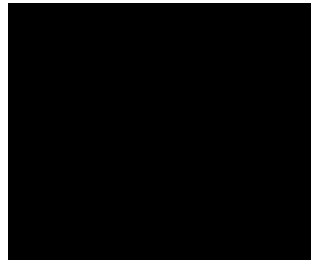




**Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag)  
w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości  
immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody  
leczenia**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, listopad-grudzień 2021

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</b>		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa</b>		
<b>Konflikt interesów</b>	<b>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</b>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	3
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	13
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ.....	13
2.3. ROZPOZNAWANIE PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ .....	14
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE .....	17
2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE PROBLEMEM PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ NA ŚWIECIE I W POLSCE .....	22
2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ .....	25
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines) .....	39
3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW.....	49
4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	50
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	55
6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	61
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ.....	63
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	63
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	66
8. BIBLIOGRAFIA .....	71
9. SPIS TABEL .....	74
10. ANEKS.....	76
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO DOPTelet® .....	76
10.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® .....	87
10.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO NPLATE®.....	104
10.4. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	115

**INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Akronim	Wyjaśnienie
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AspAT/AIAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa/ aminotransferaza alaninowa
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
<b>CTCAE</b>	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>d</b>	Doba
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
<b>FACIT fatigue</b>	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale</i> ; Podskala Oceny Funkcjonalnej W Terapii Chorób Przewlekłych
<b>FACT-Th6</b>	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy Thrombocytopenia subscale</i> ; Podskala małopłytkowości skali Oceny Funkcjonalnej w Leczeniu Raka
<b>FcyRs</b>	Receptory Fcy
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>G-Ba</b>	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GP</b>	Glikoproteiny
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HCV</b>	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HIV</b>	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>HSCT</b>	ang. <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> ; Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
<b>ITP</b>	ang. <i>Primary immune thrombocytopenia [immune thrombocytopenic purpura]</i> ; Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
<b>ITP-PAQ</b>	ang. <i>Immune Thrombocytopenia Patient Assessment Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny pacjentów z małopłytkowością immunologiczną
<b>Ig</b>	Immunoglobulina
<b>IL</b>	Interleukina
<b>INF</b>	Interferon
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie
<b>MDS</b>	ang. <i>Myelodysplastic syndrome</i> ; Zespoły mielodysplastyczne (mielodysplazja szpiku)

Akronim	Wyjaśnienie
<b>MELD</b>	ang. <i>Model of End-Stage Liver Disease</i> ; Skala punktowa, pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby
<b>MK</b>	Megakariocyty
<b>MPV</b>	ang. <i>Mean platelet volume</i> ; Średnia objętość trombocytów
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NCI CTCAE</b>	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych wg Narodowego Instytutu Raka
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny
<b>PCR</b>	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy
<b>p.o.</b>	Podanie doustne
<b>PSURs</b>	ang. <i>Periodic safety update reports</i> ; Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
<b>RMP</b>	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SAA</b>	ang. <i>Severe Aplastic Anemia</i> ; Ciężka niedokrwistość aplastyczna
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>SD</b>	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SF-36</b>	ang. <i>36-item short form survey</i> ; Krótki kwestionariusz oceny jakości życia
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>TPO</b>	Trombopoetyna
<b>TRO-RA</b>	ang. <i>Thrombopoetin receptor agonists</i> ; Agoniści receptora trombopoetyny
<b>WHO</b>	Ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WZW</b>	Wirusowe zapalenie wątroby

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [6]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologię medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego, jak również określenie zakresu i kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag; 20 mg, tabletki powlekane), stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag; 20 mg, tabletki powlekane) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) i z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” [81].

### Schemat PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) określony na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

**(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku)**, którą stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporni na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) i z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi zastosowanie produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag 20 mg, tabletki powlekane);

**(C) komparatory**, które stanowią preparaty z grupy agonistów receptorów trombopoetyny refundowane w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” – eltrombopag i romiplostym;

**(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) w zakresie skuteczności klinicznej obejmują:** liczbę płytek krwi, w tym zmianę liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowej; liczbę, czas trwania i nasilenie odnotowanych krwawień; odsetek pacjentów z całkowitą i/lub częściową odpowiedzią na leczenie, wraz z oceną czasu trwania odpowiedzi; odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie, wraz z oceną czasu do utraty odpowiedzi; odsetek pacjentów z remisją choroby, w tym remisją stałą/długoterminową; czas do uzyskania odpowiedzi częściowej, całkowitej oraz remisji ITP; ocenę konieczności zastosowania leczenia doraźnego ratunkowego; ocenę konieczności zastosowania innych, stosowanych jednocześnie terapii ITP; ocenę jakości życia w oparciu o skale stosowane w populacji ogólnej i/lub skale dedykowane do oceny jakości życia w ITP; w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa punkty końcowe obejmują ryzyko: wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem oraz wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

### Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

**Pierwotna małopłytkowość immunologiczna** (ang. *primary immune thrombocytopenia* [*immune thrombocytopenic purpura*], ITP) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się liczbą płytek krwi poniżej  $100 \times 10^9 / l$ . Objawy kliniczne obejmują występowanie wybroczyn, plamicy, krwawiaków podskórnych i krwawień. Postaci ITP dzieli się w oparciu o czas trwania choroby na: nowo zdiagnozowaną (ang. *newly diagnosed*) - od diagnozy do 3 miesięcy, przetrwałą (ang. *persistent*) – utrzymującą się od 3-12 miesięcy, **przewlekłą (ang. *chronic*) - trwającą dłużej niż 12 miesięcy [17], [46].**

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opiera się na występowaniu **izolowanej małopłytkowości** (liczba trombocytów we krwi obwodowej  $<100\ 000/\mu l$ ), **bez innych, wywołujących ją przyczyn (główne kryterium rozpoznania ITP)**

[27], [46]. Dodatkowo, w procesie diagnostycznym wykorzystuje się podstawowe badania diagnostyczne, wywiad lekarski, badania morfologiczne i rozmaz krwi obwodowej, biopsję aspiracyjną i trepanobiopsję szpiku kostnego oraz badania pomocnicze.

Według danych opublikowanych w roku 2019 w dokumencie wydanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji **zapadalność na ITP w Polsce wynosi 3-3,5/ 100 000 osób na rok, a chorobowość - 9,5-12/100 000** [32]. Wskaźniki te, w populacjach innych krajów wahają się od 1,8 do 3,9/ 100 000 osób rocznie w przypadku zapadalności i 1-12/100 000 osób w zakresie chorobowości [19], [32], [33], [34]. Biorąc pod uwagę przedstawione wskaźniki chorobowości **pierwotna małopłytkowość immunologiczna stanowi chorobę rzadką** [38]. Szacuje się także, iż **przetrwała (utrzymująca się 3-6 miesięcy) lub przewlekła (utrzymująca się powyżej 12 miesięcy) postać choroby dotyczy około 70% dorosłych z ITP** [34]. Według najnowszych danych podanych przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT, **liczba dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną po nieskutecznej splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) w Polsce wynosi około 6 000** [32]. **Liczba chorych leczonych w programie lekowym B.97 do końca II półrocza roku 2020 wyniosła 125 osób (w tym 118 leczonych produktem Revolade® i 7 – Nplate®)** [82]. **Oporność na glikokortykosteroidy oraz immunoglobuliny dotyczy 20-60% chorych na ITP** [27].

Niekontrolowana przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna wiąże się ze znacznymi kosztami medycznymi w przeliczeniu na pacjenta, głównie z powodu hospitalizacji wymaganej w celu opanowania krwawień, kosztów leków oraz interwencji chirurgicznych. Należy także podkreślić, iż **obciążenie ekonomiczne ITP jest dodatkowo wyższe w przypadku pacjentów opornych na leczenie i chorych z poważnym przebiegiem choroby**. Co więcej, ITP istotnie wpływa na produktywność i wydajność pracy chorych [39]-[42].

Aktywne leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zalecane jest jedynie w przypadku chorych, u których liczba płytek krwi wynosi  $<30\ 000/\mu\text{l}$  i u których obserwuje się objawy skazy krwotocznej. Celem leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest: zapobieganie krwawieniom, szczególnie o poważnym nasileniu (w tym krwawieniom wymagającym hospitalizacji, przetaczania krwi i/lub stanowiącym zagrożenie dla życia pacjenta) oraz osiągnięcie hemostatycznie efektywnej liczby trombocytów. Dodatkowe czynniki, jakie powinny zostać rozważone podczas doboru leczenia obejmują: kontrolę toksyczności leczenia, zapewnienie choremu normalnej jakości życia, możliwości wykonywania pracy zawodowej i prowadzenia preferowanego trybu życia, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia a także indywidualne cechy pacjenta [27].

**W leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, odpornej na inne terapie (w tym glikokortykosteroidy i immunoglobuliny), w tym chorych po splenektomii, zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi praktyki klinicznej, rekomendowane jest zastosowanie:**

- **agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA; romiplostym, awatrombopag, eltrombopag), przy czym są to opcje preferowane względem rytuksymabu, a także, szczególnie w najnowszych wytycznych, względem splenektomii** [30], [36], [44], [45], [46];
- rytuksymabu, który stanowi opcję preferowaną względem splenektomii [31], [36], [44], przy czym w części wytycznych jest on wymieniany dopiero po niepowodzeniu leczenia II rzutu (w tym TPO-RA);
- fostamatynibu [30];
- leków immunosupresyjnych (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna), choć są one zalecane dopiero po niepowodzeniu innych terapii (w tym GKS i TPO-RA) lub u chorych w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii [30], [31], [36], [45], [46];
- danazolu i dapsonu, przy czym są to środki „oszczędzające kortykosteroidy”, rekomendowane głównie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób, u których splenektomia jest przeciwwskazana [30], [31], [36], [46];
- cyklosporyny w monoterapii lub skojarzeniu z GKS, przy czym jest to lek związany z możliwością wystąpienia istotnych działań niepożądanych, co może znacząco ograniczać jego zastosowanie [30], [46];
- metyloprednizolonu lub immunoglobulin w dużych dawkach [31];
- alkaloidów *Vinca* [31], [36], przy czym w części wytycznych, w tym zaleceniach polskich, są one wymieniane jako dodatkowa terapia (doraźna lub do zastosowania po niepowodzeniu innych, standardowych metod leczenia, w tym GKS i TPO-RA) [45], [46].



Nie u wszystkich pacjentów z ITP można przeprowadzić splenektomię. Potencjalne przeciwwskazania do zabiegu obejmują cukrzycę, zastoinową niewydolność serca, chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyń mózgowych, astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz starszy wiek (powyżej 60, 70 lub 80 lat) ze względu na wysoki wskaźnik powikłań i słabszą odpowiedź na leczenie. Pacjenci z chorobami współistniejącymi, które zwiększają ryzyko powikłań oraz pacjenci z niedoborem odporności i wtórnym ITP, np. pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID), zapaleniem wątroby typu C, neutropenią, prawdopodobnie toczniem rumieniowatym układowym również nie mają wskazań do przeprowadzenia zabiegu splenektomii. Przy decyzji o przeprowadzeniu splenektomii bierze się pod uwagę prognozowaną odpowiedź na zabieg [83], [84]. Pacjenci z ITP i przeciwwskazaniami do splenektomii są zdani wyłącznie na leczenie farmakologiczne.

Pomimo dostępności refundowanych opcji terapeutycznych, niezaspokojone potrzeby dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w Polsce wciąż obejmują przede wszystkim:

- **dostępność nowych, podawanych doustnie agonistów receptora TPO, z ulepszonym profilem bezpieczeństwa i własnościami farmakokinetycznymi;**
- **dostępność możliwie szerokiej gamy produktów leczniczych, pozwalająca na odpowiedni dobór i personalizację leczenia.**

Technologię wnioskowaną stanowi zastosowanie produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, 20 mg, tabletki powlekane) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny, którzy przeszli splenektomię). Produkt leczniczy Doptelet® należy do grupy agonistów receptora trombopoetyny i naśladuje działanie biologiczne trombopoetyny w stymulowaniu rozwoju i dojrzewania megakariocytów, co skutkuje zwiększeniem liczby płytek krwi [16]. **W przeciwieństwie do eltrombopagu, awatrombopag nie wykazuje znaczącej hepatotoksyczności, jak również nie wymaga przyjęcia przed posiłkiem, co stanowić może ułatwienie dla wielu chorych. Także w porównaniu z romiplostymem analizowana interwencja cechuje się dogodniejszą formą podania. Ponadto przeciwwskazaniem do stosowania awatrombopagu nie jest nadwrażliwość na białka wytwarzane przez E. coli** [16], [76], [77]. W maju 2018 roku Doptelet® został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do leczenia małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają zostać poddani zabiegowi, a w czerwcu 2019 roku przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) do leczenia ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają zostać poddani zabiegowi inwazyjnemu. Także w czerwcu 2019 roku FDA zarejestrowała Doptelet® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną z niewystarczającą odpowiedzią na poprzednie terapie [47], [48]. W styczniu 2021 roku Komisja Europejska zatwierdziła rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Doptelet® o leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) w całej Unii Europejskiej [49].

W zakresie skuteczności produktu leczniczego Doptelet® wykazano, iż stosowanie awatrombopagu w porównaniu z placebo, w populacji dorosłych u pacjentów z przewlekłą ITP, wiąże się z dłuższym czasem utrzymywania **liczby płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ , bez konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Ponadto, u większego odsetka pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem liczba płytek krwi wynosiła  $\geq 50 \times 10^9/l$  w 8. dniu badania, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.** Dodatkowo, mimo że na początku badania niewielu pacjentów otrzymywało jednocześnie inne leki na ITP, **u większego odsetka pacjentów z grupy leczonej awatrombopagiem zredukowano stosowanie przyjmowanych jednocześnie preparatów przeciwko ITP, w porównaniu z grupą kontrolną** [16].

Awatrombopag (produkt leczniczy Doptelet®) nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych [4].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce za najbardziej adekwatne komparatory dla produktu leczniczego Doptelet® stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, opornych na inne metody leczenia uznano preparaty z grupy agonistów receptora trombopoetyny refundowane w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”:

- eltrombopag – u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności,
- romiplostim - u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina), po nieskutecznej splenektomii.

Jak do tej pory polska AOTMiT jak i większość światowych agencji oceny technologii medycznych nie wydała rekomendacji dotyczących zastosowania awatrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia [15], [7]-[9], [11], [14], co zapewne wynika z jego niedawnego dopuszczenia do obrotu (2021 rok) na terenie Unii Europejskiej w analizowanym wskazaniu. Niemiecka agencja G-BA [13] wydała pozytywną opinię dotyczącą zastosowania awatrombopagu u pacjentów z przewlekłym ITP, opornych na inne metody leczenia, podobnie jak szkocka agencja SMC [69], natomiast francuska agencja HAS wydała opinię negatywną dotyczącą finansowania awatrombopagu w ITP opornej na inne metody leczenia [12].

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

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag; 20 mg, tabletki powlekane), stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w analizowanym wskazaniu, w ramach włączenia awatrombopagu do zmodyfikowanego programu lekowego B.97 „ Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” [81].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) na potrzeby porównania klinicznego oraz ekonomicznego względem produktu leczniczego Doptelet® w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Doptelet®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie charakterystyki interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Doptelet®);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu);
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania interwencji wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania interwencji wnioskowanej oraz komparatora w analizowanym wskazaniu.

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

Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag; 20 mg tabletki powlekane), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [16] jest wskazany:

- w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi – wskazanie nie stanowiące przedmiotu niniejszej analizy;
- **w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary chronic immune thrombocytopenia, ITP*) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny)** – populacja wnioskowana została zawężona w stosunku wskazania przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego do **dorosłych pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny)**, z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku nieskuteczności splenektomii.

Produkt leczniczy Doptelet® nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.

Podstawowe informacje dotyczące włączenia i wykluczenia z leczenia awatrombopagiem (Doptelet®) w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.97 zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1].

**Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia awatrombopagiem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.97 [81].**

<b>Kryteria kwalifikacji do leczenia awatrombopagiem</b>
1) wiek $\geq 18$ lat; 2) rozpoznanie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; 4) przeciwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie albo nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Przeciwwskazania do stosowania awatrombopagu zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego [16].
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.
<b>Dawkowanie awatrombopagu</b>
1) zalecana dawka początkowa awatrombopagu wynosi 20 mg raz na dobę; 2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego [16];
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>
1) nadwrażliwość na: a) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą – dotyczy leczenia eltrombopagiem oraz awatrombopagiem; b) substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z Escherichia coli – dotyczy leczenia romiplostymem; 2) zaburzenia czynności wątroby: - wynik w skali Child-Pugh $\geq 5$ – dotyczy leczenia eltrombopagiem, - wynik w skali Child-Pugh $\geq 7$ – dotyczy leczenia romiplostymem; 3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy: a) będzie narastać albo b) będzie utrzymywać się $\geq 4$ tygodni; albo c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej; albo d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby - <u>dotyczy wyłącznie chorych leczonych eltrombopagiem:</u> 4) ciąża; 5) karmienie piersią; 6) brak odpowiedzi na leczenie: - eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary) lub - romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 $\mu$ g/kg mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia - lub awatrombopagiem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do $\geq 50 \times 10^9/L$

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

**Pierwotna małopłytkowość immunologiczna** (ang. *primary immune thrombocytopenia* [*idiopathic thrombocytopenic purpura*], ITP) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się liczbą płytek krwi poniżej  $100 \times 10^9/l$ . Objawy kliniczne obejmują występowanie wybroczyn, plamicy, krwiaków podskórnych i krwawień. Postaci ITP dzieli się w oparciu o czas trwania choroby na:

- nowo zdiagnozowaną (ang. *newly diagnosed*) - od diagnozy do 3 miesięcy;
- przetrwałą (ang. *persistent*) - 3-12 miesięcy;
- **przewlekłą (ang. *chronic*) - trwającą dłużej niż 12 miesięcy [17], [27], [46].**

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) pierwotna małopłytkowość immunologiczna klasyfikowana jest pod kodem D69.3 [1].

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Pierwotna trombocytopenia immunologiczna jest chorobą, której etiologia nie jest całkowicie poznana. Wiadomo jednak, iż spowodowana jest ona głównie działaniem autooprzeciwciał IgG, które wiążą się z płytkami krwi i megakariocytami (MK), atakując antygeny powierzchniowe, takie jak glikoproteiny (GP)  $\alpha$ IIB $\beta$ 3 (GPIIb/IIIa) i GPIb-IX-V. Płytki krwi ze związanymi autooprzeciwciałami są następnie rozpoznawane przez fagocyty z receptorami Fc (Fc $\gamma$ Rs), co powoduje ich nasiloną fagocytozę i uszkodzenia, przede wszystkim, w obrębie śledziony. Z kolei wiązanie autooprzeciwciał z MK może hamować ich dojrzewanie lub prowadzić do ich zniszczenia [18].

U wielu chorych obserwowany jest także obniżony poziom trombopoetyny (TPO), co uniemożliwia normalizację liczby trombocytów oraz zaburzenia trombopoetyny [18].

W niszczeniu płytek krwi oraz megakariocytów biorą udział także autoreaktywne limfocyty T. Dlatego też, pomimo zwiększonej liczby MK obserwowanej w szpiku kostnym niektórych pacjentów, wiele z nich wykazuje oznaki nieprawidłowości morfologicznych, w tym ultrastrukturę apoptotyczną, a także aktywację kaspazy-3.

U chorych na ITP obserwuje się także zaburzony profil cytokinowy, np. podwyższone poziomy interleukiny (IL) -2, interferonu (IFN) - $\gamma$  i IL-17 w surowicy krwi [18].

Podsumowując, główne czynniki związane z etiologią i patogenezą ITP obejmują:

- autooprzeciwciała płytkowe:
  - płytki krwi pokryte przeciwciałami wiążą się z receptorami Fc na makrofagach w wątrobie i śledzionie, a następnie ulegają degradacji;
  - uszkodzone płytki krwi wiążą się z receptorami Ashwella-Morella w wątrobie, a następnie ulegają degradacji;
  - autooprzeciwciała bezpośrednio uszkodzają płytki krwi oraz zakłócają ich czynność;

- limfocyty T:
  - zmniejszona liczba regulacyjnych limfocytów T (Treg) prowadzi do deregulacji odpowiedzi immunologicznej;
  - limfocyty T bezpośrednio uszkodzają płytki krwi;
- upośledzoną trombopoezę:
  - autoprzeciwciała uszkodzające megakariocyty;
  - obecność względnego niedoboru trombopoetyny;
  - upośledzoną produkcję trombopoetyny [45].

### **Czynniki ryzyka**

Częstość występowania ITP wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 60 roku życia. Predyspozycję do zachorowania stanowi także płeć żeńska - wśród osób w wieku 30-60 lat, u których rozpoznano postać przewlekłą pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, na jednego pacjenta płci męskiej przypada 2,6 przypadków rozpoznanych wśród kobiet [19].

## **2.3. ROZPOZNAWANIE PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ**

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opiera się na występowaniu **izolowanej małopłytkowości** (liczba trombocytów we krwi obwodowej  $<100\ 000/\mu\text{l}$ ), **bez innych, wywołujących ją przyczyn (główne kryterium rozpoznania ITP)** [27], [46].

Do badań podstawowych pozwalających na rozpoznanie ITP zalicza się:

- wywiad rodzinny i medyczny;
- badanie przedmiotowe;
- badanie morfologii krwi i retykulocytów;
- rozmaz krwi obwodowej;
- ocenę biopsji szpiku (u wybranych chorych);
- grupę krwi;
- bezpośredni test antyglobulinowy;
- badanie w kierunku HIV i wirusa zapalenia wątroby typu C [46].

### **Podstawowe badanie lekarskie [30]**

Badanie przedmiotowe w przebiegu ITP powinno być prawidłowe, z wyjątkiem objawów krwawienia.

Objawy konstytucyjne (np. gorączka, utrata masy ciała, powiększenie wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych) mogą wskazywać na inną chorobę podstawową (np. przewlekłą chorobę wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, lizosomalną chorobę spichrzeniową lub chorobę limfoproliferacyjną).

### Wywiad lekarski indywidualny i rodzinny [36]

Wywiad lekarski w diagnostyce ITP powinien obejmować:

- historię osobistą w tym: przyjmowane leki na receptę i bez recepty, nadużywanie alkoholu, spożycie chininy, niedawne transfuzje;
- historię rodzinną, z uwzględnieniem wrodzonych małopłytkowości.

### Morfologia krwi obwodowej [27]

Pierwotną małopłytkowość immunologiczną podejrzewa się w przypadku zaobserwowania w badaniu morfologicznym krwi obwodowej:

- liczby trombocytów od kilku do 100 tysięcy/ $\mu\text{l}$ ;
- obecności płytek olbrzymich;
- zwiększonej średniej objętości płytek krwi (podwyższony parametr MPV [ang. *Mean Platelet Volume*, średnia objętość trombocytów]).

### Rozmaz krwi obwodowej [30]

Wykonanie rozmazu krwi obwodowej stanowi badanie różnicujące, ponieważ pozwala wykluczyć:

- rzekomą trombocytopenię spowodowaną aglutynacją płytek krwi zależną od EDTA;
- zakrzepową plamicę małopłytkową;
- zespół hemolityczno-mocznicowy;
- chorobę związaną z ciężkim łańcuchem 9 miozyny;
- małopłytkowość dziedziczną.

### Morfologia szpiku kostnego [27]

W biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji wykazuje się zwykle zwiększoną liczbę megakariocytów, jednak bez cech dysplazji. Badanie to wykonuje się w przypadku:

- chorych w wieku  $>60$  lat, ponieważ umożliwia ono w tych przypadkach różnicowanie z zespołami mielodysplastycznymi;
- przed planowaną splenektomią;
- w razie nawrotu choroby po splenektomii.

### Inne badania pomocnicze [27]

Inne badania pomocnicze istotne szczególnie w zakresie diagnostyki różnicowej z innymi schorzeniami mogącymi stanowić przyczynę wystąpienia trombocytopenii, jak również analizy występowania chorób współistniejących obejmują:

- badania w kierunku zakażenia:
  - wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *Hepatitis C Virus*, HCV);
  - ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV);
  - *Helicobacter pylori*;



- oznaczanie TSH i przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie - przydatne, ponieważ nadczynność tarczycy obserwowana jest u 8—14% chorych na ITP;
- oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych - pomocne w różnicowaniu z toczeniem rumieniowatym układowym;
- oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych;
- oznaczenie stężenia immunoglobulin G (IgG), M (IgM) i A (IgA) - pospolity zmienny niedobór odporności stwierdzany jest u około 20% chorych na ITP;
- test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym - różnicowanie z małopłytkowością związaną z przebiegiem ciąży;
- badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) w kierunku parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii - pomocne w diagnostyce przyczyn wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej i różnicowaniu z tym schorzeniem.

