



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności  
wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na  
utworzeniu nowej treści programu lekowego B.97.  
„Leczenie dorosłych chorych na pierwotną  
małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”**

Opracowanie nr: OT.422.0.1.2023

Data ukończenia: 16 marca 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Amgen, Novartis Poland sp. z o.o. i Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Amgen, Novartis Poland sp. z o.o. i Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen, Novartis Poland sp. z o.o. i Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASH</b>	American Society of Hematology
<b>BHS</b>	Belgian Hematology Society
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź płytkowa
<b>DGHO</b>	German Society for Hematology and Medical Oncology
<b>DGTI</b>	German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology
<b>GPOH</b>	Society for Pediatric Oncology and Hematology
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ITP</b>	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. idiopathic thrombocytopenic purpura)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NR</b>	brak odpowiedzi płytkowej
<b>ÖGHO</b>	Austrian Society for Hematology and Medical Oncology
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SGH</b>	Swiss Society for Hematology
<b>TPO-RA</b>	agoniści receptora trombopoetyny
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	6
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Wpływ na wydatki płatnika publicznego .....</b>	<b>24</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	24
5.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	26
5.3. Ograniczenia .....	29
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>30</b>
<b>7. Źródła .....</b>	<b>33</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>34</b>
8.1. Załącznik 1 .....	34
8.2. Załącznik 2 .....	36

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

6.02.2023  
PLR.4504.88.2023.WM

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

---

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem Ministra Zdrowia z dnia 5.02.2023 r., znak PLR.4504.88.2023.WM (data wpływu do AOTMiT: 6.02.2023 r.) zlecono przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących oceny zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, wydania opinii Prezesa Agencji oraz stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie. MZ poprosił o odniesienie się w materiałach analitycznych do oceny populacji pacjentów leczonych w ramach nowego programu lekowego, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych modyfikacji w terminie do 21.03.2023 r. Dodatkowo w związku z rozpoczęciem standaryzacji programów lekowych w zakresie oceny skuteczności poproszono o wskazanie wskaźników efektywności terapii, jakie mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowych terapii w części „monitorowanie programu lekowego”.

Proponowane zmiany dotyczą:

- doprecyzowania w kryteriach kwalifikacji sformułowania niedostatecznej odpowiedzi na co najmniej jedną wcześniejszą terapię farmakologiczną, w tym brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności lub nietolerancji kortykosteroidów,
- usunięcia z kryteriów kwalifikacji istnienia przeciwwskazań do wykonania splenektomii albo nieskuteczności splenektomii w przypadku kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub awatrombopagiem,
- usunięcia z kryteriów kwalifikacji warunku nieskuteczności splenektomii w przypadku kwalifikacji do leczenia romiplostymem,
- dodanie możliwości zmiany leku w ramach programu lekowego w przypadku braku odpowiedzi na leczenie,
- dodanie możliwości wydania pacjentowi do samodzielnego podania na okres maksymalnie 3 miesięcy romiplostymu, po wyrażeniu zgody przez lekarza,
- przy dawkowaniu awatromboagu – dodanie zapisu informującego o dawkowaniu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- przy monitorowaniu leczenia – zmiany częstości wykonywania badania okulistycznego z 1 raz na 3 miesiące na 1 raz na 12 miesięcy (dotyczy leczenia eltrombopagiem).

W załączeniu przekazano [REDACTED]

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, odpowiednie ChPL i opinie ekspertów klinicznych. Zmiany liczebności populacji zostały ocenione w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, dane NFZ oraz dane z [REDACTED]. Propozycje wskaźników oceny efektywności terapii jakie mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowych terapii w części „monitorowanie programu lekowego” zostały przedstawione przez ekspertów klinicznych.

### 2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W tabeli poniżej zestawiono aktualną treść programu lekowego B.97 z treścią proponowaną. Do zmian dołączono komentarz wynikający z zapisów Charakterystyk Produktów Leczniczych dla awatrombopagu, (ChPL Doptelet), eltrombopagu (ChPL Revolade) i romiplostymu (ChPL Nplate).

**Uwaga:** Zmiany pogrupowano względem kategorii: świadczeniobiorcy (kryteria kwalifikacji i wyłączenia), dawkowanie i monitorowanie leczenia w programie.

**Kolorem czerwonym** oznaczono zapisy, które zostały zmienione.

**Tabela 1. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD 10: D69.3)”**

Obecny zapis	Proponowany zapis	Zapisy ChPL
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia agonistami receptora trombopoetyny (eltrombopagiem, romiplostymem lub awatrombopagiem)</b></p> <p>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;            2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);            3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)            4) w przypadku kwalifikacji do leczenia:</p> <p>a) eltrombopagiem lub awatrombopagiem – przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie a bo nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/<math>\mu</math>l lub objawami skazy krwotocznej;            b) romiplostymem – 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>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>W programie finansuje się leczenie chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną agonistami receptora dla trombopoetyny:</p> <p>1) eltrombopagiem,            2) romiplostymem,            3) awatrombopagiem.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;            2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);            3) niedostateczna odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą terapię farmakologiczną, w tym brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności lub nietolerancji kortykosteroidów.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p><b>ChPL Nplate:</b></p> <p>Dorośli:</p> <p>Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami)</p> <p><b>ChPL Doptelet:</b></p> <p>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)</p> <p><b>ChPL Revolade:</b></p> <p>Produkt leczniczy Revolade jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, primary immune thrombocytopenia), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)</p>
<p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.</p>		–

