - Obw. MZ [zł]	Cena za mg – pacjent [zł]
<b>Mycophenolas mofetil</b>	5909990638185	81,27	77,47	74,27	7,00	0,003	0,000
<b>Cyclophosphamidum</b>	5909990240814	88,08	88,08	84,88	3,20	0,034	0,001
<b>Azathioprinum</b>	5909990232826	18,50	16,28	13,08	5,42	0,009	0,004
<b>Azathioprinum</b>	5909990232819	29,02	27,13	23,93	5,09	0,010	0,002
<b>Azathioprinum</b>	5909990277810	54,26	54,26	50,70	3,56	0,010	0,001
<b>Ciclosporinum</b>	5909990787289	67,13	67,03	63,83	3,30	0,051	0,003
<b>Ciclosporinum</b>	5909990787357	134,06	134,06	130,86	3,20	0,052	0,001
<b>Ciclosporinum</b>	5909990787463	268,46	268,12	264,92	3,54	0,053	0,001
<b>Ciclosporinum</b>	5909990946426	67,13	67,03	63,83	3,30	0,051	0,003
<b>Ciclosporinum</b>	5909990946525	134,06	134,06	130,86	3,20	0,052	0,001
<b>Ciclosporinum</b>	5909990946624	268,53	268,12	264,92	3,61	0,053	0,001
<b>Ciclosporinum</b>	5909990336616	76,05	67,03	63,83	12,22	0,051	0,010
<b>Ciclosporinum</b>	5909990336715	145,39	134,06	130,86	14,53	0,052	0,006
<b>Ciclosporinum</b>	5909990336814	280,98	268,12	264,92	16,06	0,053	0,003
<b>Ciclosporinum</b>	5909990406111	55,86	32,17	28,97	26,89	0,048	0,045
<b>Ciclosporinum</b>	5909990946716	310,64	310,64	307,44	3,20	0,061	0,001
<b>Ciclosporinum</b>	5909990336913	355,89	310,64	307,44	48,45	0,061	0,010
<b>Vincristini sulfas</b>	5909990669493	-	26,08	-	-	-	-
<b>Vincristini sulfas</b>	5909990669523	-	130,41	-	-	-	-
<b>Danazolium</b>	5909990925339	186,85	186,85	183,29	3,56	0,0091645	0,000178