Nie zaleca się badania w kierunku przeciwciał przeciwplatekcyjnych w rutynowej diagnostyce, gdyż nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych [27]. W przypadku występowania krwawienia w przebiegu ITP częścią procesu diagnostycznego jest także określenie stopnia nasilenia krwawienia. Stopnie krwawienia według Światowej Organizacji zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) i *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v4.0) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Stopnie krwawienia według Światowej Organizacji zdrowia i *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v4.0) [45].**

Stopień krwawienia	Definicja
<b>0</b>	Brak objawów krwawienia
<b>I</b>	- wybroczyny - małe krwinki, wybroczyny (<10 cm) - krwawienie z błon śluzowych (usta, nos) - krwawienie z nosa (<1 godziny, bez konieczności interwencji lekarskiej) - krwotoki podspojówkowe - krwawienie z pochwy (niezależnie od miesiączki, konieczne nie więcej niż 2 opatrunki dziennie)
<b>II (brak konieczności transfuzji)</b>	- krwinki, wybroczyny (> 10 cm) - krwawienie z nosa (> 1 godziny lub z koniecznością wykonania tamponady) - krwawienie z siatkówki bez zaburzeń widzenia - krwawienie z pochwy (niezależnie od miesiączki, wymagane więcej niż 2 opatrunki dziennie) - stolec samoistny, krwawe wymioty, krwioplucie, krwiomocz, hematochezia - krwawienie z miejsca nakłucia - krwawienie w mięśniach i stawach
<b>III (konieczność przeprowadzenia transfuzji)</b>	- krwawienie z nosa - krwawienie z błon śluzowych (usta, nos) - krwawienie z pochwy - stolec samoistny, krwawe wymioty, krwioplucie, krwiomocz, hematochezia - krwawienie z miejsc nakłucia - krwawienie z mięśni i stawów
<b>IV (zagrożające życiu; potencjalnie związane z permanentnym upośledzeniem funkcjonalnym)</b>	- krwotok siatkówkowy z upośledzeniem wzroku - krwawienie z ośrodkowego układu nerwowego - krwotoki w innych narządach z upośledzeniem czynnościowym (stawy, mięśnie, nerki, płuca itp.) - krwawienie śmiertelne (w skali NCI CTCAE stopniowane jako 0V)

NCI CTCAE: Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych wg Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*);

## 2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

### Obraz kliniczny

Objawy kliniczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych cechują się wysokim stopniem zróżnicowania - może ona mieć początek ostry lub też od pierwszych stadiów choroby cechować się przebiegiem skąpoobjawowym [27].

Postaci ITP dzieli się w oparciu o czas, który upłynął od momentu diagnozy choroby na:

- nowo zdiagnozowaną (ang. *newly diagnosed*) - od diagnozy do 3 miesięcy;
- trwałą (ang. *persistent*) - 3-12 miesięcy od diagnozy;
- **przewlekłą (ang. *chronic*) - utrzymującą się ponad 12 miesięcy od diagnozy [17], [27].**

Do najczęstszych objawów pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należą krwawienia o różnym nasileniu, w tym:

- krwawienia z nosa i/lub dziąseł;
- obfite i przedłużające się krwawienia miesiączkowe u kobiet;
- wybroczyny skórne, często w postaci czerwono-fioletowych plamek o niewielkim rozmiarze, występujących zwykle w obrębie błon śluzowych i na dalszych częściach kończyn (np. podudziach);
- zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych [27], [28].

Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko [27].

Ryzyko krwawień uzależnione jest od:

- liczby trombocytów;
- stopnia nasilenia skazy krwotocznej;
- wieku pacjenta;
- obecności współtowarzyszących chorób predysponujących do krwawień;
- przyjmowania leków przeciwzakrzepowych;
- planowanych zabiegów inwazyjnych;
- poziomu aktywności i stylu życia pacjenta [29].

Dodatkowo, niska liczba płytek krwi objawiać się może nasilonym uczuciem zmęczenia [24].

### Przebieg naturalny

Naturalny przebieg przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów cechuje się wysokim stopniem zróżnicowania osobniczego i uzależniony jest głównie od nasilenia objawów. Dodatkowo, w przebiegu choroby obserwuje się okresy remisji i nawrotów [25], [27]. ITP przebiegać może całkowicie

beobjawowo (stwierdzana jest tylko w badaniu morfologicznym krwi, w oparciu o niedostateczną liczbę trombocytów), lub manifestować się w sposób łagodny, czy też bardziej nasilony, prowadzący do ciężkich krwotoków [25]. U około 10% chorych ITP ustępuje samoistnie w ciągu 1–2 lat od wystąpienia pierwszych objawów [27].

### **Powikłania**

Najpoważniejszym, choć relatywnie rzadko obserwowanym, powikłaniem związanym z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną jest nasilone krwawienie, zwłaszcza krwawienie do mózgu (krwotok wewnątrzczaszkowy), które może być śmiertelne [20].

Inne powikłania obserwowane u pacjentów z ITP związane są głównie z zastosowanym leczeniem i obejmują:

- działania niepożądane będące wynikiem długotrwałego przyjmowania glikokortykosteroidów, obejmujące m.in. utratę masy kostnej, zaćmę czy podwyższenie poziomu glukozy we krwi; dotyczyć one mogą przede wszystkim chorych z przewlekłym i ciężkim przebiegiem ITP;
- powikłania po splenektomii obejmujące m.in. trwałą podatność na infekcje;
- istotne krwawienia prowadzące do wystąpienia niedoborów żelaza;
- ryzyko zakrzepicy żyłnej - 2-krotnie zwiększone w porównaniu z populacją ogólną, co spowodowane jest zwiększonym stężeniem mikrocząstek pozakrzepowych pochodzenia płytkowego i/lub występowaniem przeciwciał antyfosfolipidowych we krwi; dotyczy to szczególnie chorych >60 roku życia [20], [27], [48].

Dodatkowe powikłania dotyczyć mogą kobiet w ciąży, w przypadku których przeciwciała przeciwko płytkom krwi mogą przenikać przez łożysko i wpływać na liczbę trombocytów dziecka. Pacjentki z bardzo niską liczbą płytek krwi mają również zwiększone ryzyko obfitego krwawienia podczas porodu [20].

### **Związana z chorobą utrata jakości życia**

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą istotnie wpływającą na jakość życia chorych, zarówno w zakresie fizycznym, emocjonalnym jak i społecznym [21].

Chorzy odczuwają istotne ograniczenia w zakresie życia towarzyskiego, czy rekreacji, które spowodowane są, między innymi, widocznymi krwiakami podskórnymi, będącymi jednym z najczęstszych objawów choroby [22]. Ważnym problemem społecznym zidentyfikowanym u chorych z ITP jest także negatywny wpływ choroby na związek z partnerem, w tym aktywność seksualną, którego przyczyną jest zmniejszenie libido obserwowane u obu płci oraz krwiaki podskórne i krwawienia podczas stosunku, występujące szczególnie u kobiet [21].

Istotnym problemem wpływającym na jakość życia chorych jest także konieczność ograniczenia udziału w aktywności fizycznej, nie tylko ze względu na unikanie kontaktów społecznych czy towarzyszące chorobie

zmęczenie, ale także z powodu podwyższonego ryzyka krwawień związanego z aktywną ITP [21]. Należy również zauważyć, iż przypadku wystąpienia silnego krwawienia pacjenci muszą być hospitalizowani, co może dodatkowo znacząco wpłynąć na jakość życia [35].

Warto zwrócić uwagę, iż podwyższone ryzyko krwawień istotnie wpływa na samopoczucie psychiczne chorych także poprzez wywoływanie lęku przed wystąpieniem krwotoku [21]. Problem ten potwierdzono, między innymi, w badaniu przekrojowym 111 dorosłych z przewlekłą postacią ITP, w którym oceniano, przykładowo, lęk przed krwawieniem, który u 35% chorych okazał się umiarkowany do silnego. Dodatkowo, w tym samym badaniu, u 37% pacjentów stwierdzono umiarkowaną do bardzo ciężkiej depresję, a u 21% - zaburzenia lękowe. Co więcej, większy strach przed krwawieniem był istotnie powiązany z relatywnie silniejszym lękiem i depresją ( $p < 0,05$ ). Z kolei nasilenie obu tych zaburzeń miało istotny, negatywny wpływ na wszystkie domeny jakości życia, oceniane w kwestionariuszu SF-36 ( $p < 0,001$ ) [23].

Ponadto, w opracowaniu opartym na przeglądzie systematycznym literatury oraz wywiadzie z pacjentami większość (87%) chorych stwierdziła, że ITP negatywnie wpływało na ich pracę zawodową, w tym możliwości awansu czy ogólną produktywność [22].

**Podsumowując, aktywna przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna stanowi przyczynę istotnego obniżenia jakości życia chorych w zakresie zdrowia fizycznego, psychicznego, relacji społecznych i partnerskich. Wpływa ona także negatywnie na aktywność i produktywność pacjentów, w tym zarówno na pracę zawodową, rozwój osobisty, jak i rekreację i realizację pasji.**

### **Monitorowanie postępu choroby**

Postęp pierwotnej małopłytkowości immunologicznej monitorowany jest, przede wszystkim, w oparciu o analizę liczby trombocytów. Należy w tym przypadku pamiętać, iż głównym celem leczenia ITP jest zapewnienie bezpiecznej liczby płytek krwi (tj. takiej, która zapobiega poważnemu krwawieniu, zwykle  $50 \times 10^9/l$ ), a nie skorygowanie liczby płytek do normalnego poziomu [37].

Monitorowanie postępu choroby odbywa się także poprzez **analizę jej ciężkości/ nasilenia**. Zgodnie z definicjami opracowanymi przez Międzynarodowy Panel Ekspertów poważna pierwotna małopłytkowość immunologiczna definiowana jest jako obecność objawów krwawienia w momencie stwierdzenia choroby, wystarczających do podjęcia leczenia, lub pojawienie się nowych objawów krwawienia wymagających dodatkowej interwencji terapeutycznej z użyciem innego środka zwiększającego liczbę płytek krwi lub zwiększonej dawki leków [37].

Istotną częścią monitorowania przebiegu choroby jest określenie jej aktywności, w tym ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie. Proponowane przez Międzynarodowy Panel Ekspertów kryteria oceny odpowiedzi na leczenie ITP przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Proponowane przez Międzynarodowy Panel Ekspertów kryteria oceny odpowiedzi na leczenie ITP [37].**

Parametry oceny odpowiedzi na leczenie	Istotne punkty końcowe/ definicje
<b>Jakość odpowiedzi na leczenie**</b>	<u>Odpowiedź całkowita (pełna)</u> : liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i brak krwawienia.
	<u>Odpowiedź</u> : liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ i co najmniej 2-krotne zwiększenie ich liczby wyjściowej i brak krwawienia.
	<u>Czas do wystąpienia odpowiedzi</u> : czas od rozpoczęcia leczenia do czasu osiągnięcia odpowiedzi całkowitej (pełnej) lub odpowiedzi <sup>†</sup> .
	<u>Brak odpowiedzi</u> : liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9/l$ lub mniej niż 2-krotne zwiększenie wyjściowej liczby płytek krwi lub występowanie krwawienia.
	<u>Utrata odpowiedzi lub odpowiedzi całkowitej (pełnej)</u> : liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$ lub krwawienie (po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi całkowitej (pełnej) lub poniżej $30 \times 10^9/l$ lub mniej niż 2-krotne zwiększenie początkowej liczby płytek krwi lub występowanie krwawienia (po wcześniejszym wystąpieniu odpowiedzi).
<b>Czas trwania (utrzymywania się) odpowiedzi<sup>§</sup></b>	Mierzony od osiągnięcia odpowiedzi lub odpowiedzi całkowitej (pełnej) do jej utraty, jako odsetek skumulowanego czasu utrzymywania się danej odpowiedzi w badanym okresie, jak również całkowity obserwowany czas odpowiedzi.
<b>Zależność od glikokortykosteroidów</b>	Konieczność ciągłego lub powtarzanego podawania glikokortykosteroidów przez co najmniej 2 miesiące w celu utrzymania liczby płytek krwi na poziomie co najmniej $30 \times 10^9/l$ i/lub uniknięcia krwawienia.  Pacjenci z zależnością od glikokortykosteroidów uważani są za niereagujących na leczenie.
<b>Wyniki uzupełniające (jeśli analiza jest możliwa)</b>	<u>Objawy krwawienia</u> mierzone w zwalidowanej skali (wymaga dodatkowych badań).
	<u>Ocena jakości życia</u> związanej ze stanem zdrowia mierzona za pomocą zwalidowanego narzędzia.

\*Liczbę płytek krwi należy potwierdzić przy co najmniej 2 oddzielnych pomiarach (co najmniej 7 dni odstępu pomiędzy pomiarami, w przypadku określenia odpowiedzi lub odpowiedzi całkowitej (pełnej)) lub w odstępie 1 dnia w przypadku określenia braku lub utraty odpowiedzi. <sup>†</sup>Wyjściowa liczba płytek krwi odnosi się do liczby płytek krwi w czasie rozpoczęcia leczenia; do oceny odpowiedzi po splenektomii podstawowa liczba płytek krwi odnosi się do liczby płytek krwi przed pierwszym leczeniem pacjenta (leczenie początkowe). <sup>‡</sup>Późnych odpowiedzi nieprzypisywanych badanemu leczeniu nie należy definiować jako odpowiedzi lub odpowiedzi całkowitej (pełnej). <sup>§</sup>Dwie definicje nie wykluczają się wzajemnie: pierwsza definicja, zbiorczo reprezentowana za pomocą analizy Kaplana-Meiera, jest bardziej odpowiednia dla krótkotrwałych terapii mających na celu wywołanie przedłużonej remisji choroby, podczas gdy druga jest bardziej odpowiednia do oceny ogólnych korzyści z ciągłego lub przerywanego wielokrotnego podawania środków wymagających dostosowania dawki z przewidywanymi przejściowymi utratami odpowiedzi na leczenie.

Brak odpowiedzi na leczenie związany może być z oporną na leczenie postacią ITP, której definicje zaproponowane przez Międzynarodowy Panel Ekspertów zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Proponowane przez Międzynarodowy Panel Ekspertów definicje i pojęcia odnoszące się do ITP opornej na leczenie [37].**

Parametry	Definicje/ pojęcia
<b>Definicja (wszystkie kryteria muszą być spełnione)</b>	Brak odpowiedzi lub jej utrata po splenektomii*.
	Konieczność leczenia (w tym między innymi niską dawką kortykosteroidów) w celu zminimalizowania ryzyka klinicznie znaczącego krwawienia <sup>†</sup> . Sama potrzeba leczenia na żądanie lub leczenia wspomagającego nie kwalifikuje pacjenta jako opornego.
	Pierwotna małopłytkowość potwierdzona wykluczeniem innych przyczyn trombocytopenii

Parametry	Definicje/ pojęcia
Definicja odpowiedzi na terapię w opornej na leczenie ITP	Zdolność do utrzymania liczby płytek krwi wystarczającej do zapobiegania klinicznie istotnemu krwawieniu <sup>†§</sup> .
	Możliwość zmniejszenia dawki leków (np. glikokortykosteroidów) nie kwalifikuje do oceny odpowiedzi na leczenie, ale należy ją monitorować.
Definicja odpowiedzi na terapię doraźną	Kontrola krwawienia w określonej sytuacji
	Uzyskanie liczby płytek krwi wystarczającej do wykonania zabiegu lub zminimalizowania krwawienia po urazie

\*Może nie mieć zastosowania u dzieci lub pacjentów ze śledzioną dodatkową. <sup>†</sup>Objawy krwawienia mierzone w zwalidowanej skali, jeśli jest to możliwe (wymaga dalszych badań). <sup>§</sup>Nie można podać ścisłej definicji odpowiedzi pod względem wstępnie określonej liczby płytek krwi i może ona nie być odpowiednia przy rozważaniu stosunku ryzyka do korzyści w opornej na leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, ponieważ kompromis między skutecznością określonego leczenia a jego krótko- i długoterminową toksycznością jest różny u różnych pacjentów.

**Ocena jakości życia** stanowi dodatkowy element monitorowania postępu choroby, przy czym wykorzystywane są:

- skale ogólne, przeznaczone do zastosowania w zróżnicowanych grupach osób, niezależnie od występowania bądź też braku jakiegokolwiek schorzenia:
  - Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. *36-Item Short-Form Health Survey, SF-36*);
  - podskala zmęczenia Oceny Funkcjonalnej w Terapii Chorób Przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale, FACIT fatigue*);
  - podskala małopłytkowości skali Oceny Funkcjonalnej w Leczeniu Raka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy Thrombocytopenia Subscale, FACT-Th6*);
- narzędzia specyficzne dla pierwotnej małopłytkowości immunologicznej - Kwestionariusz Oceny Pacjentów z Małopłytkowością Immunologiczną (ang. *Immune Thrombocytopenia Patient Assessment Questionnaire, ITP- PAQ*) [21].

## **Rokowanie**

Rokowanie w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest ogólnie dobre, nawet w przypadku pacjentów z poważnym przebiegiem schorzenia [24], [25]. Współczynnik śmiertelności wynosi generalnie poniżej 2%, ale rzadko może przekraczać 10% u pacjentów opornych na leczenie pierwszego i drugiego rzutu (w tym splenektomię) [34].

Przewlekła postać ITP może utrzymywać się przez wiele lat, a większość pacjentów może w odpowiednim momencie przerwać leczenie i utrzymać bezpieczną, zoptymalizowaną liczbę płytek krwi [24], [25].

Gdy konieczne jest leczenie, około 50% pacjentów stosujących prednizon osiąga prawidłową liczbę płytek krwi w ciągu 4-6 tygodni. Jednak, u wielu osób liczba trombocytów ponownie spada po zredukowaniu dawki leku. W przypadku usunięcia śledziony przeprowadzanego u chorych opornych na leczenie farmakologiczne po tygodniu od splenektomii około 70% dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP osiąga prawidłową liczbę płytek krwi [26].

## 2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE PROBLEMEM PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ NA ŚWIECIE I W POLSCE

### **Epidemiologia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej na świecie i w Polsce**

Odnalezione w literaturze informacje dotyczące epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Odnalezione w literaturze informacje dotyczące epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych [19], [32], [33], [34].**

Kraj/ obszar	Zapadalność [liczba przypadków]	Chorobowość [liczba przypadków]
<b>Polska</b>	3-3,5/100 000/rok	9,5-12/100 000
<b>Europa</b>	2,7-3,9/100 000/rok	1-4/100 000
<b>Szwecja</b>	1,8/ 100 000 pacjentolat	10,7/ 100 000 dorosłych
<b>Dania</b>	2,8/ 100 000 pacjentolat	10,0/ 100 000 dorosłych
<b>Norwegia</b>	2,1/ 100 000 pacjentolat	b.d.
<b>USA</b>	3,3/100 000 dorosłych/rok	b.d.

b.d. – brak danych;

Według danych opublikowanych w roku 2019 w dokumencie wydanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji **zapadalność na ITP w Polsce wynosi 3-3,5/ 100 000 osób na rok, a chorobowość - 9,5-12/100 000** [32]. Wskaźniki te, w populacjach innych krajów wahają się od 1,8 do 3,9/ 100 000 osób rocznie w przypadku zapadalności i 1-12/100 000 osób w zakresie chorobowości [19], [32], [33], [34]. Biorąc pod uwagę przedstawione wskaźniki chorobowości **pierwotna małopłytkowość immunologiczna stanowi chorobę rzadką**, ponieważ zgodnie z definicją zalecaną na terenie Unii Europejskiej, w tym stosowaną także w Polsce, za choroby rzadkie uznaje się schorzenia, których częstość występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób (50 przypadków na 100 000 osób) [38].

Szacuje się także, iż **przetrwała (utrzymująca się 3-6 miesięcy) lub przewlekła (utrzymująca się powyżej 12 miesięcy) postać choroby dotyczy około 70% dorosłych z ITP** [34].

Dodatkowe dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji polskiej, w latach 2016-2019 przedstawiono w poniższej tabeli (uwzględniono podział ze względu na zastosowane leczenie).



**Tabela 6. Dodatkowe dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji polskiej, w latach 2016-2019 [32], [79], [82].**

Rok	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: D69.3, którzy mieli przeprowadzony zabieg splenektomii (ICD-9: 41.5)	Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: D69.3, którzy nie mieli przeprowadzonego zabiegu splenektomii (ICD-9: 41.5)	Liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego: B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”
2016	39	3 841	-
2017	47	4 104	-
2018	51	3 881	62
2019	Okolo 6 000 <sup>^</sup>		115
<b>Liczba osób leczonych w ramach programu lekowego B.97.</b>			
2020	<b>Lek podany w ramach programu</b>		<b>Liczba chorych</b>
	Eltrombopag		118
	Romiplostym		7

<sup>^</sup>Szacunkowa liczba chorych dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną po nieskutecznej splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) w Polsce podana przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT.

Według najnowszych danych podanych przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT, liczba dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną po nieskutecznej splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) w Polsce wynosi około 6 000 osób [32]. Z kolei liczba pacjentów leczona w programie lekowym B.97 do końca II półrocza roku 2020 wyniosła 125 osób (118 leczonych eltrombopagiem i 7 - romiplostymem) [82]. ITP diagnozowana jest u kobiet częściej niż u mężczyzn (2,6 przypadku wykrytego u kobiety na każdą diagnozę analizowanego schorzenia postawioną u mężczyzny). Ponadto, pomimo, iż do niedawna uważano, że postać przewlekła pierwotnej małopłytkowości immunologicznej dotyka głównie osób młodych i w średnim wieku, w europejskich badaniach populacyjnych wykazano, że średni wiek chorych wynosi 56 lat. Odnotowano w nich także, że częstość zachorowań wzrasta z wiekiem [19], [32]. Zestawienie informacji dotyczących odsetków pacjentów opornych (tj. nieuzyskujących odpowiedzi lub pełnej/ trwałej odpowiedzi na leczenie) na poszczególne terapie ITP przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Zestawienie informacji dotyczących odsetków pacjentów opornych na poszczególne terapie ITP [27].**

Terapia/ lek	Odsetek chorych opornych na leczenia daną terapią
<b>Glikokortykosteroidy</b>	20%
<b>Dożylnie immunoglobuliny</b>	30-60%*
<b>Immunoglobulina anty-D (anty Rh0)</b>	30-50% <sup>^</sup>
<b>Rytuksymab</b>	40-80% <sup>#</sup>
<b>Agoniści receptorów trombopoetyny</b>	29-41% <sup>§</sup>
<b>Splenektomia</b>	28-34% <sup>&amp;</sup>

\*u 70-80% chorych uzyskuje się zwiększenie liczby płytek w 1. dobie, utrzymujące się przez 1-4 tyg.; u 40% chorych jest ono możliwe do przedłużenia dzięki powtarzaniu wlewow; <sup>^</sup>u pacjentów Rh(D)+ z zachowaną śledzioną uzyskuje się wzrost liczby płytek w ciągu 24 godzin u 50-70% chorych; <sup>#</sup>odsetek całkowitych/ częściowych odpowiedzi wynosi około 60%, przy czym u około 38% pacjentów jest to długotrwała remisja (1 rok), która jednak utrzymuje się 5 lat jedynie u ~20% pacjentów; <sup>§</sup>leki z grupy TPO-RA są skuteczne u 59-81% chorych na ITP; <sup>&</sup>odsetek długotrwałych remisji wynosi 66-72%.



Należy zwrócić uwagę, iż spośród wymienionych w powyższej tabeli opcji terapeutycznych, najniższy odsetek pacjentów z ITP jest oporny na terapię lekami z grupy agonistów receptorów trombopoetyny. Jest to szczególnie wyraźne w przypadku porównania z rytuksymabem, który, podobnie jak TPO-RA, należy do leków wykorzystywanych w dalszych liniach terapii.

Nie zidentyfikowano natomiast danych u jakiego odsetka pacjentów w Polsce z ITP występują przeciwwskazania do wykonania splenektomii.

### **Obciążenie społeczne i ekonomiczne**

Nie zidentyfikowano polskich danych dotyczących obciążenia społecznego i ekonomicznego problemem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Dostępne dane z innych państw zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Zestawienie kosztów związanych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [39]-[42].**

Państwo/ obszar	Koszt leczenia ITP
Francja (dane za rok 2007)	26 581 €/ rok/ pacjenta hospitalizowanego
USA (dane za rok 2019)*	21 290 \$US/ rok/ pacjenta
Włochy (dane za rok 2008)	4 000 000 €/ rok

\*Dane zbierane były dla całości populacji z ITP (tj. także dla pacjentów pediatrycznych), niemniej jednak przeważająca część świadczeń obejmowała osoby dorosłe, stąd też podana wartość stanowi wiarygodne odzwierciedlenie obciążenia ekonomicznego w analizowanej populacji; ITP: pierwotna małopłytkowość immunologiczna;

W amerykańskim badaniu ankietowym dotyczącym produktywności zawodowej, z udziałem 1 002 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i 1 031 osób z grupy kontrolnej odnotowano, iż **pacjenci z ITP, w porównaniu do grupy kontrolnej, statystycznie istotnie częściej:**

- odbywali wizyty u lekarza pierwszego kontaktu (20% vs 11%) i specjalistów (28% w porównaniu z 11%) w porównaniu z grupą kontrolną ( $p \leq 0,001$ );
- wykorzystywali zwolnienia lekarskie (56% vs 30%);
- opuszczali godziny pracy w minionym tygodniu (18% vs 13%).

Dodatkowo, chorzy z ITP uzyskali istotnie gorsze wyniki niż grupa kontrolna we wszystkich analizowanych domenach wydajności pracy [43].

Podsumowując, przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna wiąże się ze znacznymi kosztami medycznymi w przeliczeniu na pacjenta, głównie z powodu hospitalizacji wymaganej w celu opanowania krwawień, kosztów leków i kosztów interwencji chirurgicznych. Należy także podkreślić, iż obciążenie ekonomiczne ITP jest dodatkowo wyższe w przypadku pacjentów opornych na leczenie i chorych z poważnym przebiegiem choroby. Co więcej, ITP istotnie wpływa na produktywność i wydajności pracy chorych [39]-[42].

**Warto także zwrócić uwagę, iż stosowanie agonistów receptora trombopoetyny (ang. *thrombopoietin receptor agonist*, TPO-RA) u pacjentów z pierwotną małopłytkowością**

**immunologiczną może stanowić bardziej efektywne wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, w porównaniu do standardowych terapii [40].**

## **2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W LECZENIU PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ**

Aktywne leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zalecane jest jedynie w przypadku chorych, u których liczba płytek krwi wynosi  $<30\ 000/\mu\text{l}$  i u których obserwuje się objawy skazy krwotocznej [27].

Celem leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest:

- zapobieganie krwawieniom, szczególnie o poważnym nasileniu;
- osiągnięcie hemostatycznie efektywnej liczby trombocytów [27].

Dodatkowe czynniki, jakie powinny zostać rozważone podczas doboru leczenia obejmują:

- kontrolę toksyczności leczenia;
- zapewnienie choremu normalnej jakości życia, możliwości wykonywania pracy zawodowej i prowadzenia preferowanego trybu życia, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia;
- indywidualizację leczenia [27].

Celem leczenia ITP nie jest uzyskanie prawidłowej liczby trombocytów, dlatego też możliwe jest przerwanie terapii po uzyskaniu liczby płytek zapewniającej efektywną hemostazę, tj.  $30\ 000\text{--}50\ 000/\mu\text{l}$  [27].

### **Leczenie farmakologiczne**

#### Glikokortykosteroidy (GKS) [27]

Typowo w leczeniu pierwszej linii ITP stosuje się glikokortykosteroidy (GKS). Zestawienie dawkowania GKS, w zależności od sytuacji klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Dawkowanie glikokortykosteroidów w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w zależności od sytuacji klinicznej [27].**

Sytuacja kliniczna	Dawkowanie
<b>Dawkowanie początkowe</b>	- prednizon p.o. 0,5-1,5 mg/kg/d (zwykle rozpoczyna się od 1 mg/kg/d) przez 1–2 tygodnie, - deksametazon p.o. lub i.v. 40 mg/d przez 4 dni co 14 lub 28 dni (1-4 cykli)
<b>Zmniejszanie dawki prednizonu w przypadku wzrostu liczby płytek <math>&gt;50\ 000/\mu\text{l}</math></b>	Co tydzień o 10 mg/d, do 0,5 mg/kg/d, a później o 5 mg/d tygodniowo.
<b>Dawkowanie u chorych nieodpowiadających na leczenie prednizonem w standardowych dawkach</b>	Metyloprednizolon w dużych dawkach (30 mg/kg/d z redukcją dawki co 3. dzień do 1 mg/kg/d).

p.o.: podawane doustnie; i.v.: dożylnie; d: doba;

Prednizon i deksametazon mają podobną skuteczność w zakresie osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (około 60%), jednak drugi z wymienionych leków jest na ogół lepiej tolerowany.

Należy zwrócić uwagę, iż ze względu na liczne działania niepożądane:

- GKS powinny być stosowane przewlekle jedynie w małych dawkach (<10 mg prednizonu/dobę), jeżeli dawka ta pozwala na utrzymanie efektywnej hemostatycznie liczby trombocytów;
- u pacjentów przyjmujących GKS przez >3 miesiące należy stosować suplementację wapnia i witaminy D w celu zapobiegania osteoporozie;
- u chorych nieodpowiadających na leczenie prednizonem, należy je zakończyć w ciągu 2-4 tygodni.

Immunoglobuliny dożylnie (ang. *intravenous immune globulin*, IVIg) i immunoglobulina anty-D/ anty-Rh (Ig anty-D) [27]

Zestawienie informacji dotyczących leczenia IVIg oraz Ig anty-D przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Dawkowanie immunoglobulin w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w zależności od sytuacji klinicznej [27].**

Parametr	Immunoglobuliny dożylnie	Immunoglobulina anty-D
<b>Dawkowanie</b>	1 g/kg/d przez 1-2 dni	75 µg/kg (pojedynczy wlew)
<b>Odsetek pacjentów ze zwiększeniem płytek krwi w pierwszej dobie</b>	70-80% (na 1-4 tygodni)	50-70%*
<b>Dodatkowe informacje</b>	- u 40% chorych można przedłużyć efekt leczenia dzięki powtarzaniu wlewów (0,4-1,0 g/kg co 10-21 dni); - korzystny profil bezpieczeństwa; - w przypadku niektórych chorych GKS mogą wzmacniać odpowiedź na IVIg, jak również zapobiegać reakcjom związanym z wlewem i aseptycznemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych	Niedostępne w Polsce

d: doba; GKS: glikokortykosteroidy; \*w przypadku chorych z zachowaną śledzioną;

Leki immunosupresyjne [27]

Zestawienie dawkowania leków immunosupresyjnych w ITP przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Dawkowanie leków immunosupresyjnych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [27].**

Lek/ substancja czynna	Dawkowanie
<b>Azatiopryna</b>	1-2 mg/kg/d p.o. (maks. 150 mg/d)
<b>Cyklosporyna</b>	5 mg/kg przez pierwsze 6 dni, następnie 2,5-3,0 mg/kg/d (docelowe stężenie leku we krwi 200–400 ng/ml)
<b>Cyklofosfamid</b>	1-2 mg/kg/d p.o. przez >16 tyg.

p.o.: podawane doustnie; d: doba; maks.: dawka maksymalna;

Leki immunosupresyjne stosowane są w przypadku utrzymywania się małopłytkowości objawowej (skaza krwotoczna), pomimo usunięcia śledziony lub u osób z przeciwwskazaniami do kortykoterapii lub splenektomii.

Ze względu na mechanizm działania (inhibicja syntezy przeciwciał przeciwplatek), zwiększenie liczby trombocytów notowane jest nie wcześniej niż po 2 tygodniach. Po uzyskaniu poprawy dawka leku jest redukowana do takiej, przy której liczba neutrofilów we krwi obwodowej wynosi około 1000/ $\mu$ l, a trombocytów – około 50 000/ $\mu$ l. Z kolei niepowodzenie terapii stwierdza się po 3 miesiącach leczenia bez uzyskania odpowiedzi. Ze względu na wysoce niekorzystny profil bezpieczeństwa leczenie immunosupresyjne zastępowane jest obecnie agonistami receptora trombopoetyny.

#### Rytuksymab (przeciwciało monoklonalne) [27]

Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie raz w tygodniu, przez 4 tygodnie, szczególnie w leczeniu ITP odpornej na inne konwencjonalne terapie zachowawcze i splenektomię. Powtórne zastosowanie rytuksymabu jest skuteczne u przeważającej części pacjentów, ale bezpieczeństwo takiego działania nie zostało dotychczas zbadane. Szczególnie dobre wyniki leczenia daje natomiast zastosowanie rytuksymabu wraz z 3 cyklami 4-dniowymi deksametazonu (40 mg/d) w leczeniu pierwszego rzutu ITP trwającej <2 lata. Rytuksymab wywołuje deplecję limfocytów B na 4-6 miesięcy, dlatego przed jego podaniem wymagane jest zaszczepienie pacjenta przeciwko pneumokokom ze względu na możliwą konieczność przeprowadzenia w przyszłości splenektomii.

#### Agoniści receptora trombopoetyny (ang. *thrombopoietin receptor agonists*, TPO-RA) [27]

Do grupy TPO-RA należy romiplostym (peptyd, stosowany podskórnie) i eltrombopag (cząsteczka niebiałkowa, stosowany doustnie). TPO-RA stosowane są w przypadkach trombocytopenii utrzymującej się po splenektomii oraz u pacjentów opornych na GKS, z przeciwwskazaniami do splenektomii. Są to także opcje preferowane względem rytuksymabu, a także, szczególnie w najnowszych wytycznych, względem splenektomii [30], [36], [44], [45], [46]. Skuteczność tych leków pozostaje niezmienna przy długotrwałym stosowaniu (>3 lata), jednak po około 2 tygodniach po przerwaniu ich przyjmowania liczba płytek wraca zwykle do wartości wyjściowej. U nielicznych pacjentów, u których osiągnięto pełną remisję, liczba trombocytów po zaprzestaniu stosowania agonistów receptora trombopoetyny utrzymuje się jednak na poziomie >50 000/ pl. Porównanie najważniejszych informacji dotyczących romiplostymu i eltrombopagu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Najważniejsze informacje dotyczące romiplostymu i eltrombopagu [27], [76], [77].**

Parametr	Romiplostym	Eltrombopag
<b>Dawkowanie i droga podania</b>	Podskórnie 1 $\mu$ g/kg 1 x/tydzień, następne dawki zależą od liczby płytek (dawka maks. 10 $\mu$ g/kg 1 x/tydzień)	Doustnie Dawka początkowa: 50 mg, 1 x dz., następnie dawka zależy od liczby płytek (25–75 mg, 1 x d.)
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	Przeciwwskazany u chorych z uczuleniem na białka wytwarzane przez E. Coli. - nieliczne doniesienia dotyczące odwracalnego włóknienia szpiku kostnego, - 2-krotnie większe zagrożenie zakrzepicą tętniczą i 4-5-krotnie większe ryzyko zakrzepicy żyłnej u chorych na ITP	- hepatotoksyczność – zalecane jest monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych;

d: doba; \*w przypadku chorych z zachowaną śledzioną.

### Inne leki [27]

Są to leki podawane w przypadku braku skuteczności GKS i splenektomii, bądź też, jeżeli istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych schematów terapii:

- danazol w dawce 10-15 mg/kg/dobę przez 4–6 miesięcy, w przypadku poprawy – redukcja dawki do 50-200 mg/d, ewentualnie leczenie skojarzone danazolem i GKS;
- alkaloidy *Vinca*:
  - winkrystyna w dawce 1,0–1,5 mg/m<sup>2</sup> (maksymalnie 2,0 mg), dożylnie, raz w tygodniu do czasu wystąpienia poprawy;
  - winblastyna w dawce 4-6 mg/m<sup>2</sup> (maksymalnie 10 mg) w 4-godzinnych wlewach dożylnych raz na tydzień;
- dapson – w dawce 75-100 mg/dobę, doustnie;
- sirolimus - 2-2,5 mg/m<sup>2</sup>/dobę, doustnie;
- leczenie skojarzone – cyklofosfamid + prednizon + winkrystyna + azatiopryna/ etopozyd albo deksametazonu + cyklosporyna + rytuksymab;
- alemtuzumab - spowodować może ciężką, a nawet potencjalnie zagrażającą życiu immunosupresję, dlatego zwykle wymaga intensywnej profilaktyki przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej;
- wysokodawkowane leczenie immunosupresyjne, a następnie autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (działanie takie pozwalało na uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej odpowiedzi u 25-33%);
- eradykacja *H. pylori*, jeżeli u chorego zostanie stwierdzone zakażenie.

### Splenektomia [27]

Brak jest jednoznacznych wskazań dotyczących czasu prowadzenia leczenia zachowawczego przed podjęciem decyzji o splenektomii, dlatego też, ustala się je indywidualnie, z uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii podtrzymującej. Zwykle jednak usunięcie śledziony rozważa się przy braku poprawy po leczeniu zachowawczym po upływie 6-12 miesięcy terapii. Przygotowanie do splenektomii obejmuje podanie IVIg/ Ig anty-D, a sugerowana minimalna liczba trombocytów przed zabiegiem wynosi >30 000-50 000/ $\mu$ l. Dodatkowo, przed zabiegiem lub krótko po nim, pacjenta należy zaszczepić przeciw *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* (szczepienia należy powtarzać co 5 lat). Zalecane jest wykonanie splenektomii metodą laparoskopową, przy czym istotne jest także usunięcie dodatkowej śledziony, obecnej u 10–20% operowanych osób. Powikłania po splenektomii obejmują głównie zakażenia i pooperacyjną zakrzepicę żylną, dlatego też, przy występowaniu podwyższonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w okresie pooperacyjnym należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową.

Jeżeli istnieje taka potrzeba (ponowny spadek liczby trombocytów) u pacjentów po splenektomii stosuje się leczenie farmakologiczne.

Nie u wszystkich pacjentów z ITP jest możliwe/wskazane przeprowadzenie splenektomii. Potencjalne przeciwwskazania medyczne do zabiegu zidentyfikowane w piśmiennictwie obejmują cukrzycę, zastoinową niewydolność serca, chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyń mózgowych, astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz starszy wiek (powyżej 60, 70 lub 80 lat) ze względu na wysoki wskaźnik powikłań i słabszą odpowiedź. Pacjenci z chorobami współistniejącymi, które zwiększają ryzyko powikłań oraz pacjenci z niedoborem odporności i wtórnym ITP, np. pospolitym zmiennym niedoborem odporności, zapaleniem wątroby typu C, neutropenią, prawdopodobnie toczniem rumieniowatym układowym również nie mają wskazań do przeprowadzenia zabiegu splenektomii. Przy decyzji o przeprowadzeniu splenektomii bierze się również pod uwagę prognozowaną odpowiedź na zabieg [83], [84]. Należy również podkreślić, iż w państwach o wysokiej dostępności agonistów receptora trombopoetyny i rytuksymabu, coraz rzadziej przeprowadza się splenektomię.

### **Stany nagłe [27]**

Przed przeprowadzeniem zabiegu operacyjnego, badań diagnostycznych lub po urazach z rozległym krwawieniem u chorych z ITP stosuje się:

- metyloprednizolon 1 g/dobę, dożylnie, przez 3 dni;
- immunoglobuliny stosowane dożylnie 1 g/kg/dobę przez 2 dni;
- obydwa powyższe leki łącznie, w stanach groźnych powikłań krwotocznych;
- przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych, najlepiej łącznie z immunoglobulinami stosowanymi dożylnie.

### **Ciąża [27]**

Leczenie rozpoczyna się, jeżeli w I lub II trymestrze liczba płytek wynosi  $<20\ 000$ – $30\ 000/\mu\text{l}$  albo obserwuje się objawy skazy krwotocznej. Lekiem pierwszego wyboru w ciężkiej małopłytkowości ( $<10\ 000/\mu\text{l}$ ) są IVIg, z powtarzanymi wlewami (co 2–4 tyg). Dodatkowo, szczególnie na początku ciąży, stosować można GKS (najczęściej prednizon), wyjściowo w dawce 10–20 mg/dobę, a następnie w najmniejszej skutecznej dawce (w razie oporności można podać immunoglobuliny stosowane dożylnie). Surowica anty-D podawana u II i III trymestrze u pacjentek Rh+ z zachowaną śledzioną także jest skuteczna i bezpieczna dla matki i płodu.

Należy unikać stosowania leków immunosupresyjnych, a jeżeli zaistnieje konieczność ich podawania lek z wyboru stanowi azatiopryna. Nie zaleca się wykonywania splenektomii, ze względu na możliwość samoistnego ustąpienia małopłytkowości; jeżeli jednak zabieg ten jest konieczny najbezpieczniejszym okresem jest II trymestr ciąży.

### **2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W LECZENIU PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ**

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2021 roku przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 13] [4].

**Tabela 13. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [4] (stan na listopad 2021).**

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<b>GLIKOKORTYKOSTEROIDY (GKS)</b>		
<b>Prednizon</b> (Encorton®)	<b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.  <b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu.	<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek, małopłytkowość wtórna u dorosłych, <b>idiopatyczna płamica małopłytkowa</b> (choroba Werlhofa) u dorosłych.
	<b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia  <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt, bezpłatny dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją	
<b>Metylprednizolon</b> (np. Depo-Medrol®, Medrol®, Meprelon®, Metypred®, Solu-Medrol®)	<b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt lub 50% (w zależności od formy podania), bezpłatny dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją	<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby hematologiczne: nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna; <b>samoistna płamica małopłytkowa u dorosłych</b> ; wtórna małopłytkowość u dorosłych; niedobór erytroblastów w szpiku; wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna.
	<b>Finansowane wskazanie:</b> Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego.  <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.	
<b>Prednizolon</b> (Encorton®)	<b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia.  <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt, bezpłatny dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją	<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. <u>choroby hematologiczne</u> : niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek, małopłytkowość wtórna u dorosłych, <b>idiopatyczna płamica małopłytkowa</b> (choroba Werlhofa) u dorosłych.



Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<p><b>Deksametazon</b> (np. Demezón®, Dexametason Krka®, Pabi-Dexamethason®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt; nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; &lt;2&gt; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby hematologiczne: <b>idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.</b></p>
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
<p><b>Cyklosporyna</b> (np. Cycloclad®, Equoral®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; <b>małopłytkowość oporna na leczenie</b>; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. przeszczepy i wskazania potransplantacyjne, leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, łuszczycy, atopowe zapalenia skóry.</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.10).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny.</p>	
<p><b>Azatiopryna</b> (np. Azathioprine VIS®, Imuran®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <b>m.in. w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz procedurami wykazał skuteczność terapeutyczną (w tym również umożliwił zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów) u niektórych pacjentów cierpiących na następujące choroby:</b> ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe, autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, pęcherzyca zwykła, guzkowe zapalenie tętnic, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, <b>przewlekła samoistna plamica małopłytkowa oporna na leczenie.</b></p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt;nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt;<b>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</b> &lt;3&gt;stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; &lt;4&gt;sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>	
<p><b>Cyklofosfamid</b> (Endoxan®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Monoterapia lub leczenie skojarzone w: białacze (ostrej lub przewlekłej białacze limfoblastycznej/limfocytowej i białacze szpikowej); chłoniaku złośliwym (ziarnicy złośliwej - chorobie Hodgkina, chłoniaku nieziarnicznym, szpiczaku mnogim); litych guzach złośliwych wywołujących lub niewywołujących przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniak Wegenera). Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów jako bodziec warunkujący, poprzedzający allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej, ostrej białacze szpikowej i ostrej białacze limfoblastycznej, przewlekłej białacze szpikowej.</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt;choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; &lt;2&gt;zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; <b>małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami;</b> anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; &lt;3&gt;sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.13).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	
<b>LEKI PRZECIWGONADOTROPOWE</b>		
<p><b>Danazol</b> (Danazol Polfarmex®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> <b>małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie;</b> zespół mielodysplastyczny.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. Endometrioza: leczenie objawów związanych z endometriozą i (lub) zmniejszenie ognisk endometriozy (lek może być stosowany w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym, a także, jako jedyny lek, u pacjentek, u których inne leczenie jest nieskuteczne). Dysplazja włóknisto-torbielowata gruczołu sutkowego: objawowe leczenie nasilonego bólu i tkliwości uciskowej (lek</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
		powinien być stosowany tylko u pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne bądź niewskazane).
<b>LEKI BIOLOGICZNE</b>		
<b>Immunoglobulina ludzka</b> (np. HyQvia®, Gammanorm®, Cuvitru®, Kiovig®)	<p><b>Finansowany w ramach programów lekowych:</b></p> <p>B.17. – Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)</p> <p>B.62. – Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)</p> <p>B.67. - Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)</p> <p><b>Finansowanie w ramach</b> leczenia szpitalnego jako świadczenie: „5.53.01.0001401 – Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b></p> <p>m.in. leczenie zastępcze u dorosłych i dzieci w zespołach pierwotnego niedoboru odporności z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał, hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których profilaktyka antybiotykowa okazała się nieskuteczna lub jest przeciwwskazana, hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM), hipogammaglobulinemii u pacjentów sprzed i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).</p>
<b>Rytuksymab</b> (Blitzima®, MabThera®)	<p><b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b></p> <p>B.33. – Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).</p> <p>B.75. – Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M 31.3, M 31.8)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p> <p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.51).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p> <p><b>Finansowanie w ramach Ratunkowego Dostępu Do Technologii Lekowych (RDTL)</b> we wskazaniu: <b>samoistna plamica małopłytkowa</b> (ICD10: D.69.3).</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b></p> <p>Dorośli: Chłoniaki nieziarnicze. Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Monoterapia u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Leczenie chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatkowym antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL). W skojarzeniu z chemioterapią u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Reumatoidalne zapalenie</p>

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p>Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawą o świadczeniach w ramach RDTL mogą być refundowane leki, po wyczerpaniu u danego pacjenta wszystkich możliwych do zastosowania w danym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Nie wiadomo także, jaka jest decyzja administracyjna Ministra Zdrowia i czy niniejszy lek wszedł do refundacji w ramach RDTL [80].</p>	<p>stawów (RZS). W skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARDs), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie preparatu w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. MPA). W skojarzeniu z glikokortykosteroidami do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (Wegenera) i mikroskopowym zapaleniem naczyń.</p>
<b>AGONIŚCI RECEPTORA TROMBOPOETYNY</b>		
<p><b>Romiplostym</b> (Nplate®)</p>	<p><b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b> B.97. – Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3). B.98. – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p> <p><b>Kryteria kwalifikacji do leczenia romiplostymem:</b> 1) wiek <math>\geq 18</math> lat; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny; 4) w przypadku kwalifikacji do leczenia: a) romiplostymem – nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/<math>\mu</math>l lub objawami skazy krwotocznej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <b>Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna</b> (idiopatyczna), u pacjentów w wieku od 1 roku życia, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).</p>
<p><b>Eltrombopag</b> (Revolade®)</p>	<p><b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b> B.97. – Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3). B.98. – Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Leczenie pacjentów w wieku od 1 roku z <b>pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP)</b> trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Lek jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p><b>Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem:</b></p> <p>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);</p> <p>3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny;</p> <p>4) w przypadku kwalifikacji do leczenia:</p> <p>a) eltrombopagiem – przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie albo nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/<math>\mu</math>l lub objawami skazy krwotocznej.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie. Leczenie dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r. oraz stron internetowych <https://indeks24.pl> oraz <http://www.sluzbazdrowia.com.pl> [2], [3], [4].

Zestawienie leków wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*), które nie są finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i/ lub dostępne w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Zestawienie leków wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*), które nie są finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i/ lub dostępne w Polsce (stan na listopad 2021)**

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
<p><b>Mykofenolan mofetylu</b> (CellCept®, Mycofit®, Mycophenolate mofetil Apotex®, Mycophenolate mofetil Sandoz®, Myfenax®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt; steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; &lt;2&gt; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; &lt;3&gt;</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b></p> <p>m.in. profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami.</p>

Terapia (przykłady produktów leczących)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	
<b>SULFONY</b>		
<b>Dapson</b>	Substancja nie jest w Polsce refundowana ze środków publicznych.	
<b>LEKI BIOLOGICZNE</b>		
<b>Immunoglobulina anty-D (anty-RH)</b>	Substancja niedostępna i niefinansowana ze środków publicznych w Polsce	
<b>Alemtuzumab (Campath-1H)</b> (Lemtrada®)	<p><b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Lek jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) w następujących grupach pacjentów: pacjenci z wysoce aktywną chorobą, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia za pomocą co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby (DMT) lub pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu lub znaczący wzrost liczby zmian w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawno wykonanym badaniem rezonansem magnetycznym.</p>
<b>AGONIŚCI RECEPTORA TROMBOPOETYNY</b>		
<b>Awatrombopag</b>	Substancja nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce	
<b>INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ</b>		
<b>Fostamatynib</b>	Substancja nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce	
<b>ALKALOIDY VINCA</b>		
<b>Winkrystyna</b> (Vincristine Teva®)	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.61).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu: ostrej białaczki limfocytowej; chłoniaków złośliwych, w tym chłoniaków ziarnicznych i niezziarnicznych; szpiczaka mnogiego; nowotworów łitych, z uwzględnieniem raka piersi (z przerzutami) i</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
		<p>drobnokomórkowego raka płuc; mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych (takich jak rdzeniak czy nerwiak), guza Wilmsa i siatkówczaka; <b>idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ITP)</b> - pacjenci z ITP odporną na splenektomię i krótkoterminowe leczenie adrenokortykosteroidami mogą wykazywać odpowiedź na winkrystynę, jednakże lek ten nie jest zalecany jako terapia podstawowa w tej chorobie; zalecane tygodniowe dawki winkrystyny podawane przez 3-4 tyg. wywoływały trwałą remisję u niektórych pacjentów, jednakże jeśli odpowiedź na lek nie wystąpi u pacjenta po podaniu 3-6 dawek, jest mało prawdopodobne, aby kolejne dawki preparatu przyniosły jakiegokolwiek korzyści terapeutyczne.</p>
<b>Winblastyna</b>	Substancja nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r. oraz stron internetowych <https://indeks24.pl> oraz <http://www.sluzbazdrowia.com.pl> [2], [3], [4].

Produkt leczniczy Doptelet® (**awatrombopag**) **nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych.**

---

## **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych [Tabela 15].



**Tabela 15. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (stan na listopad 2021).**

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
[30]	Świat	Międzynarodowy Panel Ekspertów	2019	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pierwszego rzutu (leczenie początkowe u nowo zdiagnozowanych pacjentów)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GKS: prednizo(lo)n w dawce 1 mg / kg (maksymalna dawka 80 mg, nawet u pacjentów o masie ciała &gt; 80 kg) przez 2 tygodnie, do maksymalnie 3 tygodni lub deksametazon 40 mg / dobę przez 4 dni, powtarzane maksymalnie 3 razy. W przypadku zauważenia odpowiedzi (np. płytki krwi &gt; 50 × 10<sup>9</sup>/l), dawkę prednizo(lo)nu należy zmniejszyć, starając się odstawić go do 6 tygodni (maksymalnie 8 tygodni) leczenia, nawet jeśli liczba płytek krwi spada podczas redukcji dawki. Jeżeli w ciągu 2 tygodni nie ma odpowiedzi na dawkę początkową, należy szybko zmniejszyć dawkę prednizonu(lo)nu w ciągu 1 tygodnia i odstawić GKS. Należy unikać dłuższych cykli leczenia GKS, chociaż sporadycznie pacjenci mogą odnieść korzyści z ciągłego stosowania ich małych dawek (np. ≤5 mg / dobę);</li> <li>- IVIg (1 g / kg przez 1 lub 2 kolejne dni lub 0,4 g / kg dziennie przez 5 dni) lub IVIg anty-D (50-75 µg / kg jednorazowo), jeśli są dostępne, mogą być odpowiednie u pacjentów z krwawieniem, z wysokim ryzykiem krwawienia, wymagających zabiegu chirurgicznego lub niereagujących na prednizo(lo)n. W celu zminimalizowania ostrych reakcji na wlew należy rozważyć premedykację GKS. Niektórzy pacjenci mogą mieć istotne przeciwwskazania do leczenia dużymi dawkami GKS (np. cukrzyca insulinozależna, niekontrolowana cukrzyca, zaburzenia psychiatryczne, aktywna infekcja) i mogą być leczeni tylko IVIg lub IVIg anty-D jako terapią początkową.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia doraźnego</u></p> <p>Połączenie leczenia pierwszego rzutu, w tym dużych dawek GKS dożylnych i zwykle, IVIg, powinno być stosowane początkowo w sytuacjach nagłych, gdy istnieje pilna potrzeba zwiększenia liczby płytek krwi w ciągu 24 godzin (stopień zalecenia: C). Konieczne mogą być transfuzje płytek krwi. Dodatkowe opcje mogą obejmować IV anty-D, winkrystynę, leki przeciwfibrinolityczne w połączeniu z terapiami pierwszego rzutu (stopień zalecenia: C) i pilną splenektomię. W przypadku krwawienia zagrażającego życiu i braku istotnej odpowiedzi na IVIg i przetoczenie płytek krwi u pacjenta leczonego GKS należy rozważyć zastosowanie TPO-RA.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego drugiego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>agoniści receptora TPO</b> (romiplostym, <b>awatrombopag</b>, eltrombopag) zapewniają doskonałe odpowiedzi zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u pacjentów bez splenektomii (stopień rekomendacji A, poziom dowodów: Ib);</li> <li>- fostamatynib – ewentualna dodatkowa opcja leczenia,</li> <li>- leki immunosupresyjne, w tym mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie nie powiodły się;</li> <li>- danazol i dapson to środki „oszczędzające kortykosteroidy”, które mogą być szczególnie przydatne u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób, u których splenektomia jest przeciwwskazana (stopień rekomendacji B, poziom dowodów IIa / IIb),</li> <li>- cyklosporyna A (2,5–3 mg / kg / dobę) zwiększa liczbę płytek krwi w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem, u niektórych pacjentów profil działań niepożądanych ogranicza jednak jej stosowanie (stopień rekomendacji B).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące chirurgicznej terapii drugiego rzutu</u></p> <p>Ogólnie zaleca się odczekanie co najmniej 12 do 24 miesięcy od diagnozy przed wykonaniem splenektomii ze względu na możliwość spontanicznej remisji lub stabilizacji ITP (stopień rekomendacji C).</p> <p>W jednym jednośrodkowym badaniu stwierdzono, że bardzo niska liczba płytek krwi (&lt;10 × 10<sup>9</sup>/l) niekoniecznie powinna być przeciwwskazaniem do laparoskopowej splenektomii u pacjentów z ITP.</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia																													
				<p><u>Zalecenia wobec pacjentów, u których leczenie pierwszego i drugiego rzutu zakończyło się niepowodzeniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zalecana jest weryfikacja diagnozy oraz poprzednio stosowanych metod leczenia;</li> <li>- inne terapie medyczne, jeśli nie zostały jeszcze podjęte (np. MMF, fostamatynib, rytuksymab, azatiopryna, dapson, danazol),</li> <li>- w przypadku pacjentów, u których wystąpił nawrót &gt; 1 roku po odpowiedzi na splenektomię, należy przeprowadzić poszukiwanie śledziona dodatkowej i, jeśli zostanie znaleziona, wykonać resekcję (stopień rekomendacji C),</li> <li>- przejście z jednego TPO-RA na inną i sekwencyjną terapię ma pozytywny wpływ na odpowiedź i profil bezpieczeństwa leczenia,</li> <li>- inne terapie, które są stosowane w ostateczności, obejmują chemioterapię skojarzoną, alemtuzumab i HSCT (zalecenie stopnia B; poziom dowodów III).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Poziomy dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ia</b></td> <td>Dowody uzyskane z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ib</b></td> <td>Dowody uzyskane z przynajmniej jednego randomizowanego badania klinicznego</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>IIa</b></td> <td>Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego kontrolowanego badania bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>IIb</b></td> <td>Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego *</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>III</b></td> <td>Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania skorelowane i studia przypadków</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>IV</b></td> <td>Dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Stopnie rekomendacji</th> <th style="text-align: center;">Poziom dowodów</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Definicja</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><b>A</b></td> <td>Wymaga co najmniej jednego randomizowanego, badania klinicznego stanowiącego część piśmiennictwa o ogólnie dobrej jakości i spójności, odnoszących się do określonych zaleceń</td> <td style="text-align: center;">Ia, Ib</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>B</b></td> <td>Wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale nierandomizowanych badań klinicznych odnoszących się do danych zaleceń</td> <td style="text-align: center;">IIa, IIb, III</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>C</b></td> <td>Wymaga dowodów uzyskanych z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów. Wskazuje na brak badań klinicznych o dobrej jakości, które można by bezpośrednio zastosować.</td> <td style="text-align: center;">IV</td> </tr> </tbody> </table>	Poziomy dowodów		<b>Ia</b>	Dowody uzyskane z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych	<b>Ib</b>	Dowody uzyskane z przynajmniej jednego randomizowanego badania klinicznego	<b>IIa</b>	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego kontrolowanego badania bez randomizacji	<b>IIb</b>	Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego *	<b>III</b>	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania skorelowane i studia przypadków	<b>IV</b>	Dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów	Stopnie rekomendacji		Poziom dowodów	Definicja			<b>A</b>	Wymaga co najmniej jednego randomizowanego, badania klinicznego stanowiącego część piśmiennictwa o ogólnie dobrej jakości i spójności, odnoszących się do określonych zaleceń	Ia, Ib	<b>B</b>	Wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale nierandomizowanych badań klinicznych odnoszących się do danych zaleceń	IIa, IIb, III	<b>C</b>	Wymaga dowodów uzyskanych z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów. Wskazuje na brak badań klinicznych o dobrej jakości, które można by bezpośrednio zastosować.	IV
Poziomy dowodów																																	
<b>Ia</b>	Dowody uzyskane z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych																																
<b>Ib</b>	Dowody uzyskane z przynajmniej jednego randomizowanego badania klinicznego																																
<b>IIa</b>	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego kontrolowanego badania bez randomizacji																																
<b>IIb</b>	Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego *																																
<b>III</b>	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania skorelowane i studia przypadków																																
<b>IV</b>	Dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów																																
Stopnie rekomendacji		Poziom dowodów																															
Definicja																																	
<b>A</b>	Wymaga co najmniej jednego randomizowanego, badania klinicznego stanowiącego część piśmiennictwa o ogólnie dobrej jakości i spójności, odnoszących się do określonych zaleceń	Ia, Ib																															
<b>B</b>	Wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale nierandomizowanych badań klinicznych odnoszących się do danych zaleceń	IIa, IIb, III																															
<b>C</b>	Wymaga dowodów uzyskanych z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów. Wskazuje na brak badań klinicznych o dobrej jakości, które można by bezpośrednio zastosować.	IV																															
[44]	USA	<i>American Society of Hematology</i>	2019	<p style="text-align: center;"><u>Leczenie I rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z liczbą płytek krwi &lt;math&gt; &lt; 30 \times 10^9/l &lt;/math&gt;, u których ITP jest bezobjawowe lub z niewielkim krwawieniem z błon śluzowych sugeruje się stosowanie GKS zamiast leczenia z obserwacją (zalecenie warunkowe oparte na bardzo niskim poziomie dowodów); uwaga: w tej grupie może znajdować się podgrupa pacjentów, dla których obserwacja może być odpowiednia;</li> <li>- u pacjentów z liczbą płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, u których ITP jest bezobjawowe lub z niewielkim krwawieniem z błon śluzowych odradza się stosowanie GKS i zaleca postępowanie z obserwacją (silne zalecenie oparte na bardzo niskim poziomie dowodów). Uwaga: W przypadku pacjentów z liczbą płytek krwi na dolnej granicy wymienionego progu, dla pacjentów z dodatkowymi chorobami współistniejącymi, przyjmujących leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne lub przed zabiegami oraz dla pacjentów w podeszłym wieku (&gt; 60 lat) właściwe może być leczenie GKS;</li> </ul>																													

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>- odradza się przedłużone przyjmowanie (&gt; 6 tygodni, w tym leczenie i stopniowe zmniejszanie dawki) prednizonu (silne zalecenie oparte na bardzo niskim poziomie dowodów); sugerowane GKS to prednizon (0,5-2,0 mg / kg dziennie) lub deksametazon (40 mg dziennie przez 4 dni) (zalecenie warunkowe oparte na bardzo niskiej jakości dowodów); uwaga: Jeśli dużą wagę przywiązuje się do szybkości uzyskania odpowiedzi liczby płytek krwi, początkowy cykl leczenia deksametazonem może być preferowany zamiast prednizonu;</p> <p>- sugerowane jest stosowanie samych GKS zamiast rytuksymabu i GKS (zalecenie warunkowe oparte na bardzo niskim poziomie dowodów); uwaga: Jeśli przywiązuje się dużą wagę do możliwości remisji w porównaniu z obawami o potencjalne skutki uboczne rytuksymabu, wówczas preferowany może być wstępny cykl leczenia GKS z rytuksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie II rzutu</u></p> <p>- u dorosłych z ITP trwającą <math>\geq 3</math> miesiące, którzy są zależni od GKS lub nie reagują na nie, sugeruje się splenektomię lub zastosowanie <b>TPO-RA</b> (zalecenie warunkowe oparte na bardzo małym niskim poziomie dowodów); w przypadku TPO-RA, rekomendowany jest eltrombopag lub romiplostym (zalecenie warunkowe oparte na bardzo niskim poziomie dowodów); uwaga: indywidualne preferencje pacjenta mogą stanowić podstawę decyzji o doborze leku;</p> <p>- rytuksymab stanowi opcję preferowaną względem splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na bardzo małym niskim poziomie dowodów),</p> <p>- <b>TPO-RA</b> stanowią opcję preferowaną względem rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na bardzo niskim poziomie dowodów); uwaga: zalecenia te są wynikiem dychotomicznej oceny metod leczenia, które często są rozważane jednocześnie; każda z tych metod leczenia II rzutu może być skuteczną terapią, dlatego też wybór leczenia powinien być zindywidualizowany na podstawie czasu trwania ITP, częstości epizodów krwawień wymagających hospitalizacji lub stosowanych leków ratunkowych, występowania chorób współistniejących, wieku pacjenta, stosowania innych leków, wsparcia medycznego i społecznego, preferencji pacjentów, kosztu i dostępności; zachęca się do edukacji pacjentów i wspólnego podejmowania decyzji; jeśli to możliwe, splenektomię należy odroczyć o co najmniej 1 rok po rozpoznaniu ze względu na możliwość samoistnej remisji w pierwszym roku; pacjenci, którzy cenią sobie unikanie długotrwałego leczenia, mogą preferować splenektomię lub rytuksymab, z kolei chorzy, którzy chcą uniknąć operacji, mogą preferować TPO-RA lub rytuksymab, a pacjenci, którzy przywiązują dużą wagę do uzyskania trwałej odpowiedzi, mogą preferować splenektomię lub TPO-RA.</p> <p style="text-align: center;"><u>Poziom dowodów i stopień rekomendacji</u> Aby sformułować zalecenia wykorzystano skalę GRADE.</p> <p style="text-align: center;">Siła rekomendacji:</p> <p>- silna: dla pacjentów: większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu postępowania, a tylko niewielka część nie; dla klinicystów: większość osób powinna postępować zgodnie z zaleceniami; formalne pomoce decyzyjne prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby pomóc poszczególnym pacjentom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich wartościami i preferencjami; dla decydentów: zalecenie można przyjąć jako strategię w większości sytuacji; przestrzeganie tego zalecenia może służyć jako kryterium jakości lub wskaźnik wydajności; dla badaczy: zalecenie jest poparte wiarygodnymi badaniami lub innymi przekonującymi osądami, które sprawiają, że dodatkowe badania prawdopodobnie nie zmienią zalecenia; czasami silne zalecenie opiera się na niskiej lub bardzo niskiej pewności dowodów, w takich przypadkach dalsze badania mogą dostarczyć ważnych informacji, które zmieniają zalecenia;</p> <p>- warunkowe: dla pacjentów: większość osób w tej sytuacji chciałaby sugerowanego sposobu postępowania, ale wielu nie, pomoce decyzyjne mogą być przydatne, pomagając pacjentom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				indywidualnym ryzykiem, wartościami i preferencjami; dla klinicystów: należy pamiętać, że różne wybory będą odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i że należy pomóc każdemu pacjentowi w podjęciu decyzji dotyczącej postępowania zgodnej z wartościami i preferencjami chorego, pomoce decyzyjne mogą być przydatne w pomaganiu osobom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich indywidualnymi zagrożeniami, wartościami i preferencjami; dla decydentów: kształtowanie polityki będzie wymagało obszernej debaty i zaangażowania różnych zainteresowanych stron; miary wyników dotyczące sugerowanego przebiegu działań powinny koncentrować się na tym, czy odpowiedni proces decyzyjny jest należycie udokumentowany; dla badaczy: to zalecenie zostanie prawdopodobnie wzmocnione (do przyszłych aktualizacji lub adaptacji) dodatkowymi badaniami; ocena warunków i kryteriów (oraz powiązanych osądów, dowodów z badań i dodatkowych rozważań), które określiły warunkowe (a nie stanowcze) zalecenie, pomoże zidentyfikować możliwe luki badawcze.
[31]	Wielka Brytania	Panel ekspertów	2003	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pierwszego rzutu</u></p> <p>Nie ma wskazań do leczenia osób dorosłych, u których nie występują żadne objawy przedmiotowe lub podmiotowe lub u których liczba płytek krwi jest większa niż <math>30 \times 10^9/l</math> (stopień zalecenia C). IVIg jest przydatne u 75% pacjentów, u których konieczne jest podwyższenie liczby płytek krwi z powodu objawów przedmiotowych lub podmiotowych, lub u których występuje ryzyko krwawienia (np. zabieg chirurgiczny, ciąża / poród lub stomatologia operacyjna).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii drugiego rzutu</u></p> <p>Metylprednizolon jest użytecznym lekiem drugiej linii, szczególnie w przypadku konieczności szybkiego zwiększenia liczby płytek krwi, w połączeniu z dożylnym cyklofosfamidem i / lub IVIg (poziom dowodów IIa). Preparaty takie jak IVIg w dużych dawkach, alkaloidy barwinka, Ig anty-D, danazol, azatiopryna i cyklosporyna są warte rozważenia w przypadkach niepilnych lub „średnio nagłych”, w których istnieje jednak potrzeba podwyższenia liczby płytek krwi.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii u osób dorosłych, u których leczenie pierwszego i drugiego rzutu zakończyło się niepowodzeniem</u></p> <p>Campath-1H i rytuksymab to leki, które mogą być wartościowe dla pacjentów, u których nie ma odpowiedzi na inne terapie i u których istnieje wyraźna potrzeba podwyższenia liczby płytek krwi (np. aktywne krwawienie). Wydaje się, że mykofenolan mofetylu jest skuteczny u niektórych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie pierwotną małopłytkowością immunologiczną, ale wymagane są większe badania w celu potwierdzenia jego skuteczności i bezpieczeństwa. Pod względem stosunku korzyści do ryzyka nie zaleca się leczenia interferonem-<math>\alpha</math>, kolumnami z białkiem A, plazmaferezą i doksorubicyną liposomalną.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia doraźnego</u></p> <p>W celu szybkiego zwiększenia liczby płytek krwi w skrajnych stanach nagłych wskazane jest przetoczenie płytek krwi od przypadkowych dawców. Gdy wymagana jest większa liczba płytek krwi, ale pilność jest mniejsza, przydatne mogą być IVIg i / lub IV metyloprednizolon i / lub IV cyklofosfamid (poziom dowodów IV).</p> <p><u>Brak definicji poziomu dowodów i stopni rekomendacji</u></p>

<p>[36], [85]</p>	<p>Belgia</p>	<p><i>Belgian Hematological Society</i></p>	<p>2013, uaktualnione w 2021</p>	<p style="text-align: center;"><u>Terapia I rzutu</u></p> <p>Zalecane leczenie obejmuje GKS (0,5–2 mg / kg / dobę prednizo(lo)nu lub równoważnika przez 7-14 dni lub deksametazon 40mg/ kg/ dzień przez 4 dni, 14-28 dni [4-6 kursów]) z IVIg (400 mg / kg / dzień przez pięć dni lub 1 g / kg / dzień przez jeden lub dwa dni) lub bez nich, w zależności od nasilenia małopłytkowości i / lub przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia. Transfuzje płytek krwi są wskazane jedynie w przypadku krwawienia zagrażającego życiu przy jednoczesnym podaniu GKS i IVIg.</p> <p style="text-align: center;"><u>Terapia II rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TPO-RA:</b> romiplostym (1-10 µg/kg/tydzień, podskórnie), eltrombopag (25-75 mg/d doustnie);</li> <li>- rytuksymab: 375 mg/ m<sup>2</sup>/ tydzień przez 4 tygodnie lub 100 mg/ tydzień przez 4 tygodnie, dożylnie;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- azatiopryna: 1-2 mg/kg/dobę, doustnie;</li> <li>- cyklofosfamid: 1-2 mg/kg/dobę doustnie lub 500-1000 mg co 4 tygodnie dożylnie;</li> <li>- cyklosporyna A: 4-5 mg/ kg/ dobę doustnie (poziom leku we krwi 100-200 ng/ ml);                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- danazol: 400-800 mg/ dobę doustnie;</li> <li>- dapson: 75-100 mg/ dobę, doustnie;</li> <li>- mykofenolan mofetylu: 1000 mg co drugi dzień, doustnie;</li> </ul> </li> <li>- winkrystyna: 1-2 mg / tydzień dożylnie, maksymalnie przez 6 tygodni;</li> <li>- winblastyna: 5-10 mg/ tydzień dożylnie, maksymalnie przez 6 tygodni.</li> </ul> </li> </ul> <p>Generalnie, do preferowanych (rekomendowanych) strategii terapeutycznych zaliczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- splenektomię, ze względu na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa jednak, jeśli to możliwe, splenektomię należy odłożyć do co najmniej 12 miesięcy po rozpoznaniu, ponieważ w tym okresie może nastąpić samoistna remisja,</li> <li>- <b>agoniści TPO-R</b> u pacjentów opornych na splenektomię lub z nawrotami po splenektomii lub z przeciwwskazaniami do jej wykonania.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Brak informacji dotyczących stopnia rekomendacji i poziomu dowodów.</u></p> <p>Dodatkowo uaktualnione wytyczne z 2021 wskazują, że leczeniem pierwszego rzutu ITP pozostają kortykosteroidy z lub bez immunoglobulin dożylnych (IgIV). Zgodnie ze zaktualizowanymi międzynarodowymi wytycznymi zaleca się raczej krótki cykl kortykosteroidów niż przedłużone leczenie. Te same wytyczne podkreślają, że terapie, takie jak leki trombopoetyczne (TPO-RA) i rytuksymab, powinny być dostępne niezależnie od czasu trwania ITP.</p> <p>Chociaż większość zaleceń opiera się na dowodach naukowych bardzo niskiej jakości, zdecydowanie zaleca się indywidualizację leczenia ITP z uwzględnieniem liczby płytek krwi i preferencji pacjenta. Głównym celem leczenia u wszystkich pacjentów z ITP musi być utrzymanie bezpiecznej liczby płytek krwi, aby zapobiegać krwawieniom lub zatrzymać je, z minimalną toksycznością, a nie normalizacja liczby płytek krwi.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Wytyczne określają skuteczność TRO-RA, takich jak awatrombopag, eltrombopag i romiplostym.</u></b></p> <p>W wytycznych wskazano, że lekarze i pacjenci często decydują się na odłożenie usunięcia śledziony. Jako że spontaniczna remisja ITP do 12 miesięcy po rozpoznaniu może wystąpić w ± 30 do 50% dorosłych, należy podjąć próbę opóźnienia splenektomii do tego momentu. Najlepiej, jeśli to możliwe, liczba płytek krwi powinna wynosić powyżej 50 x 10<sup>9</sup>/l przed operacją aby zmniejszyć ryzyko komplikacji. W wieku powyżej 60 lat, po splenektomii obserwuje się wyższy odsetek nawrotów i więcej powikłań pooperacyjnych w porównaniu z chorymi na ITP w wieku poniżej 60 lat.</p> <p>Jako względne przeciwwskazania do zabiegu wymienia się: liczbę płytek krwi &lt;20 x 10<sup>9</sup>/l przed operacją (płytki krwi na poziomie &gt;50x10<sup>9</sup>/l są idealne do ograniczenia ryzyka pooperacyjnego krwawienia, aby zminimalizować uraz górnych</p>
-------------------	---------------	---	----------------------------------	---

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>dróg oddechowych podczas znieczulenia ogólnego), starszy wiek (&gt;60 lat, wyższy wskaźnik nawrotów i więcej powikłań pooperacyjnych), choroby współistniejące zwiększające ryzyko okołoperacyjne: cukrzyca, niewydolność serca, chorobę niedokrwinną serca, zaburzenia rytmu serca, wady zastawkowe, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, astmę, niewydolność nerek, udar mózgu w przeszłości, poważną otyłość. Ponadto niska zdolność funkcjonalna, czy odmowa pacjenta są również przeciwwskazaniami do zabiegu.</p>
[45]	Niemcy, Austria, Szwajcaria	<p><i>German Society for Hematology and Medical Oncology, Austrian Society for Hematology and Medical Oncology, Swiss Society for Hematology, Society for Pediatric Oncology and Hematology, German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology.</i></p>	2018	<p><u>Terapia I rzutu</u></p> <p>W terapii pierwszego rzutu należy zastosować GKS. Pacjent powinien otrzymać harmonogram leczenia określający jak długo i w jakich dawkach należy przyjmować GKS i do kiedy należy je całkowicie odstawić (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 3).</p> <p><u>Leczenie ratunkowe</u></p> <p>W przypadku ciężkiego i zagrażającego życiu krwawienia (stopień wg WHO III / IV) lub przed zabiegiem chirurgicznym, którego nie można odroczyć, należy dodatkowo podać IVIg, aby szybciej zwiększyć liczbę płytek krwi. W przypadku krwawień zagrażających życiu można również podać koncentraty płytek krwi. Jeśli powyższe środki nie zapewniają hemostazy, należy rozważyć podanie rytuksymabu i <b>TPO-RA</b> (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 3).</p> <p><u>Terapia II rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TPO-RA</b> (romiplostim, eltrombopag) (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 2);</li> <li>- splenektomia jest wskazana u wszystkich pacjentów z ciężkim krwawieniem (WHO III, IV), którzy nie mają lub mają niewystarczającą odpowiedź na wszystkie inne metody leczenia, przy czym nie należy jej wykonywać przed 12 miesiącem po postawieniu diagnozy o ITP (stopień rekomendacji: EC; poziom dowodów: 3).</li> </ul> <p><u>Terapia III rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rytuksymab zalecany do stosowania po niepowodzeniu leczenia GKS i TPO-RA (stopień rekomendacji: EC; poziom dowodów: 2);</li> <li>- azatiopryna, cyklofosfamid, alkaloidy <i>Vinca</i> lub terapie bez dopuszczenia do zastosowania medycznego powinny być stosowane wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia GKS, TPO-RA i rytuksymabem (stopień rekomendacji: EC; poziom dowodów: 3).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji</u></p> <p>Poziomy dowodów były zgodne z zaleceniami <i>Oxford Center of Evidence-Based Medicine</i> z marca 2009 (<a href="http://www.cebm.net">www.cebm.net</a>). Stopnie rekomendacji A, B lub 0 są zgodne z zaleceniami „<i>Nationales Programm für Versorgungsleitlinien</i>” (<i>National Program for Medical Service Guidelines, Method Report</i> na rok 2010, <a href="http://www.leitlinien.de">www.leitlinien.de</a>). Poziomy rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: Zdecydowana rekomendacja „musi”;</li> <li>- B: Zalecenie „powinno”;</li> <li>- 0: Zalecenie otwarte „może”.</li> </ul> <p>- Konsensus ekspertów (KE): nie ma wystarczających danych naukowych. Niemniej jednak należy sformułować zalecenie, które w opinii większości zaangażowanych ekspertów jest najbliższe dobrej praktyce klinicznej.</p> <p>Obecnie w ITP rzadko wykonuje się splenektomię. Wynika to częściowo z obaw o ryzyko i skutki uboczne związane z tym zabiegiem. Inne ważne powody to: zachorowalność okołoperacyjna około 10% (miejscowe infekcje ran, zapalenia płuc),</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				śmiertelność pooperacyjna < 1% (może być wyższa u starszych pacjentów), ogólnie zwiększone ryzyko infekcji, przytłaczające infekcje po splenektomii (OPSI, 3 x większe ryzyko), pooperacyjny wzrost liczby płytek krwi (przy >1000*10 <sup>9</sup> /l), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie płucne, przeciwwskazanie u pacjentów z czynnymi zakażeniami (zwłaszcza gruźlicą), zwiększone ryzyko infekcji malarią lub babeszjozą.
[46]	Polska	Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów	2010	<p><u>Terapia I rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GKS (prednizon 1–1,5 mg/kg/dzień), przy czym pełna, wyjściowa dawka prednizonu powinna być kontynuowana przez 10–21 dni, a następnie zredukowana;</li> <li>- IVIg i IVIg anti-D są rekomendowane u pacjentów z czynnym krwawieniem, z dużym ryzykiem krwawień i nieodpowiadających na leczenie GKS, bądź też u chorych z przeciwwskazaniami do GKS.</li> </ul> <p><u>Terapia II rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TPO-R</b> mają udowodnioną skuteczność u pacjentów po splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną (stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: Ib); przed włączeniem TPO-RA należy wykluczyć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: IV);</li> <li>- leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna) mogą być stosowane przy braku skuteczności innych terapii; danazol i dapson zalecane są przede wszystkim wobec pacjentów w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: IIa/IIb);</li> <li>- cyklosporyna w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS, przy czym działania niepożądane mogą ograniczać jej zastosowanie u niektórych pacjentów (stopień rekomendacji: B).</li> </ul> <p><u>Terapia III i dalszych rzutów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TPO-RA</b> (romiplostym i eltrombopag) wykazują skuteczność także w nawrotach lub chorobie odpornej na inne, liczne metody leczenia (stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: Ib);</li> <li>- inne metody leczenia obejmują wielolekową chemioterapię, campath-1H i przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych (dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są ograniczone).</li> </ul> <p><u>Splenektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zalecane jest odczekanie co najmniej 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania ITP, zanim przeprowadzi się zabieg splenektomii (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: IV).</li> </ul> <p>Pacjenci, u których szanse na zwiększenie liczby płytek krwi po usunięciu śledziony są małe, nie powinni być kierowani na zabieg splenektomii.</p> <p><u>Leczenie doraźna (nagłe)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leki I rzutu w terapii skojarzonej: duże dawki GKS dożylnie i IVIg (stopień rekomendacji: C), przy czym konieczne może być równoczesna transfuzja koncentratów krwinek płytkowych;</li> <li>- dodatkowe metody leczenia: Ig anti-D, alkaloidy <i>Vinca rosea</i> i leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z lekami I linii (stopień rekomendacji: C) oraz splenektomia ze wskazań nagłych.</li> </ul> <p>Przy opracowaniu zaleceń uwzględniono następujące klasy jakości danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ia (dane z metaanalizy randomizowanych badań z grupą kontrolną), Ib (dane z ≥1 randomizowanego badania z grupą kontrolną);</li> </ul>



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecenia
				<p>- IIb (dane z <math>\geq 1</math> badania bez istotnych niedociągnięć metodycznych, bez randomizacji), III (dane z badań obserwacyjnych bez istotnych niedociągnięć metodycznych);            – z badań porównawczych, opisów przypadków), oraz IV (dane uzyskane na podstawie opinii ekspertów i/lub klinicznych doświadczeń).</p> <p>Siłę zaleceń określono na podstawie jakości danych, na podstawie których zostały opracowane – zalecenia „silne” A wyniknęły z danych klasy Ia i Ib, zalecenia B – z danych klasy IIa, IIb i III, a zalecenia „słabe” C – z danych klasy IV.</p>

\*Odnosi się do sytuacji, w której realizacja interwencji odbywa się bez kontroli badaczy, ale istnieje możliwość oceny jej skutków; ITP: pierwotna małopłytkowość immunologiczna; GKS: glikokortykosteroidy; MMF: mykofenolan mofetylu; HSCT: przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*); IVIg: immunoglobulina podawana dożylnie; IVIg anty-D: immunoglobulina anty-D podawana dożylnie; TPO-RA: agoniści receptora trombopoetyny;



## Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

**Analizowana interwencja (awatrombopag)** stosowana w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, odpornej na inne terapie (w tym glikokortykosteroidy i immunoglobuliny), **wymieniana jest w zaleceniach Międzynarodowego Panelu Ekspertów [30] oraz przez Belgijskie Towarzystwo Hematologiczne (Belgian Hematological Society) [85]. Leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny, do których należy awatrombopag, stosowane w analizowanym wskazaniu, wymienione zostały w niemal wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, w tym zaleceniach Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów [30], [36], [44], [45], [46].** Brak bezpośredniego wskazania awatrombopagu w przeważającej części wytycznych wynikać może z faktu, iż w większości zostały one wydane przed pierwszym dopuszczeniem go do stosowania w leczeniu małopłytkowości immunologicznej (tj. przed czerwcem 2019 roku [dopuszczenie przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration, FDA*] [47]).

Podsumowując, **w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, odpornej na inne terapie (w tym glikokortykosteroidy i immunoglobuliny), rekomendowane jest zastosowanie:**

- **agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, awatrombopag, eltrombopag), przy czym są to opcje preferowane względem rytuksymabu, a także, szczególnie w najnowszych wytycznych, względem splenektomii** [30], [36], [44], [45], [46], [85];
- rytuksymabu, który stanowi opcję preferowaną względem splenektomii [31], [36], [44], przy czym w części wytycznych jest on wymieniany dopiero po niepowodzeniu leczenia II rzutu (w tym TPO-RA);
- fostamatynibu [30];
- leków immunosupresyjnych (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna), choć są one zalecane dopiero po niepowodzeniu innych terapii (w tym GKS i TPO-RA) lub u chorych w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii [30], [31], [36], [45], [46];
- danazolu i dapsonu, przy czym są to środki „oszczędzające kortykosteroidy”, rekomendowane głównie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób, u których splenektomia jest przeciwwskazana [30], [31], [36], [46];
- cyklosporyny w monoterapii lub skojarzeniu z GKS, przy czym jest to lek związany z możliwością wystąpienia istotnych działań niepożądanych, co może znacząco ograniczać jego zastosowanie [30], [46];
- metyloprednizolonu lub immunoglobulin w dużych dawkach [31];
- alkaloidów *Vinca* [31], [36], przy czym w części wytycznych, w tym zaleceniach polskich, są one wymieniane jako dodatkowa terapia (doraźna lub do zastosowania po niepowodzeniu innych, standardowych metod leczenia, w tym GKS i TPO-RA) [45], [46].

### 3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW

Pomimo relatywnie szerokiej gamy opcji terapeutycznych dostępnych i wykorzystywanych w Polsce w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w dalszym ciągu wyróżnić można szereg potrzeb pacjentów, które pozostają niezaspokojone.

W Polsce ze środków publicznych finansowane jest zastosowanie dwóch leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny drugiej generacji - eltrombopagu i romiplostymu. Pomimo, iż oba te leki są na ogół dobrze tolerowane należy zwrócić uwagę, iż **zastosowanie eltrombopagu wiązać się może ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i bilirubiny, a tym samym, z ryzykiem ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu hepatotoksyczności**. Jego stosowanie związane jest także z istotnymi ograniczeniami dotyczącymi czasu przyjmowania określonych rodzajów pokarmu i podawania leku. Zarówno eltrombopag, jak i romiplostym mogą być również związane ze wzrostem częstości zdarzeń zakrzepowozatorowych; w przypadku romiplostymu u niektórych pacjentów odnotowano również włóknienie szpiku kostnego [77]. Należy także zwrócić uwagę, iż, ze względu na sposób produkcji, przyjmowanie romiplostymu przeciwwskazane jest u chorych z nadwrażliwością na białka wytwarzane przez *E. Coli*, co może istotnie ograniczać opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u tej grupy pacjentów. Co więcej, dawkowanie podawanego podskórnym romiplostymu wymaga właściwego obliczenia jego objętości z uwzględnieniem masy ciała pacjenta, co jest pewnym utrudnieniem i może generować potencjalne błędy w podaniu leku [77]. Biorąc pod uwagę profile działań niepożądanych i niedogodne dla pacjenta wymagania dotyczące dawkowania i/ lub drogę podawania obecnie dostępnych terapii, **dostępność nowych, podawanych doustnie agonistów receptora trombopoetyny, z ulepszonym profilem bezpieczeństwa i własnościami farmakokinetycznymi pozostaje niezaspokojoną potrzebą chorych z małopłytkowością immunologiczną**.

Szczególną grupę stanowią pacjenci, u których przeprowadzenie splenektomii jest przeciwwskazane – u osób tych jedyną opcją w przypadku niepowodzenia leczenia glikokortykosteroidami i/lub immunoglobulinami stanowią inne opcje farmakologiczne. Aktualnie w Polsce w subpoualacji tej refundowany jest tylko eltrombopag, co stanowi znaczne ograniczenie dostępnych opcji terapeutycznych.

Dodatkowo, jak podkreślono w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, kolejny lek z grupy agonistów receptora trombopoetyny może być z sukcesem zastosowany nawet po niepowodzeniu innego TPO-RA. Ponadto, w zaleceniach zwrócono uwagę, iż strategia terapeutyczna dostosowana powinna być do indywidualnych preferencji pacjenta oraz przebiegu choroby [30], [44], [45]. **Dlatego też, niezwykle ważna jest dostępność możliwie szerokiej gamy produktów leczniczych, pozwalająca na odpowiedni dobór i personalizację leczenia**.

#### **4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Technologię wnioskowaną stanowi zastosowanie produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, 20 mg, tabletki powlekane) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po splenektomii opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) [16].

Produkt leczniczy Doptelet® należy do grupy farmakoterapeutycznej leków przeciwkrwotocznych, innych ogólnoustrojowych leków hemostatycznych, kod ATC: B02BX08 [16].

Awatrombopag zawarty w produkcie leczniczym Doptelet® naśladuje działanie biologiczne trombopoetyny w stymulowaniu rozwoju i dojrzewania megakariocytów, co skutkuje zwiększeniem liczby płytek krwi. Warto zauważyć, że tabletki awatrombopagu mogą być podawane wraz z pożywieniem, co podnosi komfort jego stosowania. Nie wykazuje on także znaczącej hepatotoksyczności, jak również ryzyka immunogennego związanego z rekombinowanymi lekami pozajelitowymi [77]. W maju 2018 roku Doptelet® został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do leczenia małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają zostać poddani zabiegowi, a w czerwcu 2019 roku przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) do leczenia ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają zostać poddani zabiegowi inwazyjnemu. Także w czerwcu 2019 roku FDA zatwierdziła Doptelet® do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną z niewystarczającą odpowiedzią na poprzednie leczenie [47], [48]. W styczniu 2021 roku Komisja Europejska zatwierdziła rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Doptelet® o leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) w całej Unii Europejskiej [49].

#### **Mechanizm działania produktu leczniczego Doptelet® [16]**

Awatrombopag jest aktywnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym agonistą receptora trombopoetyny (TPO), który stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego, powodując w konsekwencji zwiększoną produkcję płytek krwi. Awatrombopag nie konkuruje z TPO o wiązanie z receptorem TPO i wywiera działanie addytywne z TPO na produkcję płytek krwi.

#### **Dawkowanie produktu leczniczego Doptelet® w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [16]**

Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Produkt leczniczy Doptelet należy przyjmować o tej samej porze dnia (np. rano lub wieczorem) z pokarmem, w tym również w przypadku przyjmowania dawki rzadziej niż raz na dobę.

Dawkowanie produktu leczniczego Doptelet® w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej. Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet® potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9 /l$  koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie należy stosować awatrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek krwi ogólnie wzrastała w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania awatrombopagu i zmniejszała się w okresie 1 do 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

#### *Schemat dawki początkowej*

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doptelet® to 20 mg (1 tabletki) raz na dobę z pokarmem.

#### *Monitorowanie i dostosowanie dawki*

Po rozpoczęciu leczenia należy oceniać liczbę płytek krwi co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi w zakresie  $\geq 50 \times 10^9 /l$  i  $\leq 150 \times 10^9 /l$ . Podczas pierwszych tygodni leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień u pacjentów otrzymujących awatrombopag tylko raz lub dwa razy w tygodniu. Po dostosowaniu dawki w trakcie leczenia również należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień.

Ze względu na potencjalne ryzyko wzrostu liczby płytek krwi powyżej  $400 \times 10^9 /l$  w ciągu pierwszych tygodni leczenia pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadpłytkowości. Po przywróceniu stabilnej liczby płytek krwi należy oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na miesiąc. Po zaprzestaniu stosowania awatrombopagu należy oznaczać liczbę płytek krwi raz na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.

Dostosowanie dawki (patrz tabele poniżej) jest oparte na odpowiedzi liczby płytek krwi. Nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 40 mg (2 tabletki).

**Tabela 16. Dostosowanie dawki awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [16].**

Liczba płytek krwi [tys. / $\mu$ l]	Dostosowanie dawki lub działanie
<b>&lt; 50 po co najmniej 2 tygodniach leczenia awatrombopagiem</b>	Zwiększyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
<b>&gt; 150 i <math>\leq</math> 250</b>	Zmniejszyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
<b>&gt; 250</b>	Przerwać podawanie awatrombopagu. Zwiększyć częstość monitorowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż $100 \times 10^9 /l$ , zmniejszyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej i wznowić leczenie.
<b>&lt; 50 po 4 tygodniach stosowania awatrombopagu 40 mg raz na dobę</b>	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.
<b>&gt; 250 po 2 tygodniach stosowania awatrombopagu 20 mg co tydzień</b>	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.

**Tabela 17. Poziomy dawki awatrombopagu w celu dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [16].**

Poziom dawki	Dawka <sup>#</sup>
6	40 mg raz na dobę
5	40 mg trzy razy w tygodniu ORAZ 20 mg w cztery pozostałe dni każdego tygodnia
4	20 mg raz na dobę*
3	20 mg trzy razy w tygodniu
2	20 mg dwa razy w tygodniu LUB 40 mg raz w tygodniu
1	20 mg raz w tygodniu

\*Schemat dawki początkowej w przypadku wszystkich pacjentów z wyjątkiem przyjmujących leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność lub umiarkowane lub silne podwójnie inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9. #Pacjenci przyjmujący awatrombopag rzadziej niż raz na dobę powinni przyjmować lek w sposób spójny z tygodnia na tydzień. Poziom dawki 3: trzy nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek, środa i piątek; Poziom dawki 2: dwa nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek i piątek; Poziom dawki 1: ten sam dzień w każdym tygodniu, np. poniedziałek.

W przypadku pominięcia dawki pacjenci powinni przyjąć pominiętą dawkę awatrombopagu, jak tylko sobie o tym przypomną. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek naraz w celu uzupełnienia pominiętej dawki i powinni przyjąć następną dawkę zgodnie z aktualnym schematem.

Awatrombopag można podawać dodatkowo do innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ITP. W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu pierwotnej ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem i określenia, czy należy zmniejszyć dawkę któregoś z leków.

#### *Zaprzestanie leczenia*

Należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do  $\geq 50 \times 10^9 /l$  po 4 tygodniach podawania maksymalnej dawki 40 mg raz na dobę. Należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Doptelet®, jeśli liczba płytek krwi jest większa niż  $250 \times 10^9 /l$  po 2 tygodniach podawania dawki 20 mg raz w tygodniu.

*Zalecane dawkowanie w przypadku jednoczesnego stosowania leków umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujących aktywność lub umiarkowanych lub silnych podwójnych inhibitorów aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną*

Zalecane dawki początkowe awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną otrzymujących jednocześnie inne leki podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Zalecana dawka początkowa awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w zależności od jednocześnie stosowanych leków [16].**

Jednocześnie stosowane leki	Zalecana dawka początkowa
Leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. flukonazol)	20 mg (1 tabletki) trzy razy w tygodniu
Umiarkowane lub silne podwójne inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid)	40 mg (2 tabletki) raz na dobę

**Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Doptelet® w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (opracowano na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [16] oraz opublikowanych wyników badania III fazy [78])**

Skuteczność produktu leczniczego Doptelet® u dorosłych pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (Badanie 302). Pacjenci otrzymywali wcześniej jedną lub kilka terapii leczenia przewlekłej małopłytkowości immunologicznej i średnia liczba płytek krwi w badaniach przesiewowych oraz na początku badania wynosiła u nich  $< 30 \times 10^9 /l$ .

Pacjentów stratyfikowano centralnie według:

- statusu splenektomii;
- początkowej liczby płytek krwi ( $\leq 15$  lub  $> 15 \times 10^9 /l$ );
- jednoczesnego stosowania terapii ITP.

Następnie randomizowano ich w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej awatrombopag lub placebo przez 6 miesięcy. Pacjenci otrzymywali jako początkowo 20 mg awatrombopagu raz na dobę, a następnie dostosowywano dawki w zależności od odpowiedzi płytek krwi.

Ponadto pacjenci mogli wycofać jednocześnie stosowane produkty lecznicze na ITP i otrzymać leczenie ratunkowe zgodnie z miejscowymi standardami opieki. Więcej niż połowa wszystkich pacjentów w każdej leczonej grupie otrzymywała wcześniej  $\geq 3$  terapie ITP, przy czym u 29% pacjentów przyjmujących placebo i u 34% pacjentów leczonych awatrombopagiem przeprowadzono wcześniej splenektomię

Zrandomizowano 49 pacjentów - 32 do leczenia awatrombopagiem i 17 do otrzymywania placebo:

- średnia [SD] początkowa liczba płytek krwi: odpowiednio  $14,1 [8,6] \times 10^9 /l$  i  $12,7 [7,8] \times 10^9 /l$ );
- łącznie mediana wieku wynosiła 44 lata;
- łącznie 63% stanowiły kobiety;
- łącznie 94% było pochodzenia kaukaskiego, 4% - azjatyckiego, a 2% - afro-amerykańskiego;
- łącznie 8,2% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, przy czym żaden z nich nie był w wieku  $\geq 75$  lat,

Mediana czasu trwania narażenia wynosiła 26 tygodni w przypadku pacjentów leczonych awatrombopagiem i 6 tygodni w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

Pierwszorzędownym wynikiem oceny skuteczności była łączna liczba tygodni, podczas których liczba płytek krwi wynosiła  $\geq 50 \times 10^9/l$  podczas 6-miesięcznego okresu leczenia, bez zastosowania leczenia ratunkowego. **U pacjentów leczonych awatrombopagiem występował dłuższy czas utrzymywania się liczby płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9 /l$  bez zastosowania leczenia ratunkowego niż u tych, którzy otrzymywali placebo** (mediana odpowiednio 12,4 [0; 25] w porównaniu z 0 [0; 2] tygodni,  $p < 0,0001$ ).

Łączną liczbę tygodni z odpowiedzią liczby płytek krwi w obu grupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 . Łączna liczba tygodni z odpowiedzią liczby płytek krwi\* – Badanie 302.

Pierwszorzędny punkt końcowy	Awatrombopag (n=32)	Placebo (n=17)
Średnia (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Zakres	0-25	0-2
Wartość p	<0,001	

\*Łączną liczbę tygodni z odpowiedzią liczby płytek krwi określono jako łączną liczbę tygodni, podczas których liczba płytek krwi wynosiła  $\geq 50 \times 10^9 /L$  podczas 6-miesięcznego okresu leczenia bez zastosowania leczenia ratunkowego.

**Ponadto u większego odsetka pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, liczba płytek krwi wynosiła  $\geq 50 \times 10^9 /l$  w 8. dniu badania** (odpowiednio 21/32; 66% w porównaniu z 0/17; 0,0%; 95% CI (47; 86);  $p < 0,0001$ ).

Mimo że na początku badania niewielu pacjentów otrzymywało jednocześnie inne leki na ITP, **u większego odsetka pacjentów z grupy leczonej awatrombopagiem nastąpiło zmniejszenie stosowania przyjmowanych jednocześnie leków, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo** (odpowiednio 5/15; 33% w porównaniu z 0/7; 0,0%; 95% CI (12; 62);  $p = 0,1348$ ).

#### Profil bezpieczeństwa

Podczas gdy ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu głównym była wyższa w grupie leczonej awatrombopagiem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 96,9% vs 58,8%), **nie było klinicznie istotnych różnic w zakresie współczynników występowania zdarzeń niepożądanych, skorygowanych o ekspozycję na daną substancję** (odpowiednio 43%/ pacjenta/ tydzień w porównaniu z 66%/ pacjenta/ tydzień). Wyższa ogólna częstość występowania TEAE u pacjentów leczonych awatrombopagiem wynikała prawdopodobnie z większej średniej (2,6-krotnej) i mediany (4,3-krotnej) czasu trwania ekspozycji. Podobnie, ogólna częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu głównym była wyższa w grupie leczonej awatrombopagiem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (28,1% w porównaniu z 59%) prawdopodobnie z powodu wydłużonego czasu ekspozycji na awatrombopag. Co ważne, prawie wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów



leczonych awatrombopagiem wystąpiły tylko u pojedynczych chorych. **Współczynniki występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowane o ekspozycję były porównywalne w obu grupach – 1,2%/ pacjenta/ tydzień i 0,7%/ pacjenta/ tydzień odpowiednio dla grup otrzymujących awatrombopag i placebo.**

Podsumowując, produkt leczniczy Doptelet® **cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jego refundacja w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego ułatwi dostęp do tej terapii w przypadku pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz pozwoli odpowiedzieć na ich niezaspokojone do tej pory potrzeby.**

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

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produktu leczniczego Doptelet®) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do splenektomii lub z nieskuteczną splenektomią, brano pod uwagę: zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu [6], [30], [31], [36], [44], [45], [46], [85].

Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [16] jest wskazany w leczeniu:

- ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi;
- przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny).

**Populacja wnioskowana została zawężona względem wskazania przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego do dorosłych pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny):**

- a) u których splenektomia jest przeciwwskazana, w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie lub



- b) z nieskutecznością splenektomii objawiającą się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej.

### **Opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

W leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, odpornej na inne terapie (w tym glikokortykosteroidy i immunoglobuliny) rekomendowane jest zastosowanie:

- **agonistów receptora trombopoetyny (romiplostymu, awatrombopagu, eltrombopagu), przy czym są to opcje preferowane względem rytuksymabu, a także, szczególnie w najnowszych wytycznych, względem splenektomii** [30], [36], [44], [45], [46], [85];
- rytuksymabu, który stanowi opcję preferowaną względem splenektomii [31], [36], [44], przy czym w części wytycznych jest on wymieniany dopiero po niepowodzeniu leczenia II rzutu (w tym TPO-RA);
- fostamatynibu [30];
- leków immunosupresyjnych (mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna), choć są one zalecane dopiero po niepowodzeniu innych terapii (w tym GKS i TPO-RA) lub u chorych w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii [30], [31], [36], [45], [46];
- danazolu i dapsonu, przy czym są to środki „oszczędzające kortykosteroidy”, rekomendowane głównie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób, u których splenektomia jest przeciwwskazana [30], [31], [36], [46];
- cyklosporyny w monoterapii lub skojarzeniu z GKS, przy czym jest to lek związany z możliwością wystąpienia istotnych działań niepożądanych, co może znacząco ograniczać jego zastosowanie [30], [46];
- metyloprednizolonu lub immunoglobulin w dużych dawkach [31];
- alkaloidów *Vinca* [31], [36], przy czym w części wytycznych, w tym zaleceniach polskich, są one wymieniane jako dodatkowa terapia (doraźna lub do zastosowania po niepowodzeniu innych, standardowych metod leczenia, w tym GKS i TPO-RA) [45], [46].

W pierwszej kolejności **z grona potencjalnych komparatorów wykluczono:**

- ze względu na fakt, iż w analizowanym wskazaniu uwzględniono chorych po niepowodzeniu stosowania terapii I rzutu, tj. glikokortykosteroidów i immunoglobulin – **glikokortykosteroidy i immunoglobuliny;**
- ze względu na uwzględnienie w populacji wnioskowanej, jak również wnioskowanym programie lekowym, jedynie chorych po splenektomii (jeden z warunków włączenia do programu) lub chorych z przeciwwskazaniami do tego zabiegu – **splenektomię;**
- z uwagi na brak dostępności i/ lub finansowania w Polsce ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, jak również na mechanizm działania znacząco różny od analizowanej interwencji, z grona potencjalnych komparatorów wykluczono także:
  - **fostamatynib;**
  - **mykofenolan mofetylu;**

- o **danazol** i **dapson**, które dodatkowo stanowią środki „oszczędzające kortykosteroidy” i rekomendowane głównie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób, u których splenektomia jest przeciwwskazana, mają odmienny mechanizm działania do TRO-RA [30], [31], [36], [46];
- o **alkaloidy Vinca** [31], [36], które dodatkowo w części wytycznych, w tym zaleceniach polskich, wymieniane są jako dodatkowa terapia (doraźna lub do zastosowania po niepowodzeniu innych, standardowych metod leczenia, w tym GKS i TPO-RA) [45], [46].

Również **leki immunosupresyjne, takie jak cyklofosfamid i azatiopryna wykluczone zostały z grona potencjalnych komparatorów**, ponieważ wytyczne praktyki klinicznej zalecają ich zastosowanie dopiero po niepowodzeniu innych terapii (w tym TPO-RA) lub w specyficznych populacjach chorych (np. pacjentów w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii) [30], [31], [36], [45], [46]. Są to także leki, które cechują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, stąd też są one stosowane coraz rzadziej w praktyce klinicznej. Co więcej, są to substancje o mechanizmie działania istotnie odmiennym od awatrombopagu [27].

**Cyklosporyna także wykluczona została z grona potencjalnych komparatorów**, ponieważ jej stosowanie w praktyce klinicznej jest ograniczone ze względu na możliwość wystąpienia istotnych działań niepożądanych, jak również z uwagi na mechanizm działania znacząco odmienny od analizowanej interwencji [30], [46].

**Rytuksymab**, który finansowany jest w Polsce jedynie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, również wykluczony został z grona potencjalnych komparatorów, ponieważ w części wytycznych praktyki klinicznej wymieniany jest on do zastosowania dopiero po niepowodzeniu leczenia II rzutu (w tym TPO-RA). Ponadto, zgodnie z art. 47d ust 1 ustawą o świadczeniach w ramach RDTL mogą być refundowane leki, po wyczerpaniu u danego pacjenta wszystkich możliwych do zastosowania w danym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Nie wiadomo także, jaka jest decyzja administracyjna Ministra Zdrowia i czy niniejszy lek wszedł do refundacji w ramach RDTL. Dodatkowo, jest to lek który w ITP stosowany jest off-label, jak również cechujący się innym mechanizmem działania, niż awatrombopag [80].

Jako potencjalne komparatory pod uwagę wzięto zatem romiplostym oraz eltrombopag, które, podobnie jak awatrombopag, należą do grupy agonistów receptora trombopoetyny, cechują się więc analogicznym mechanizmem działania jak interwencja wnioskowana [16], [76], [77]. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, zarówno romiplostym, jak i eltrombopag refundowane są w ramach programu lekowego B.97 – Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3), a zatem w programie lekowym, w którym docelowo refundowana miałaby być analizowana interwencja.

Poniżej zaprezentowano zestawienie najważniejszych informacji, opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, Doptelet® (awatrombopag), Revolade® (eltrombopag) oraz Nplate® (romiplostym) w analizowanym wskazaniu oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku [4], [16], [76], [77].

**Tabela 20. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących produktów leczniczych Doptelet® (awatrombopag), Revolade® (eltrombopag) oraz Nplate® (romiplostym) w analizowanym wskazaniu [4], [16], [76], [77].**

Produkt leczniczy	Mechanizm działania	Wskazania do stosowania*	Przeciwwskazania	Postać farmaceutyczna	Refundacja
<b>Doptelet® (awatrombopag),</b>	Awatrombopag jest aktywnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym agonistą receptora trombopoetyny (TPO), który stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego, powodując w konsekwencji zwiększoną produkcję płytek krwi. Awatrombopag nie konkuruje z TPO o wiązanie z receptorem TPO i wywiera działanie addytywne z TPO na produkcję płytek krwi.	Produkt leczniczy Doptelet® jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. <i>primary chronic immune thrombocytopenia</i> , ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny).	Nadwrażliwość na awatrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Tabletka powlekana.	-
<b>Revolade® (eltrombopag)</b>	Eltrombopag oddziałuje na przezłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.	Produkt leczniczy Revolade® jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP - <i>immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura</i> ), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)	Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Tabletka powlekana.	Program lekowy B.97. – Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).  Kryteria włączenia do programu: 1) wiek $\geq 18$ lat; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylna immunoglobulina; 4) w przypadku kwalifikacji do leczenia: a) eltrombopagiem – przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie albo nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
<b>Nplate® (romiplostym)</b>	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. Częsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe	Nplate® jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>E. coli</i> .	Proszek (i rozpuszczalnik) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.	Program lekowy B.97. – Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3).  Kryteria włączenia do programu: 1) wiek $\geq 18$ lat; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);

Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Produkt leczniczy	Mechanizm działania	Wskazania do stosowania*	Przeciwwskazania	Postać farmaceutyczna	Refundacja
	podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.	kortykosteroidami, immunoglobulinami)			3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; 4) w przypadku kwalifikacji do leczenia: b) romiplostymem – nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

\*W tabeli uwzględniono jedynie wskazania obejmujące leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Na podstawie analizy najważniejszych cech produktów leczniczych Doptelet® (awatrombopag), Revolade® (eltrombopag) oraz Nplate® (romiplostym) wyciągnąć można następujące wnioski:

- wszystkie brane pod uwagę produkty lecznicze charakteryzują się analogicznym zakresem wskazań terapeutycznych – tj. wskazane są w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), przy czym romiplostym i eltrombopag mogą być stosowane od 1 roku życia;
- sposób podawania produktów leczniczych Doptelet® oraz Revolade® jest analogiczny – tabletka powlekana podawana doustnie;
- substancje aktywne zawarte w produktach leczniczych Doptelet® (awatrombopag), Revolade® (eltrombopag) oraz Nplate® (romiplostym) charakteryzują się analogicznym mechanizmem działania – należą do agonistów receptora trombopoetyny.

**Podsumowując, za najbardziej odpowiednie komparatory dla awatrombopagu stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po splenektomii, opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) uznano:**

- a) eltrombopag – u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii lub u pacjentów z nieskuteczną splenektomią objawiającą się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej;**
- b) romiplostym - u pacjentów z nieskuteczną splenektomią objawiającą się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l lub objawami skazy krwotocznej.**

**Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.**

## **6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

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

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - liczba płytek krwi, w tym zmiana liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowej oraz czas do osiągnięcia hemostatycznie efektywnej liczby trombocytów;
  - liczba, czas trwania i nasilenie odnotowanych krwawień;
  - odsetek pacjentów z całkowitą i/lub częściową odpowiedzią na leczenie, wraz z oceną czasu jej trwania;
  - odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie, wraz z oceną czasu do utraty odpowiedzi;
  - odsetek pacjentów z remisją choroby, w tym remisją stałą/ długoterminową;
  - czas do uzyskania odpowiedzi częściowej, całkowitej oraz remisji ITP;

- ocena konieczności zastosowania leczenia doraźnego/ ratunkowego;
- ocena możliwości redukcji dawki lub odstawienia stosowanych jednocześnie terapii ITP;
- ocena jakości życia w oparciu o skale stosowane w populacji ogólnej i/lub skale dedykowane do oceny jakości życia w ITP;
- w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka:
  - wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych);
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych);
  - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Ocena liczby płytek krwi w analizowanym przypadku stanowi surogatowy punkt końcowy. Należy jednak zwrócić uwagę, iż uzyskanie liczby płytek krwi zapewniającej hemostazę jest istotnym celem leczenia ITP [27]. Ponadto, w opinii Międzynarodowego Panelu Ekspertów, liczba trombocytów jest użyteczną miarą odpowiedzi na leczenie, która jest obiektywna, istotna klinicznie i łatwa do porównania/ analizy. Także ocena konieczności przyjmowania stosowanych jednocześnie, innych terapii ITP jest surogatowym punktem końcowym. Jednak, zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Panelu Ekspertów, pacjenci z zależnością od innych leków przeciw ITP, np. glikokortykosteroidów uważani są za niereagujących na leczenie. Stąd też, ocena zastosowania wspomnianych terapii stanowi istotny punkt końcowy pozwalający na określenie skuteczności analizowanej interwencji [37].

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

## **7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ**

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

W celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/ lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (awatrombopag) oraz komparatorów (romiploctym i eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) przeszukano stronę internetową AOTMiT.



**Tabela 21. Oceniana interwencja wnioskowana (awatrombopag) oraz komparatory (romiplostym i eltrombopag), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) (listopad 2021).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [15]	Brak opinii [15]	Brak rekomendacji [15]
<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Brak opinii [15]	W opiniach nr 93 i 94/2012 z dnia 15 października 2012 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate® we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego [50].	W rekomendacjach nr 83 i 84/2012 z dnia 15 października 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate® we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego [50].
	Brak opinii [15]	W opinii nr 245/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate® we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie [51].	W rekomendacji nr 145/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate® we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie [51].
	Brak opinii [15]	W opinii nr 398/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Nplate® we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać [52].	W rekomendacji nr 16/2017 z dnia 15 grudnia 2017 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował objęcie refundacją w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Nplate® we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać [52].
	Brak opinii [15]	W opinii nr 90/2019 z dnia 14 października 2019 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate® w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem, aby koszt jego stosowania nie był wyższy od kosztów stosowania eltrombopag [53].*	W rekomendacji nr 87/2019 z dnia 21 października roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate® w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”[53].*

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Brak opinii [15]	<u>W opiniach nr 84 i 85/2012 z dnia 1 października 2012 roku</u> Rada Przejrzystości uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną [54].	<u>W rekomendacjach nr 74 i 75/2012 z dnia 1 października 2012 roku</u> Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade® we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną [54].
	Brak opinii [15]	<u>W opiniach nr 176 i 177/2014 z dnia 16 czerwca 2014 roku</u> Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową [55].	<u>W rekomendacji nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 roku</u> Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade® w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”[55].
	Brak opinii [15]	<u>W opinii nr 351/2017 z dnia 30 października 2017 roku</u> Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Revolade® we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69), jedynie u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać [56].	<u>W rekomendacji nr 4/2017 z dnia 31 października 2017 roku</u> Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Revolade® we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69), jedynie u chorych po splenektomii lub u których splenektomii nie można wykonać [56].
	Brak opinii [15]	<u>W opinii nr 25/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku</u> Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach programu lekowego Revolade® w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem radykalnego obniżenia kosztów leczenia. Rada Przejrzystości proponuje bardziej korzystny dla płatnika instrument dzielenia ryzyka, oparty o odpowiedź na leczenie [57].	<u>W rekomendacji nr 5/2019 z dnia 5 lipca 2019 roku</u> Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10 D69.3)” pod warunkiem pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony, a także rozważenie wprowadzenia mechanizmu opartego o skuteczność leczenia [57]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; \*Postępowanie opisane jako zawieszona na stronie internetowej AOTMiT;

7.1. Oceniana interwencja wnioskowana i komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

7.2. Oceniana interwencja wnioskowana i komparatory w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych



Jak do tej pory (listopad 2021) nie zostały wydane stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Prezesa AOTMiT odnoszące się do zastosowania awatrombopagu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) [15].

W latach 2014-2019 Rada Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jak i Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniowali finansowanie ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych romiplostymu (Nplate®) [51]-[53] i eltrombopagu (Revolade®) [55]-[57].

W roku 2012 Rada Przejrzystości (RP) przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji jak i Prezes AOTMiT negatywnie zaopiniowali finansowanie ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych romiplostymu (Nplate®) [50] i eltrombopagu (Revolade®) [54].

## **7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla technologii wnioskowanej (awatrombopag) oraz komparatorów (romiplostym i eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny).

**Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana (awatrombopag) oraz komparatory (romiplostym i eltrombopag), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) (listopad 2021).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak rekomendacji [7]	-
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Opinia negatywna – agencja odrzuciła wniosek o umieszczenie produktów leczniczych zawierających romiplostym w Sekcji 100 leków finansowanych ze środków publicznych [60].	Lipiec 2009
		Opinia negatywna – agencja odrzuciła wniosek o umieszczenie produktów leczniczych zawierających romiplostym w Sekcji 100 leków finansowanych ze środków publicznych [59].	Listopad 2009
		Opinia pozytywna – umieszczenie produktów leczniczych zawierających romiplostym w Sekcji 100 leków finansowanych ze środków publicznych (Leki wysoce specjalistyczne) [61].	Marzec 2010
		Opinia pozytywna – podtrzymanie decyzji o umieszczeniu produktów leczniczych zawierających romiplostym w Sekcji 100 leków finansowanych ze środków publicznych (Leki wysoce specjalistyczne) [58].	Lipiec 2010
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Opinia negatywna – agencja odrzuciła wniosek o umieszczenie produktów leczniczych zawierających eltrombopag w postaci olaminy w Sekcji 100 leków finansowanych ze środków publicznych [63].	Listopad 2010
		Opinia pozytywna – umieszczenie produktów leczniczych zawierających eltrombopag w postaci olaminy w Sekcji 100 leków finansowanych ze środków publicznych (Leki wysoce specjalistyczne) [64].	Marzec 2011
Opinia pozytywna – umieszczenie produktów leczniczych zawierających eltrombopag w Sekcji 100 leków finansowanych ze środków publicznych (Leki wysoce specjalistyczne) [62].		Lipiec 2011	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak rekomendacji [8]	-
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Opinia negatywna – agencja odrzuciła wniosek dotyczący włączenia produktów leczniczych zawierających romiplostym na listę leków refundowanych [65].	Maj 2010
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Opinia negatywna – agencja odrzuciła wniosek dotyczący włączenia produktów leczniczych zawierających eltrombopag w postaci olaminy na listę leków refundowanych [66].	Kwiecień 2011
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak rekomendacji [9]	-
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Produkty lecznicze zawierające romiplostym są dostępne w ramach NHS dla pacjentów dorosłych z przewlekłą immunologiczną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową tylko wtedy, gdy: ich stan nie poprawił się, mimo że próbowali innych metod leczenia lub cierpią na ciężką chorobę i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego leczenia doraźnego [67].	Kwiecień 2011 z uaktualnieniem z października 2018

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Produkty lecznicze zawierające eltrombopag są dostępne w ramach NHS dla pacjentów dorosłych z przewlekłą immunologiczną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową tylko wtedy, gdy: ich stan nie poprawił się, mimo że próbowali innych metod leczenia lub cierpią na ciężką chorobę i wysokie ryzyko krwawienia, które wymaga częstego leczenia doraźnego [68].	Lipiec 2013 z uaktualnieniem z października 2018
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Awatrombopag (Doptelet®) jest dopuszczony do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland. Wnioskowane wskazanie: Do leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny). Ograniczenie SMC: do stosowania u pacjentów z ciężkim objawowym ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia [69].	Sierpień 2021
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Opinia pozytywna - akceptacja do ograniczonego stosowania w ramach NHS [70].	Październik 2009
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Opinia pozytywna - akceptacja do ograniczonego stosowania w ramach NHS [71].	Sierpień 2010
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak rekomendacji [11]	-
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Brak rekomendacji [11]	-
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Produkty lecznicze zawierające eltrombopag spełniają kryteria wykluczenia z oceny AWMSG na podstawie oceny NICE TA293: Eltrombopag do leczenia przewlekłej immunologicznej (idiopatycznej) plamicy małopłytkowej (zastąpiony TA205) [72].	Październik 2010
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Opinia negatywna dla refundacji w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia [12]	Październik 2021
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Opinia pozytywna odnosząca się do włączenia produktów leczniczych zawierających romiplostym na Listę 1 leków refundowanych (poziom refundacji: 65%) [73]	Czerwiec 2009 Decyzja podtrzymana w lutym 2015
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Opinia pozytywna odnosząca się do włączenia produktów leczniczych zawierających romiplostym na listę refundowanych (poziom refundacji: 65%) [75].	Czerwiec 2010 Decyzja podtrzymana w lutym 2015
	<b>Romiplostym i eltrombopag [Komparatory]</b>	Opinia pozytywna – rozszerzenie wskazania także na chorych przed splenektomią (pierwotnie obejmowało ono chorych bez splenektomii ze względu na obecność przeciwwskazań lub chorych po splenektomii) [74].	Luty 2017
<b>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</b>	<b>Awatrombopag (Doptelet®)</b>	Wskazanie terapeutyczne (zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu z dnia 18 stycznia 2021 r.): Pozytywna opinia - w leczeniu pierwotnej przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u:	Październik 2021

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<b>(G-Ba)</b>	<b>[Interwencja wnioskowana]</b>	dorosłych pacjentów, którzy są oporni na inne leczenie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). [13]	
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Brak rekomendacji [13]	-
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Brak rekomendacji [13]	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	<b>Awatrombopag (Doptelet®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak rekomendacji [14]	-
	<b>Romiplostym [Komparator]</b>	Brak rekomendacji [14]	-
	<b>Eltrombopag [Komparator]</b>	Brak rekomendacji [14]	-

Jak do tej pory (listopad 2021) niemiecka agencja G-BA [13] wydała pozytywną opinię dotyczącą zastosowania awatrombopagu u pacjentów z przewlekłym ITP, opornych na inne metody leczenia, podobnie jak szkocka agencja SMC [69], natomiast francuska agencja HAS wydała opinię negatywną [12].

Opinie pozytywne w zakresie finansowania ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych wydały:

- dla romiplostymu (Nplate®):
  - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w roku 2010 [58], [61];
  - *The National Institute for Health and Clinical Excellence* [67];
  - *Scottish Medicines Consortium* [70];
  - *Haute Autorité de Santé* [73], [74];
- dla eltrombopagu (Revolade®):
  - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w roku 2011 [62], [64];
  - *The National Institute for Health and Clinical Excellence* [68];
  - *Scottish Medicines Consortium* [71];
  - *Haute Autorité de Santé* [74], [75].

Opinie negatywne w zakresie finansowania ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych wydały:

- dla romiplostymu (Nplate®):
  - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w roku 2009 [59], [60];
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* [65];
- dla eltrombopagu (Revolade®):
  - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w roku 2010 [63];
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* [66].

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58>. (listopad 2021).
- [2] <https://indeks24.pl>. (listopad 2021).
- [3] <http://www.sluzbazdrowia.com.pl>. (listopad 2021).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (listopad 2021).
- [5] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>. (listopad 2021).
- [6] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>. (listopad 2021).
- [7] <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. (listopad 2021)
- [8] <https://www.cadth.ca>. (listopad 2021).
- [9] <https://www.nice.org.uk>. (listopad 2021).
- [10] <https://www.scottishmedicines.org.uk>. (listopad 2021).
- [11] <https://awmsg.nhs.wales/>. (listopad 2021).
- [12] [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3287338/fr/doptelet20-mg-awatrombopag](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287338/fr/doptelet20-mg-awatrombopag) (listopad 2021).
- [13] <https://www.g-ba.de>. (listopad 2021).
- [14] <https://www.sbu.se>. (listopad 2021).
- [15] <http://bipold.aotm.gov.pl/>. (listopad 2021).
- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego Doptelet® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_pl.pdf) (listopad 2021).
- [17] Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther.* 2015;32(10):875-887. doi:10.1007/s12325-015-0251-z.
- [18] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017;6(2):16. doi:10.3390/jcm6020016
- [19] National Organisation for Rare Disorders. Immune Thrombocytopenia. <https://rarediseases.org/rare-diseases/immune-thrombocytopenia/#supporting-organizations>. (listopad 2021).
- [20] Humanitas Research Hospital. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). <https://www.humanitas.net/diseases/idiopathic-thrombocytopenic-purpura- itp/>. (listopad 2021).
- [21] Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018;9:369-384. doi:10.2147/PROM.S140932.
- [22] Mathias SD, Gao SK, Miller KL i wsp. 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.* 2008;6:13. doi:10.1186/1477-7525-6-13.
- [23] Suvajdzic N, Zivkovic R, Djunic I i wsp. Health-related quality of life in adult patients with chronic immune thrombocytopenia in Serbia. *Platelets.* 2014;25(6):467-9. doi: 10.3109/09537104.2013.831065.
- [24] National Heart, Lung, and Blood Institute. Immune Trombocytopenia. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/immune-thrombocytopenia>. (marzec 2021).
- [25] <https://patient.info/doctor/immune-thrombocytopenia-pro#nav-15>. (marzec 2021).
- [26] Harvard Health Publishing. Immune Trombocytopenia Purpura (ITP). [https://www.health.harvard.edu/a\\_to\\_z/immune-thrombocytopenic-purpura- itp-a-to-z](https://www.health.harvard.edu/a_to_z/immune-thrombocytopenic-purpura- itp-a-to-z). (listopad 2021).



- [27] Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2017. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. 2017:1794. ISBN 978-83-7430-517-4.
- [28] <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/idiopathic-thrombocytopenic-purpura/symptoms-causes/syc-20352325>. (marzec 2021).
- [29] Patkowska E, Lech-Marańda E, Warzocha K. Długotrwała remisja pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po krótkotrwałym zastosowaniu romiplostymu. *Hematologia*. 2012;3(2):186-191.
- [30] Provan D, Arnold BM, Busel JB i wsp. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(22): 3780-3817. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>. (marzec 2021).
- [31] Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120(1):574-596.
- [32] Analiza weryfikacyjna. Produkt leczniczy Nplate® (romiplostym). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/096/AWA/096\\_AWA\\_OT\\_4331.21.2019\\_Nplate\\_dorosli\\_BIP\\_2019.10.04.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/AWA/096_AWA_OT_4331.21.2019_Nplate_dorosli_BIP_2019.10.04.pdf). (marzec 2021).
- [33] Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W i wsp. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine*. 2019;14:80-87. doi:10.1016/j.eclinm.2019.07.015
- [34] OrphaNET. Immune thrombocytopenia. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=3002](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=3002). (listopad 2021).
- [35] Dolph M, Roy A, Bhor M i wsp. A decision framework for treating chronic immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2018;7(8):775-784. doi:10.2217/ce-2018-0034.
- [36] Janssens A, Lambert C, Bries G i wsp. Primary immune thrombocytopenia in adults. Guidelines for diagnosis and treatment anno 2013 proposed by the Belgian Hematological Society. *Belgian Journal of Hematology*. 2013;4:11.
- [37] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T i wsp. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2019;113(11), 2386-2393. <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>. (listopad 2021).
- [38] Ministerstwo Zdrowia. Choroby rzadkie. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie>. (listopad 2021).
- [39] Weycker D, Hanau A, Hatfield M i wsp. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *Journal of medical economics*. 2020;23(2):184-192.
- [40] Deuson R, Danese M, Mathias SD i wsp. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(5):956-76. doi: 10.3111/13696998.2012.688902.
- [41] Lee D, Thornton P, Hirst A i wsp. Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland. *Applied health economics and health policy*. 2013;11(5):457-469. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40258-013-0044-y#Sec1>. (marzec 2021).
- [42] Rui M, Wang Y, Fei Z i wsp. Economic Evaluation of Rituximab+ Recombinant Human Thrombopoietin versus Rituximab for the Treatment of Second-line Idiopathic thrombocytopenic purpura in China. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:301. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.657539/full#h2>. (listopad 2021).
- [43] Tarantino MD, Mathias SD, Snyder CF i wsp. Impact of ITP on physician visits and workplace productivity. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(2):319-28. doi: 10.1185/03007990903451298.
- [44] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM i wsp. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(23):3829-3866. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>. (listopad 2021).
- [45] Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H i wsp. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGH, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncology research and treatment*. 2018;41(Suppl. 5):1-30.
- [46] Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K i wsp. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów, *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(Suppl): 2-28.

- [47] Doptelet® (Avatrombopag) Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia <https://www.ahdbonline.com/issues/2019/2019-payers-guide-mid-year-addendum/2804-doptelet-avatrombopag-receives-fda-approval-for-the-treatment-of-patients-with-chronic-immune-thrombocytopenia>. (listopad 2021).
- [48] EMA. Doptelet®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet#authorisation-details-section>. (listopad2021).
- [49] Doptelet® (avatrombopag) approved in the EU for treatment of ITP. <https://www.sobi.com/en/press-releases/dopteletr-avatrombopag-approved-eu-treatment-ityp-1878170>. (listopad 2021).
- [50] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/216-078-2012-zlc>. (marzec 2021).
- [51] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2934-128-2014-zlc>. (marzec 2021).
- [52] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5262-182-2017-zlc>. (marzec 2021).
- [53] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6051-96-2019-zlc>. (marzec 2021).
- [54] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/199-074-2012-zlc>. (marzec 2021).
- [55] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2656-090-2014-zlc>. (marzec 2021).
- [56] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5162-138-2017-zlc>. (marzec 2021).
- [57] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6021-81-2019-zlc>. (marzec 2021).
- [58] [https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Romiplostin-july10./](https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Romiplostin-july10/)  
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/positive-recommendations> (marzec 2021).
- [59] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/pbac-psd-Romiplostim-jul09>. (marzec 2021).
- [60] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-07/b-1st-time-not-recommend>. (marzec 2021).
- [61] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/positive-recommendations>. (marzec 2021).
- [62] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/pbac-psd-eltrombopag-march11>. (marzec 2011).
- [63] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/1st-time-decisions>. (marzec 2021).
- [64] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-03/positive-recommendations>. (marzec 2021).
- [65] <https://www.cadth.ca/romiplostim-6>. (listopad 2021).
- [66] <https://www.cadth.ca/eltrombopag-olamine-6>. (listopad 2021).
- [67] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221>. (listopad 2021).
- [68] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/informationforpublic>. (listopad 2021).
- [69] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avatrombopag-doptelet-full-smc2345/>. (listopad 2021).
- [70] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/romiplostim-nplate-fullsubmission-55309/>. (listopad 2021).
- [71] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/eltrombopag-revolade-fullsubmission-62510/>. (listopad 2021).
- [72] <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/eltrombopag-revolade3/>. (listopad 2022).
- [73] [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/)  
[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) (listopad 2021).
- [74] [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). (listopad 2021).
- [75] [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/)  
[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). (listopad 2021).
- [76] Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®
- [77] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate®
- [78] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J i wsp. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(3):479-490. doi: 10.1111/bjh.15573. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15573>. (listopad 2021).
- [79] NFZ. Statystyka. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>. (listopad 2021).
- [80] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/081/AWA/081\\_AWA\\_Revolade\\_ITP\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/081/AWA/081_AWA_Revolade_ITP_BIP.pdf). (listopad 2021).

- [81] Zmodyfikowany proponowany program lekowy B.97 z uwzględnieniem awatrombopagu.
- [82] <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52021iv,6555.html>. (listopad 2021).
- [83] <https://www.rtihs.org/publications/medical-contraindications-splenectomy-among-adults-immune-thrombocytopenic-purpura-data>
- [84] Ghanima W, Godeau B, Cines DB i wsp. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120 (5): 960–969. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-309153>
- [85] Janssens A, Selleslag D, Depaus J i wsp. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. *Acta Clin Belg.* 2021 Feb 26:1-14. doi: 10.1080/17843286.2021.1876310.

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia awatrombopagiem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.97 [81].	12
Tabela 2. Stopnie krwawienia według Światowej Organizacji zdrowia i <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE v4.0) [45].	16
Tabela 3. Proponowane przez Międzynarodowy Panel Ekspertów kryteria oceny odpowiedzi na leczenie ITP [37].	20
Tabela 4. Proponowane przez Międzynarodowy Panel Ekspertów definicje i pojęcia odnoszące się do ITP odpornej na leczenie [37].	20
Tabela 5. Odnalezione w literaturze informacje dotyczące epidemiologii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych [19], [32], [33], [34].	22
Tabela 6. Dodatkowe dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji polskiej, w latach 2016-2019 [32], [79], [82].	23
Tabela 7. Zestawienie informacji dotyczących odsetków pacjentów opornych na poszczególne terapie ITP [27].	23
Tabela 8. Zestawienie kosztów związanych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [39]-[42].	24
Tabela 9. Dawkowanie glikokortykosteroidów w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w zależności od sytuacji klinicznej [27].	25
Tabela 10. Dawkowanie immunoglobulin w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w zależności od sytuacji klinicznej [27].	26
Tabela 11. Dawkowanie leków immunosupresyjnych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [27].	26
Tabela 12. Najważniejsze informacje dotyczące romiplostymu i eltrombopagu [27], [76], [77].	27
Tabela 13. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [4] (stan na listopad 2021).	31
Tabela 14. Zestawienie leków wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i> ), które nie są finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i/ lub dostępne w Polsce (stan na listopad 2021).	36
Tabela 15. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (stan na listopad 2021).	40
Tabela 16. Dostosowanie dawki awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [16].	51
Tabela 17. Poziomy dawki awatrombopagu w celu dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [16].	52
Tabela 18. Zalecana dawka początkowa awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w zależności od jednocześnie stosowanych leków [16].	53
Tabela 19. Łączna liczba tygodni z odpowiedzią liczby płytek krwi* – Badanie 302.	54
Tabela 20. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących produktów leczniczych Doptelet® (awatrombopag), Revolade® (eltrombopag) oraz Nplate® (romiplostym) w analizowanym wskazaniu [4], [16], [76], [77].	59
Tabela 21. Oceniana interwencja wnioskowana (awatrombopag) oraz komparatory (romiplostym i eltrombopag), w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego	

---

wskazania tj. leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) (listopad 2021).....	64
Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana (awatrombopag) oraz komparatory (romiplostym i eltrombopag), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) (listopad 2021).....	67
Tabela 23. Zalecana dawka dobową awatrombopagu. ....	77
Tabela 24. Dostosowanie dawki awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [16].....	78
Tabela 25. Poziomy dawki awatrombopagu w celu dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną[16].....	78
Tabela 26. Zalecana dawka początkowa awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w zależności od jednocześnie stosowanych leków [16].....	79
Tabela 27. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. ....	89
Tabela 28. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C podczas leczenia przeciwwirusowego. ....	91
Tabela 29. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną. ....	91
Tabela 30. Zasady obliczenia indywidualnej dawki Nplate® 125 i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi.....	106
Tabela 31. Zasady obliczenia indywidualnej dawki Nplate® 250 i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi.....	107
Tabela 32. Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi.....	107

## 10. ANEKS

### 10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO DOPTELET®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego Doptelet® [16] (awatrombopag) firmy Swedish Orphan Biovitrum AB.

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Stockholm  
Szwecja

Doptelet® 20 mg, tabletki powlekane.

Każda tabletki powlekana zawiera awatrombopag maleinianu w ilości odpowiadającej 20 mg awatrombopagu.

Grupa farmakoterapeutyczna: Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwkrwotoczne, inne ogólnoustrojowe leki hemostatyczne, kod ATC: B02BX08.

Mechanizm działania: Awatrombopag jest aktywnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym agonistą receptora trombopoetyny (TPO), który stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego, powodując w konsekwencji zwiększoną produkcję płytek krwi. Awatrombopag nie konkuruje z TPO o wiązanie z receptorem TPO i wywiera działanie addytywne z TPO na produkcję płytek krwi.

#### Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana (tabletki).

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, 7,6 mm tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „AVA” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

#### Wskazania:

Produkt leczniczy Doptelet® jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi.

Produkt leczniczy Doptelet® jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary chronic immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny).

### Dawkowanie i sposób podania:

#### Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Produkt leczniczy Doptelet® należy przyjmować o tej samej porze dnia (np. rano lub wieczorem) z pokarmem, w tym również w przypadku przyjmowania dawki rzadziej niż raz na dobę.

#### *Przewlekła choroba wątroby*

Przed podaniem produktu leczniczego Doptelet® i w dniu zabiegu należy uzyskać liczbę płytek krwi, aby zapewnić odpowiedni wzrost liczby płytek krwi, bez nieoczekiwanego wysokiego wzrostu liczby płytek krwi.

Zalecana dawka dobową awatrombopagu zależy od liczby płytek krwi u pacjenta (patrz tabela poniżej).

Dawkowanie należy rozpocząć od 10 do 13 dni przed planowanym zabiegiem. Pacjent powinien być poddany zabiegowi od 5 do 8 dni po otrzymaniu ostatniej dawki awatrombopagu.

**Tabela 23. Zalecana dawka dobową awatrombopagu.**

Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ )	Dawka podawana raz na dobę	Czas trwania leczenia
<40	60 mg (trzy tabletki 20 mg)	5 dni
od $\geq 40$ do < 50	40 mg (dwie tabletki 20 mg)	5 dni

#### *Czas trwania leczenia*

W związku z ograniczonymi informacjami nie należy przyjmować awatrombopagu dłużej niż przez 5 dni.

#### *Pominięcie dawki*

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować jednorazowo dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

#### *Przewlekła małopłytkowość immunologiczna*

Dawkowanie produktu leczniczego Doptelet® w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej

Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet® potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$  koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie należy stosować awatrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek krwi ogólnie wzrastała w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania awatrombopagu i zmniejszała się w okresie 1 do 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

#### *Schemat dawki początkowej*

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doptelet® to 20 mg (1 tabletka) raz na dobę z pokarmem.

### Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia należy oceniać liczbę płytek krwi co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi w zakresie  $\geq 50 \times 10^9/l$  i  $\leq 150 \times 10^9/l$ . Podczas pierwszych tygodni leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień u pacjentów otrzymujących awatrombopag tylko raz lub dwa razy w tygodniu. Po dostosowaniu dawki w trakcie leczenia również należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień.

Ze względu na potencjalne ryzyko wzrostu liczby płytek krwi powyżej  $400 \times 10^9/l$  w ciągu pierwszych tygodni leczenia pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadpłytkowości. Po przywróceniu stabilnej liczby płytek krwi należy oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na miesiąc. Po zaprzestaniu stosowania awatrombopagu należy oznaczać liczbę płytek krwi raz na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.

Dostosowanie dawki (patrz tabele poniżej) jest oparte na odpowiedzi liczby płytek krwi. Nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 40 mg (2 tabletki).

**Tabela 24. Dostosowanie dawki awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [16]**

Liczba płytek krwi [tys./ $\mu$ l]	Dostosowanie dawki lub działanie
<b>&lt; 50 po co najmniej 2 tygodniach leczenia awatrombopagiem</b>	Zwiększyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
<b>&gt; 150 i <math>\leq</math> 250</b>	Zmniejszyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
<b>&gt; 250</b>	Przerwać podawanie awatrombopagu. Zwiększyć częstość monitorowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż $100 \times 10^9/l$ , zmniejszyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej i wznowić leczenie.
<b>&lt; 50 po 4 tygodniach stosowania awatrombopagu 40 mg raz na dobę</b>	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.
<b>&gt; 250 po 2 tygodniach stosowania awatrombopagu 20 mg co tydzień</b>	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.

**Tabela 25. Poziomy dawki awatrombopagu w celu dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [16]**

Poziom dawki	Dawka <sup>#</sup>
<b>6</b>	40 mg raz na dobę
<b>5</b>	40 mg trzy razy w tygodniu ORAZ 20 mg w cztery pozostałe dni każdego tygodnia
<b>4</b>	20 mg raz na dobę*
<b>3</b>	20 mg trzy razy w tygodniu
<b>2</b>	20 mg dwa razy w tygodniu LUB 40 mg raz w tygodniu
<b>1</b>	20 mg raz w tygodniu

\*Schemat dawki początkowej w przypadku wszystkich pacjentów z wyjątkiem przyjmujących leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność lub umiarkowane lub silne podwójnie inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9. #Pacjenci przyjmujący awatrombopag rzadziej niż raz na dobę powinni przyjmować lek w sposób spójny z tygodnia na tydzień. Poziom dawki 3:



trzy nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek, środa i piątek Poziom dawki 2: dwa nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek i piątek Poziom dawki 1: ten sam dzień w każdym tygodniu, np. poniedziałek.

W przypadku pominięcia dawki pacjenci powinni przyjąć pominiętą dawkę awatrombopagu, jak tylko sobie o tym przypomną. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek naraz w celu uzupełnienia pominiętej dawki i powinni przyjąć następną dawkę zgodnie z aktualnym schematem.

Awatrombopag można podawać dodatkowo do innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ITP. W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu pierwotnej ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem i określenia, czy należy zmniejszyć dawkę któregoś z leków.

#### *Zaprzestanie leczenia*

Należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do  $\geq 50 \times 10^9 /l$  po 4 tygodniach podawania maksymalnej dawki 40 mg raz na dobę. Należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Doptelet®, jeśli liczba płytek krwi jest większa niż  $250 \times 10^9 /l$  po 2 tygodniach podawania dawki 20 mg raz w tygodniu.

*Zalecane dawkowanie w przypadku jednoczesnego stosowania leków umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujących aktywność lub umiarkowanych lub silnych podwójnych inhibitorów aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną*

Zalecane dawki początkowe awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną otrzymujących jednocześnie inne leki podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Zalecana dawka początkowa awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w zależności od jednocześnie stosowanych leków [16]**

Jednocześnie stosowane leki	Zalecana dawka początkowa
<b>Leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. flukonazol)</b>	20 mg (1 tabletki) trzy razy w tygodniu
<b>Umiarkowane lub silne podwójne inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid)</b>	40 mg (2 tabletki) raz na dobę

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki.



### *Zaburzenia czynności nerek*

Awatrombopag nie jest wydalany przez nerki i dlatego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. Awatrombopagu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha).

Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych informacji, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awatrombopagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, wynik MELD > 24). Nie przewiduje się potrzeby wprowadzania zmiany dawki u tych pacjentów. Leczenie awatrombopagiem należy rozpoczynać u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko.

### *Choroby współistniejące*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awatrombopagu u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP oraz ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV], wirusem zapalenia wątroby typu C [HCV] ani u osób ze stwierdzonym toczniem rumieniowatym układowym, ostrym zapaleniem wątroby, czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością wątroby, chorobą limfoproliferacyjną, zaburzeniami mieloproliferacyjnymi, białaczką, mielodysplazją, współistniejącą chorobą nowotworową i poważną chorobą sercowo-naczyniową (np. zastoinowa niewydolność serca stopnia III/IV, migotanie przedsionków, stan po pomostowaniu tętnic wieńcowych lub implantacji stentu).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awatrombopagu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### *Polimorfizmy utraty funkcji cytochromu CYP2C9*

U pacjentów z mutacjami CYP2C9\*2 i CYP2C9\*3 narażenie na awatrombopag może prowadzić do zwiększenia polimorfizmów utraty funkcji. Zdrowi uczestnicy (n = 2), którzy byli homozygotami pod względem tych mutacji (osoby słabo metabolizujące), wykazywali około 2-krotnie większe narażenie niż osoby z cytochromem CYP2C9 typu dzikiego.

### Sposób podawania

Doptelet® jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować z pokarmem

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na awatrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### *Incydenty zakrzepowe/zatorowo-zakrzepowe*

Wiadomo, że u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby występuje zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Zakrzepicę żyły wrotnej zgłaszano z większą częstością u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, u których liczba płytek krwi wynosiła  $> 200 \times 10^9/l$ , otrzymujących agonistę receptora trombopoetyny. Wśród pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną incydenty zakrzepowo-zatorowe (tętnicze lub żyłne) wystąpiły u 7% (9/128) pacjentów otrzymujących awatrombopag.

Produktu leczniczego Doptelet® nie badano u pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi. Należy rozważyć potencjalne zwiększone ryzyko zakrzepicy podczas podawania produktu leczniczego Doptelet® pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym między innymi z genetycznymi chorobami sprzyjającymi zakrzepicy (czynnik V Leidena, protrombina 20210A, niedobór antytrombiny lub niedobór białka C lub S), zaawansowany wiek, pacjenci z przedłużonymi okresami unieruchomienia, nowotwory złośliwe, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza, zabieg chirurgiczny/urazy, otyłość i palenie. Doptelet® nie powinien być podawany pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby lub przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w celu normalizacji liczby płytek krwi.

#### *Wydłużenie odstępu QTc w związku z jednocześnie stosowanymi lekami*

W przypadku narażenia podobnego do osiąganego po dawkach 40 mg i 60 mg produkt leczniczy Doptelet® nie wydłużał odstępu QT w istotnym klinicznie stopniu. Na podstawie analizy danych z połączonych badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby nie przewiduje się średniego efektu wydłużenia odstępu QTc  $> 20$  ms w przypadku stosowania największego zalecanego schematu dawkowania terapeutycznego. Należy jednak zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Doptelet® jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4/5 i CYP2C9 lub z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności CYP2C9, ponieważ te leki mogą zwiększać narażenie na awatrombopag. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z polimorfizmami utraty funkcji cytochromu CYP2C9, ponieważ mogą one zwiększać narażenie na awatrombopag.

#### *Nawrót małopłytkowości i krwawienia po zaprzestaniu leczenia u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną*

Istnieje prawdopodobieństwo nawrotu małopłytkowości u pacjentów z ITP po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem. Po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem u większości pacjentów liczba płytek krwi powraca do poziomu początkowego w ciągu 2 tygodni, co zwiększa ryzyko krwawienia, a w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, jeśli zaprzestanie się

leczenia awatrombopagiem w obecności leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekothkowych. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem zmniejszenia liczby płytek krwi i podjąć odpowiednie działania medyczne, aby uniknąć krwawienia po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem. W przypadku zaprzestania leczenia awatrombopagiem zaleca się wznowienie leczenia ITP zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Dodatkowe działania medyczne mogą obejmować zaprzestanie leczenia przeciwzakrzepowego i (lub) przeciwplatekothkowego, odwrócenie leczenia przeciwzakrzepowego lub wspomaganie płytek krwi.

#### *Zwiększone stężenie retykuliny w szpiku kostnym*

Przypuszcza się, że zwiększone stężenie retykuliny w szpiku kostnym jest wynikiem stymulacji receptora trombopoetyny (TPO), co prowadzi do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które mogą następnie uwalniać cytokiny. Na zwiększone stężenie retykuliny mogą wskazywać zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej i stan ten można wykryć na podstawie biopsji szpiku kostnego. Z tego względu przed i w trakcie leczenia awatrombopagiem zaleca się wykonanie badań w kierunku wykrycia nieprawidłowości morfologicznych komórek przy użyciu rozmazu krwi obwodowej i morfologii krwi.

W przypadku stwierdzenia utraty skuteczności i nieprawidłowego rozmazu krwi obwodowej u pacjentów należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, wykonać badanie lekarskie i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z odpowiednim barwieniem w kierunku retykuliny. Należy dokonać porównania z wcześniejszą biopsją szpiku kostnego, o ile jest dostępna. W przypadku utrzymania skuteczności, lecz stwierdzenia nieprawidłowego rozmazu krwi obwodowej u pacjentów, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednią oceną kliniczną, w tym rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego i ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka stosowania awatrombopagu oraz wziąć pod uwagę alternatywne opcje leczenia ITP.

#### *Progresja istniejącego zespołu mielodysplastycznego (MDS)*

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Doptelet® w leczeniu małopłytkowości spowodowanej przez MDS. Nie należy stosować produktu leczniczego Doptelet® poza badaniami klinicznymi w leczeniu małopłytkowości spowodowanej przez MDS.

Istnieje teoretyczna obawa, że agoniści receptora trombopoetyny (TPO-R) mogą stymulować progresję istniejących hematologicznych nowotworów złośliwych, takich jak MDS. Agoniści TPO-R są czynnikami wzrostu, które prowadzą do ekspansji i różnicowania trombopoetycznych komórek progenitorowych oraz wytwarzania płytek krwi. TPO-R ulega ekspresji głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W związku z agonistami TPO-R istnieje obawa, że mogą stymulować progresję istniejących hematologicznych nowotworów złośliwych, takich jak MDS.

Rozpoznanie ITP u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych stanów klinicznych z występowaniem małopłytkowości, w szczególności należy wykluczyć rozpoznanie MDS. Należy rozważyć wykonanie aspiracji i biopsji szpiku kostnego w trakcie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u osób z objawami ogólnoustrojowymi lub nieprawidłowymi oznakami, takimi jak zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych.

### *Ciężkie zaburzenia czynności wątroby*

Istnieją ograniczone informacje dotyczące stosowania awatrombopagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, wynik MELD > 24). Leczenie awatrombopagiem należy rozpocząć u takich pacjentów wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni otrzymywać wsparcie zgodne z praktyką kliniczną obejmujące ścisłą obserwację pacjentów w celu wykrycia wczesnych objawów pogorszenia lub wystąpienia nowej encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza oraz tendencji do zakrzepicy lub krwawienia poprzez monitorowanie zależnie od potrzeb prób wątrobowych, badań stosowanych w ocenie stanu krzepnięcia i poprzez obrazowanie układu wrotnego.

Pacjenci z chorobą wątroby z klasą C w skali Childa-Pugha, przyjmujący awatrombopag przed zabiegiem inwazyjnym, powinni być oceniani w dniu zabiegu pod kątem nieoczekiwanie wysokiego wzrostu liczby płytek krwi.

### *Stosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym*

Celem leczenia produktem leczniczym Doptelet® jest zwiększenie liczby płytek krwi. Chociaż profil korzyści i ryzyka w przypadku zabiegów, które nie zostały wyraźnie uwzględnione w badaniach klinicznych jest prawdopodobnie porównywalny, to jednak nie określono skuteczności i bezpieczeństwa awatrombopagu w dużych operacjach, takich jak laparotomia, torakotomia, operacja na otwartym sercu, kraniotomia lub wycięcie narządów.

### *Ponowne leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym*

Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania awatrombopagu u pacjentów wcześniej narażonych na awatrombopag.

### *Jednoczesne podawanie z preparatami interferonu*

Wiadomo, że preparaty interferonu zmniejszają liczbę płytek krwi i dlatego należy brać to pod uwagę podczas jednoczesnego podawania awatrombopagu z preparatami interferonu.

### *Laktoza*

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

#### *Inhibitory P-gp*

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z inhibitorami P-gp powodowało zmiany narażenia, które nie były klinicznie istotne. Nie zaleca się dostosowania dawki.

### *Inhibitory aktywności CYP3A4/5 i CYP2C9*

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9 (np. flukonazol) zwiększa narażenie na awatrombopag. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 zwiększa narażenie na awatrombopag.

### *Przewlekła choroba wątroby*

Nie oczekuje się, aby zwiększenie narażenia na awatrombopag miało klinicznie istotny wpływ na liczbę płytek krwi w związku z 5-dniowym czasem trwania leczenia i nie zaleca się dostosowania dawki. Jednak należy tych pacjentów oceniać w dniu zabiegu pod kątem nieoczekiwanie wysokiego wzrostu liczby płytek krwi.

### *Przewlekła małopłytkowość immunologiczna*

Należy zmniejszyć dawkę początkową awatrombopagu w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanym lub silnym podwójnym inhibitorem aktywności cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki początkowej w przypadku pacjentów otrzymujących umiarkowany lub silny inhibitor aktywności cytochromu CYP2C9.

U pacjentów rozpoczynających leczenie umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5 lub umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 podczas przyjmowania awatrombopagu należy monitorować liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkę awatrombopagu.

### *Leki indukujące aktywność cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9*

Jednoczesne stosowanie leków umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujących aktywność cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid) zmniejsza narażenie na awatrombopag i może powodować zmniejszenie wpływu leczenia na liczbę płytek krwi. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie awatrombopagu z lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 zmniejsza narażenie na awatrombopag.

### *Przewlekła choroba wątroby*

Nie oczekuje się, aby zmniejszenie narażenia na awatrombopag miało klinicznie istotny wpływ na liczbę płytek krwi w związku z 5-dniowym czasem trwania leczenia. Nie zaleca się dostosowania dawki.

### *Przewlekła małopłytkowość immunologiczna*

Należy zwiększyć dawkę początkową produktu leczniczego Doptelet® w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami umiarkowanie lub silnie podwójnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5. Należy również rozważyć zwiększenie dawki początkowej w przypadku pacjentów otrzymujących lek umiarkowanie lub silnie indukujący aktywność cytochromu CYP2C9.

U pacjentów rozpoczynających leczenie lekami umiarkowanie lub silnie podwójnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5 lub lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 podczas przyjmowania awatrombopagu należy monitorować liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkę.

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ITP*

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ITP w skojarzeniu z awatrombopagiem w badaniach klinicznych obejmowały kortykosteroidy, danazol, dapson i dożylną immunoglobulinę (IVIg). W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem.

#### Wpływ na płodność i ciążę

##### *Ciąża*

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania awatrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Doptelet® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

##### *Karmienie-piersią*

Brak danych klinicznych dotyczących obecności awatrombopagu w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie wiadomo, czy awatrombopag lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Awatrombopag był obecny w mleku karmiących samic szczurów. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Doptelet® biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### *Płodność*

Nie badano wpływu awatrombopagu na płodność u ludzi i nie można wykluczyć ryzyka. W badaniach na zwierzętach awatrombopag nie wywierał wpływu na płodność samców i samic ani na wczesną embriogenezę u szczurów.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Doptelet® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Doptelet® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

### Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania awatrombopagu. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego Doptelet® i dokładnie monitorować liczbę płytek krwi, ponieważ awatrombopag zwiększa liczbę płytek krwi w sposób zależny od dawki.

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Szwecja

### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

EU/1/19/1373/001

EU/1/19/1373/002

EU/1/19/1373/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 Czerwca 2019 roku.

### Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu

#### **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

### Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

#### **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



## 10.2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade® [76] (eltrombopag) firmy Novartis Europharm Limited.

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Wielka Brytania

Revolade® 25 mg tabletki powlekane

Revolade® 50 mg tabletki powlekane

Revolade® 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.

Revolade® 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05.

Mechanizm działania: Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana.

Revolade® 25 mg tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane (o średnicy około 10,3 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „GS NX3” i „25” po jednej stronie.

Revolade® 50 mg tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe, brązowe tabletki powlekane (o średnicy około 10,3 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „GS UFU” i „50” po jednej stronie.

Wskazania

Produkt leczniczy Revolade® jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP - *immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*), w wieku od 1 roku,



którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Produkt leczniczy Revolade® jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie.

Produkt leczniczy Revolade® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

#### Dawkowanie i sposób podania

Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii lub leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz jego powikłań.

#### Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta.

Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.

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

#### *Przewlekła małopłytkowość immunologiczna*

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.

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

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

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

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.

### *Monitorowanie i dostosowanie dawki*

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

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

**Tabela 27. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.**

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub działanie
< 50 000/ $\mu\text{l}$ po co najmniej 2 tygodniach leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę*.
> 50 000 do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
> 150 000/ $\mu\text{l}$ do <250 000/ $\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki*.
> 250 000/ $\mu\text{l}$	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ , ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg

\*U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień, dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz na dobę. †U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę, należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na dwie doby.

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

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

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

### *Przerwanie stosowania leku*

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii,

powinno to obejmować ocenę w odniesieniu do splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.

#### *Małopłytkowość związana z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)*

W razie podawania eltrombopagu w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi, należy zapoznać się z pełnymi charakterystykami stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, w celu uzyskania kompletnej informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania lub przeciwwskazań.

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi zazwyczaj zaczynała zwiększać się w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania eltrombopagu. Celem leczenia eltrombopagiem powinno być osiągnięcie minimalnego poziomu liczby płytek krwi wymaganego do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego, zgodnie z zaleceniami dla praktyki klinicznej. Podczas leczenia przeciwwirusowego celem leczenia powinno być utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie, który zapobiega ryzyku krwawienia, zwykle około 50 000/ $\mu$ l - 75 000/ $\mu$ l. Należy unikać liczby płytek krwi > 75 000/ $\mu$ l. Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu konieczną do osiągnięcia poziomu docelowego. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi.

#### *Wstępny schemat dawkowania*

Leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów zakażonych wirusem WZW C pochodzenia wschodnioazjatyckiego, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Monitorowanie i dostosowanie dawki*

Dawkę eltrombopagu należy dostosowywać zwiększając ją o 25 mg co 2 tygodnie w taki sposób, aby osiągnąć docelową liczbę płytek krwi wymaganą do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. Liczbę płytek krwi należy kontrolować co tydzień przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego. W chwili rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego liczba płytek krwi może zmniejszyć się, w związku z czym należy unikać natychmiastowego dostosowywania dawki eltrombopagu.

Podczas leczenia przeciwwirusowego, dawkę eltrombopagu należy dostosowywać w taki sposób, aby uniknąć konieczności obniżania dawki peginterferonu z powodu zmniejszającej się liczby płytek krwi, co może narażać pacjentów na ryzyko krwawienia. Podczas leczenia przeciwwirusowego liczbę płytek krwi należy kontrolować raz w tygodniu do czasu osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi, która wynosi zazwyczaj około 50 000–75 000/ $\mu$ l. Następnie co miesiąc należy wykonywać badanie pełnej morfologii krwi z oznaczeniem liczby płytek i rozmazem krwi obwodowej. Jeżeli liczba płytek krwi będzie przekraczała wymagany poziom docelowy, należy rozważyć zmniejszenie dawki dobowej o 25 mg. Zaleca się odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty dostosowania dawki oraz jakichkolwiek kolejnych dostosowań dawek.

Nie wolno przekraczać dawki 100 mg eltrombopagu raz na dobę.

**Tabela 28. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C podczas leczenia przeciwwirusowego.**

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub działanie
< 50 000/ $\mu$ l po co najmniej 2 tygodniach leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 100 mg/dobę.
> 50 000 do $\leq$ 100 000/ $\mu$ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu konieczną do uniknięcia zmniejszenia dawki peginterferonu.
> 100 000/ $\mu$ l do <150 000/ $\mu$ l	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty dostosowania dawki oraz ewentualnych kolejnych dostosowań dawek*.
> 150 000/ $\mu$ l	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq$ 100 000/ $\mu$ l, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg*.

\*W przypadku pacjentów przyjmujących eltrombopag w dawce 25 mg raz na dobę należy rozważyć rozpoczęcie podawania leku w dawce 25 mg co drugi dzień. †W chwili rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego liczba płytek krwi może zmniejszyć się, w związku z czym należy unikać szybkiego zmniejszania dawki eltrombopagu.

#### *Przerwanie stosowania*

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 2 tygodniach jego podawania w dawce 100 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu wymaganego do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.

Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego, chyba że uzasadnione będzie inne postępowanie. Nadmierny wzrost liczby płytek krwi lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia.

#### *Ciężka niedokrwistość aplastyczna*

##### *Wstępny schemat dawkowania*

Leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od dawki 50 mg raz na dobę. U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki wynoszącej 25 mg raz na dobę. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli u pacjenta występują nieprawidłowości cytogenetyczne dotyczące chromosomu 7.

##### *Monitorowanie i dostosowanie dawki*

Osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej wymaga stopniowego zwiększania dawki, na ogół do wysokości 150 mg, co może zająć do 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem. Dawkę eltrombopagu należy dostosowywać, w razie konieczności zwiększając ją o 50 mg co 2 tygodnie, aby uzyskać liczbę płytek krwi > 50 000/ $\mu$ l. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę. Nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę. Należy regularnie monitorować parametry hematologiczne i czynność wątroby przez cały czas trwania leczenia eltrombopagiem i modyfikować dawkowanie eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi, zgodnie ze wskazówkami podanymi w tabeli.

**Tabela 29. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną.**

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub działanie
< 50 000/ $\mu$ l po co najmniej 2 tygodniach leczenia	Zwiększać dawkę dobową o 50 mg do maksymalnej dawki 150 mg/dobę.

	U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę.
<b>&gt; 50 000 do ≤ 150 000/μl</b>	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu, aby utrzymać liczbę płytek krwi.
<b>&gt; 150 000/μl do &lt;250 000/μl</b>	Zmniejszać dawkę dobową o 50 mg. Odczekać 2 tygodnie i ocenić wpływ tej i każdej kolejnej zmiany dawki.
<b>&gt; 250 000/μl</b>	Przerwać leczenie eltrombopagiem; na co najmniej jeden tydzień. Jeśli liczba płytek krwi obniży się do wartości ≤ 100 000/μl wznowić leczenie dawką dobową zmniejszoną o 50 mg.

#### *Stopniowe zmniejszanie dawki u pacjentów z odpowiedzią trójliniową (leukocyty, erytrocyty i płytki krwi)*

U pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź trójliniową, w tym niezależnie od transfuzji, trwającą przynajmniej 8 tygodni: dawkę eltrombopagu można zmniejszyć o 50%.

Jeśli liczba komórek nie zmieni się po 8 tygodniach przy zmniejszonej dawce leku, eltrombopag trzeba odstawić i monitorować liczbę komórek krwi (morfologię krwi). Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości < 30 000/μl, stężenie hemoglobiny zmniejszy się do < 9 g/dl lub całkowita liczba neutrofilów (ANC – *absolute neutrophil count*) wyniesie < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, można wznowić leczenie eltrombopagiem we wcześniej stosowanej skutecznej dawce.

#### *Przerwanie stosowania*

Jeśli po 16 tygodniach leczenia eltrombopagiem nie uzyskano żadnej odpowiedzi hematologicznej, leczenie należy przerwać. Jeśli wystąpią nowe nieprawidłowości cytogenetyczne, trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa. Nadmierne odpowiedzi dotyczące liczby płytek krwi (przedstawione w Tabeli 3) lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia eltrombopagiem

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh ≥ 5), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej.

Jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby, to leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy przestrzegać trzytygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki.

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\leq 6$  w skali Child-Pugh). Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C oraz pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną i zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać przyjmowanie eltrombopagu w dawce 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy przestrzegać dwutygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby i incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z małopłytkowością, z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w celu przygotowania do przeprowadzenia zabiegów inwazyjnych lub u pacjentów z małopłytkowością z WZW C, otrzymujących leczenie przeciwwirusowe.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, natomiast nie są dostępne żadne doświadczenia kliniczne dotyczące takich pacjentów w wieku powyżej 85 lat. Ogólnie w badaniach klinicznych nie stwierdzono znamienych klinicznie różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu do młodszych pacjentów. Inne dane kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób w starszym wieku.

Dane na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C i pacjentów z SAA w wieku powyżej 75 lat są ograniczone. U pacjentów takich należy zachować ostrożność.

#### *Pacjenci pochodzenia wschodnioazjatyckiego*

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie), w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

Należy kontrolować liczbę płytek krwi i postępować zgodnie ze standardowymi kryteriami dostosowywania dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

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

## Sposób podawania

Podanie doustne.

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

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

## *Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim*

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

## *Ryzyko hepatotoksyczności*

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

Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1-2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u 1 pacjenta w grupie placebo oraz u 1 pacjenta w grupie eltrombopagu stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań



czynności wątroby w stopniu 4. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, wartości ALT 3-krotności górnej granicy normy ( $\times$  GGN) zgłaszano odpowiednio u 4,7% i 0% pacjentów z grupy eltrombopagu i placebo.

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

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

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

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

Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

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

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków,



spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby było trzykrotnie większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin  $\leq 35$  g/l) w porównaniu z całą grupą. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby.

#### *Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe*

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

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

eltrombopagu. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne.

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

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

#### *Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu*

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po przerwaniu leczenia eltrombopagiem. U większości pacjentów po przerwaniu leczenia eltrombopagiem liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Ryzyko jest większe, jeśli leczenie eltrombopagiem zostanie przerwane u pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne. Zaleca się, aby w przypadku przerwania stosowania eltrombopagu rozpocząć leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Ponadto może być konieczne przerwanie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Przez 4 tygodnie po przerwaniu leczenia eltrombopagiem należy koniecznie co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi.

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

#### *Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U pacjentów z SAA opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie immunosupresyjne, zaleca się wykonanie badania szpiku kostnego z aspiracją materiału do badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, po 3 miesiącach od rozpoczęcia

leczenia, a następnie po 6 miesiącach. W przypadku stwierdzenia nowych nieprawidłowości cytogenetycznych trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa.

#### *Zmiany w oku*

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

#### *Wydłużenie odstępu QT/QTc*

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

#### *Utrata odpowiedzi na eltrombopag*

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

#### *Populacja dzieci i młodzieży*

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

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ eltrombopagu na inne produkty lecznicze

#### *Inhibitory reduktazy HMG CoA*

Badania *in vitro* wykazały, że eltrombopag nie jest substratem dla polipeptydu transportującego aniony organiczne, OATP1B1, ale jest inhibitorem tego transportera. Badania *in vitro* wykazały również, że eltrombopag jest substratem i inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP). Podawanie eltrombopagu w

dawce 75 mg raz na dobę przez 5 dni wraz z pojedynczą dawką 10 mg rozuwastatyny, substratu OATP1B1 i BCRP, 39 zdrowym osobom dorosłym prowadziło do zwiększenia C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-∞</sub> rozuwastatyny w osoczu odpowiednio o 103% (90% przedział ufności [CI]: 82%, 126%) i o 55% (90% CI: 42%, 69%). Spodziewane są również interakcje z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyną, fluwastatyną, lowastatyną, prawastatyną i symwastatyną. W przypadku jednoczesnego podawania z eltrombopagiem należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn i ściśle monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych statyn.

#### *Substraty OATP1B1 i BCRP*

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania eltrombopagu i substratów OATP1B1 (np. metotreksat) oraz BCRP (np. topotekan i metotreksat).

#### *Substraty cytochromu P450*

W badaniach z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że *in vitro* eltrombopag (w dawkach do 100 M ) nie hamuje enzymów CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11 ale hamuje CYP2C8 i CYP2C9, co stwierdzono stosując jako substraty testowe paklitaksel i diklofenak. Podawanie eltrombopagu w dawce 75 mg raz na dobę 24 zdrowym mężczyznom przez 7 dni nie powodowało zahamowania ani indukcji metabolizmu substratów testowych 1A2 (kofeina), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) i 3A4 (midazolam) u ludzi. Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania eltrombopagu i substratów CYP450.

#### *Inhibitory proteazy WZW C*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania podczas skojarzonego zastosowania eltrombopagu z telaprewirem lub boceprewirem. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 750 mg telaprewiru co 8 godzin nie powodowało zmiany ekspozycji osoczowej na telaprewir.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 800 mg boceprewiru co 8 godzin nie zmieniło osoczowego AUC(0-t) boceprewiru, ale spowodowało zwiększenie C<sub>max</sub> o 20% i zmniejszenie C<sub>min</sub> o 32%. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia wartości C<sub>min</sub>, zaleca się ściślejsze monitorowanie wskaźników klinicznych i laboratoryjnych supresji WZW C.

Wpływ innych produktów leczniczych na eltrombopag

#### *Cyklosporyna*

Badania *in vitro* wykazały, że eltrombopag jest substratem i inhibitorem białka oporności lekowej w raku piersi (BCRP). Zmniejszenie ekspozycji na eltrombopag obserwowano podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny (inhibitora BCRP) w dawce 200 mg i 600 mg. Możliwe jest dostosowanie dawki eltrombopagu w czasie trwania leczenia, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Liczbę płytek krwi należy kontrolować przynajmniej raz na tydzień przez 2 do 3 tygodni, gdy podaje się eltrombopag jednocześnie z cyklosporyną. Może zajść potrzeba zwiększenia dawki eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi.

### *Kationy wielowartościowe (chelatowanie)*

Eltrombopag chelatuje wielowartościowe kationy, takie jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk. Podanie pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu ze środkiem zobojętniającym kwas żołądkowy zawierającym wielowartościowe kationy (1524 mg wodorotlenku glinu i 1425 mg węgla magnezu) zmniejsza AUC<sub>0-t</sub> eltrombopagu w osoczu o 70% (90% CI: 64%, 76%) i C<sub>max</sub> o 70% (90% CI: 62%, 76%). Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po spożyciu takich produktów jak środki zobojętniające, produkty nabiałowe lub suplementy mineralne zawierające wielowartościowe kationy, by uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania eltrombopagu wywołanego chelatowaniem.

### *Interakcje z pokarmem*

Podawanie eltrombopagu w postaci tabletek lub proszku do sporządzania zawiesiny doustnej jednocześnie z posiłkiem o wysokiej zawartości wapnia (np. posiłkiem zawierającym produkty mleczne) skutkowało istotnym zmniejszeniem wielkości AUC<sub>0-∞</sub> i C<sub>max</sub> eltrombopagu w osoczu. Natomiast podanie eltrombopagu na 2 godziny przed lub 4 godziny po posiłku o dużej zawartości wapnia lub podanie leku wraz z pokarmami o małej zawartości wapnia [ $< 50$  mg wapnia] nie powodowało klinicznie istotnych zmian w AUC eltrombopagu w osoczu.

### *Lopinawir / rytonawir*

Jednoczesne podawanie eltrombopagu z lopinawirem/rytonawirem może powodować zmniejszenie stężenia eltrombopagu. Badanie przeprowadzone z udziałem 40 zdrowych ochotników wykazało, że jednoczesne podanie 100 mg eltrombopagu z powtarzanymi dwa razy na dobę dawkami lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg powodowało zmniejszenie AUC(0-t) eltrombopagu w osoczu o 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Należy zatem zachować ostrożność w przypadku, gdy eltrombopag jest stosowany jednocześnie z lopinawirem/rytonawirem. Należy uważnie monitorować liczbę płytek krwi w celu właściwego zaplanowania dawki eltrombopagu w przypadku rozpoczynania lub przerywania stosowania lopinawiru/rytonawiru.

### *Inhibitory i induktory CYP1A2 i CYP2C8*

Eltrombopag jest metabolizowany przez wiele szlaków, między innymi z udziałem CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 i UGT1A3. W przypadku produktów leczniczych, które hamują lub indukują jeden enzym, jest mało prawdopodobne, aby miało to istotny wpływ na stężenie eltrombopagu w osoczu, jednak produkty lecznicze, które hamują lub indukują wiele enzymów, mogą powodować zwiększenie (np. fluwoksamina) bądź zmniejszenie (np. ryfampicyna) stężenia eltrombopagu.

### *Inhibitory proteazy WZW C*

Wyniki badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami wykazały, że jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek boceprewiru (800 mg co 8 godzin) lub telaprewiru (750 mg co 8 godzin) z pojedynczą dawką eltrombopagu (200 mg) nie zmieniało ekspozycji na eltrombopag w stopniu istotnym klinicznie.



## Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Do produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z eltrombopagiem należały kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylny preparaty immunoglobulin (IVIG) i immunoglobulina anty-D. W przypadku skojarzenia eltrombopagu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy monitorować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do przekroczenia zalecanego zakresu liczby płytek krwi.

## Wpływ na płodność i ciążę

### *Ciąża*

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eltrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produkt Revolade® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie zaleca się także stosowania produktu Revolade® u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy eltrombopag /metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że eltrombopag może przenikać do mleka; dlatego nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy kontynuować/przerwać podawanie produktu Revolade®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### *Płodność*

Nie zaobserwowano wpływu na płodność u samców i samic szczurów przy ekspozycji podobnej jak u ludzi. Nie można jednak wykluczyć ryzyka u ludzi.

## Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Eltrombopag wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych eltrombopagu, w tym występowanie zawrotów głowy lub brak uwagi.

## Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania eltrombopagu liczba płytek krwi może się nadmiernie zwiększyć, co może prowadzić do powikłań zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych. W przypadku przedawkowania należy rozważyć doustne podanie preparatu zawierającego kationy metali, takiego jak preparaty wapnia, glinu czy

magnezu, w celu chelatowania eltrombopagu i ograniczenia jego wchłaniania. Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi. Leczenie eltrombopagiem należy wznowić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek przedawkowania, kiedy pacjent przyjął 5000 mg eltrombopagu. Zgłoszone działania niepożądane obejmowały niewielką wysypkę, przemijającą bradykardię, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT oraz zmęczenie. Największe wartości parametrów czynności wątroby w badaniach wykonanych między dniem 2. a 18. po przedawkowaniu wyniosły: aktywność AspAT 1,6 x większa niż górna granica normy, aktywność AlAT 3,9 x większa niż górna granica normy i stężenie bilirubiny całkowitej 2,4 x większe niż górna granica normy. Liczba płytek krwi w 18. dniu po przedawkowaniu wyniosła 672 000/ $\mu$ l, a maksymalna liczba płytek krwi osiągnęła wartość 929 000/ $\mu$ l. Pod wpływem leczenia wszystkie objawy ustąpiły bez żadnych następstw.

Ponieważ eltrombopag nie jest w sposób znaczący wydalany z moczem i silnie wiąże się z białkami osocza, uważa się, że hemodializa nie jest skuteczną metodą zwiększenia eliminacji eltrombopagu.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Revolade® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

Revolade® 25 mg tabletki powlekane

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade® 50 mg tabletki powlekane

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015.

Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu



## **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

#### **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

#### **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, przed wprowadzeniem produktu do sprzedaży powinien uzgodnić szczegóły programu edukacyjnego z lokalnymi władzami rejestracyjnymi i musi wdrożyć ten program lokalnie, aby zapewnić wszystkim lekarzom, przed przepisaniem pacjentowi produktu leczniczego, dostęp do zestawu informacyjnego dla pracowników personelu medycznego zawierającego:

- materiały edukacyjne
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), Ulotkę dla pacjenta i tekst na opakowaniu.

### **10.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO NPLATE®**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate® [77] (romiploctym) firmy Amgen Europe B.V.

Podmiot odpowiedzialny:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

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.

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.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne; kod ATC: B02BX04.

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. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny. 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.

Postać farmaceutyczna:

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań).

Proszek jest koloru białego

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sprządzania płynu do wstrzykiwań).

Proszek jest koloru białego.

Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą.

Wskazania

Nplate® 125 jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Nplate® 250 jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)

#### Dawkowanie i sposób podania:

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.

#### Dawkowanie

Nplate® powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.

#### *Dawka początkowa*

Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.

#### *Obliczenie dawki*

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

**Tabela 30. Zasady obliczenia indywidualnej dawki Nplate® 125 i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi.**

Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg)	<p>Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = masa ciała (kg) x dawka w mcg/kg mc.                      Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia.                      - U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi.                      - U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała.                      Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni.</p>
<b>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 mcg</b>	Rozpuścić liofilizowany produkt. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/500 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).
<b>Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca &lt; 23 mcg</b>	Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/125 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra).
<b>Przykład</b>	Dawka początkowa dla pacjenta o masie ciała 10 kg wynosi 1 mcg/kg mc. romiplostymu. Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg mc. = 10 mcg Ponieważ dawka wynosi < 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = 10 mcg/125 mcg/ml = 0,08 ml

**Tabela 31. Zasady obliczenia indywidualnej dawki Nplate® 250 i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi.**

Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu	Masa ciała* w kg x dawka w mcg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w mcg
Otrzymana objętość	Dawka w mcg x 1 ml 500 mcg = objętość do wstrzyknięcia w ml
Przykład	Początkowa dawka romiplostymu dla pacjenta o masie ciała 75 kg wynosi 1 mcg/kg mc. Indywidualna dawka dla pacjenta = 75 kg x 1 mcg/kg mc. = 75 mcg Odpowiednia objętość roztworu Nplate®, którą należy wstrzyknąć = 75 mcg x 1 ml = 0,15 ml 500 mcg

\*Przy obliczaniu dawki romiplostymu należy wziąć pod uwagę zawsze masę ciała pacjenta na początku leczenia. Późniejsze dostosowania dawki są dokonywane tylko na podstawie zmian w liczbie płytek krwi i polegają na zwiększeniu o 1 mcg/kg mc.

#### Dostosowanie dawki

Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia.

Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą  $\geq 50 \times 10^9/l$ . 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 2) w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanych zakresie. Zasady dostosowania i kontrolowania dawki zamieszczono poniżej. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc.

**Tabela 32. Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi.**

Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ )	Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = masa ciała (kg) x dawka w mcg/kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. - U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. - U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni.
< 50	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.
> 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc.
> 250	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < $150 \times 10^9/l$ , 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, można 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.

#### *Przerwanie stosowania produktu leczniczego*

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku  $< 65$  oraz  $\geq 65$  lat. Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu pacjentów z tej grupy wiekowej.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności romiplostymu u dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik  $\geq 7$  w skali Child-Pugh), chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny (TPO).

Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

W tych populacjach pacjentów nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate® u tych pacjentów.

#### Sposób podawania

Do podania podskórnego.

#### Nplate® 125

Po rozpuszczeniu proszku Nplate® w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnice.

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 fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate® do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml. Niedozwolone jest samodzielne stosowanie produktu Nplate® przez dzieci i młodzież.

#### Nplate® 250

Po rekonstytucji proszku, Nplate® w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórną. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate® należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji jej w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.

Pacjenci, u których stała liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$  utrzymuje się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki, mogą, pod kontrolą lekarza prowadzącego, samodzielnie podawać sobie roztwór do wstrzykiwań Nplate®. Pacjenci zakwalifikowani do samodzielnego podawania produktu Nplate®, powinni zostać przeszkoleni w zakresie tej techniki.

Po pierwszych 4 tygodniach samodzielnego wstrzykiwania leku, sposób rekonstytucji i podawania produktu Nplate® przez pacjenta powinien zostać jeszcze raz skontrolowany. Tylko pacjenci, którzy umieją właściwie rozpuszczać i wstrzykiwać samodzielnie Nplate® będą mogli kontynuować ten sposób podawania.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E. coli*.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

#### *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. 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.

#### *Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe*

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych/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/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.

#### *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.

Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi/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.

#### *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.

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych 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.

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

#### *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).

#### *Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki*



Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w nieklinicznych 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 wykonania splenektomii, jednakże objawy te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej splenektomii. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Potencjalne interakcje romiplostymu z innymi, jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi spowodowane wiązaniem z białkami pozostają nieznane.

Produkty lecznicze stosowane w badaniach klinicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z romiplostymem obejmowały: kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny (IVIg) oraz immunoglobuliny anty-D. W trakcie leczenia romiplostymem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy kontrolować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do jej wykroczenia poza zalecany zakres wartości.

W trakcie leczenia skojarzonego z romiplostymem można zmniejszyć lub przerwać stosowanie kortykosteroidów, danazolu oraz azatiopryny. Aby uniknąć zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej zalecanej normy, ich liczba powinna być kontrolowana podczas zmniejszania dawek lub po zaprzestaniu podawania innych leków stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

#### Wpływ na płodność i ciążę:

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania romiplostymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że romiplostym przechodził przez łożysko oraz zwiększał liczbę płytek krwi w krwi płodowej. W badaniach na zwierzętach występowały również poimplantacyjna utrata płodu oraz niewielki wzrost śmiertelności okołoporodowej młodych.

Nie zaleca się stosowania romiplostymu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy romiplostym/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią lub przerwać (wstrzymać) podawanie romiplostymu należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

### Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

### Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Nplate® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych, u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych przejściowe zawroty głowy.

### Przedawkowanie

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u szczurów po podaniu pojedynczej dawki 1000 mcg/kg mc. ani też u małp po wielokrotnym podaniu romiplostymu w dawce 500 mcg/kg mc. (po podaniu dawek odpowiednio 100 lub 50 razy większych niż maksymalna kliniczna dawka wynosząca 10 mcg/kg mc.).

W przypadku przedawkowania liczba płytek krwi może zwiększyć się nadmiernie i spowodować powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe. Jeśli liczba płytek krwi zwiększy się nadmiernie, należy przerwać stosowanie produktu Nplate® i kontrolować liczbę płytek krwi. Należy wznowić leczenie produktem Nplate® zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Nplate® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/08/497/009, EU/1/08/497/003, EU/1/08/497/002, EU/1/08/497/004, EU/1/08/497/010,,  
EU/1/08/497/001, EU/1/08/497/005, EU/1/08/497/006, EU/1/08/497/007, EU/1/08/497/008

### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 lutego 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013

### Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu

#### **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

##### **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

##### *Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, przed wprowadzeniem produktu do obrotu powinien uzgodnić z lokalnymi władzami rejestracyjnymi następujące narzędzia w ramach programu edukacyjnego i musi wdrożyć ten program lokalnie.

##### *Kalkulator dawki*

Lekarze przepisujący romiplostym są wyposażeni w kalkulator dawki, który ułatwia wyliczenie prawidłowej dawki i wyjaśnia procedurę rozpuszczenia, rozcieńczenia (jeśli to konieczne) i podania leku we właściwy sposób.

##### *Zestaw szkoleniowy do samodzielnego podawania leku w domu (ang. *Home Administration**

##### *Training pack, HAT pack)*

Lekarze, którzy wyrażą zainteresowanie rozpoczęciem samodzielnego podawania leku przez poszczególnych pacjentów otrzymają dla tych pacjentów zestawy „HAT pack”. Zestaw „HAT pack” zawiera materiały dla lekarzy dotyczące sposobu typowania i szkolenia pacjentów w zakresie samodzielnego podawania romiplostymu; oraz materiały dla pacjentów, które pomogą im samodzielnie przygotować i podać właściwą dawkę romiplostymu. Samodzielne podawanie produktu Nplate® nie jest dozwolone u dzieci i młodzieży, dlatego zestaw „HAT pack” jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów.

## 10.4. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	29.11.2021

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział /rozdziały, w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2 i Streszczenie
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.2. Etiologia i patogeneza</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 2.7
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestryjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 4 i 10.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecne stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<p><i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analizę rynku sprzedaży leków,</li> </ul> </li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej</b> oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• rejestry?</li> </ul>	Tak, rozdz. 5
<p><i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i></p>	Nie dotyczy
<p><i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i></p>	Tak, rozdz. 5
<p><i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i></p>	Tak, rozdz. 5
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<p><i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i></p>	Tak, rozdz. 6
<p><i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i></p>	Tak, rozdz. 2 i 6
<p><i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i></p>	Tak, rozdz. 6
<p><i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i></p>	Tak, rozdz. 6
<p><i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i></p>	Tak, rozdz. 6
<p><i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i></p>	Tak, rozdz. 6