Obecny zapis	Proponowany zapis	Zapisy ChPL
<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) zaburzenia czynności wątroby:</p> <p>a) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 5</math> – dotyczy leczenia eltrombopagiem,</p> <p>b) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 7</math> – dotyczy leczenia romiplostymem;</p> <p>3) istotne zwiększenie się aktywności AlAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:</p> <p>a) będzie narastać,</p> <p>albo</p> <p>b) będzie utrzymywać się <math>\geq 4</math> tygodni,</p> <p>albo</p> <p>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,</p> <p>albo</p> <p>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby,</p> <p>- dotyczy wyłącznie chorych leczonych eltrombopagiem;</p> <p>4) cięża oraz karmienie piersią;</p> <p>5) brak odpowiedzi na leczenie:</p> <p>a) eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary),</p> <p>albo</p> <p>b) romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia,</p> <p>albo</p> <p>c) awatrombopagiem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do <math>\geq 50 \times 10^9/\text{L}</math>;</p> <p>6) trwała remisja choroby niewymagająca jakiegokolwiek leczenia.</p> <p>W przypadku pojawienia się u pacjenta działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danego leku, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o jego zmianie.</p>	<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) zaburzenia czynności wątroby:</p> <p>a) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 5</math> – dotyczy leczenia eltrombopagiem,</p> <p>b) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 7</math> – dotyczy leczenia romiplostymem;</p> <p>3) istotne zwiększenie się aktywności AlAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:</p> <p>a) będzie narastać,</p> <p>a bo</p> <p>b) będzie utrzymywać się <math>\geq 4</math> tygodni,</p> <p>a bo</p> <p>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,</p> <p>a bo</p> <p>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby,</p> <p>- dotyczy wyłącznie chorych leczonych eltrombopagiem;</p> <p>4) cięża oraz karmienie piersią;</p> <p>5) brak odpowiedzi na leczenie:</p> <p>a) eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary),</p> <p>a bo</p> <p>b) romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia,</p> <p>a bo</p> <p>c) awatrombopagiem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do <math>\geq 50 \times 10^9/\text{L}</math>;</p> <p>6) trwała remisja choroby niewymagająca jakiegokolwiek leczenia.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danego leku, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zmianie leku w ramach programu lekowego.</p>	<p><b>ChPL Nplate:</b></p> <p>Utrata odpowiedzi na romiplostym</p> <p>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.</p> <p><b>ChPL Revolade:</b></p> <p>Utrata odpowiedzi na eltrombopag</p> <p>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.</p> <p><b>ChPL Doptelet:</b></p> <p>Zaprzestanie leczenia</p> <p>Należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do <math>\geq 50 \times 10^9/\text{L}</math> po 4 tygodniach podawania maksymalnej dawki 40 mg raz na dobę. Należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Doptelet, jeśli liczba płytek krwi jest większa niż <math>250 \times 10^9/\text{L}</math> po 2 tygodniach podawania dawki 20 mg raz w tygodniu. (...)</p> <p>Zwiększone stężenie retykuliny w szpiku kostnym</p> <p>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</p>



Obecny zapis	Proponowany zapis	Zapisy ChPL
		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.
<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>		
<p><b>1. Dawkowanie eltrombopagu</b></p> <p>1) zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę;</p> <p>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.</p> <p><b>2. Dawkowanie romiplostymu</b></p> <p>1) romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne;</p> <p>2) początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia;</p> <p>3) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego - zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>3. Dawkowanie awatrombopagu</b></p> <p>1) zalecana dawka początkowa awatrombopagu wynosi 20 mg raz na dobę;</p> <p>2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta;</p> <p>3) sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Dawkowanie eltrombopagu</b></p> <p>1) zalecana dawka początkowa: 50 mg raz na dobę;</p> <p>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.</p> <p><b>2. Dawkowanie romiplostymu</b></p> <p>1) dawka początkowa: 1 µg/kg mc. raz w tygodniu podskórnie, z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia;</p> <p>2) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego - zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego możliwe jest wydanie leku pacjentowi do samodzielnego podania, po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta, o ile nie stanowi to zagrożenia dla jego zdrowia i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzenia terapii. Lek powinien być wydany w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 3 miesięcy terapii. Opisane powyżej postępowanie powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz SMPT. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 4 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p> <p><b>3. Dawkowanie awatrombopagu</b></p> <p>1) zalecana dawka początkowa: 20 mg raz na dobę;</p> <p>2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta - zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>3) sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	Brak odniesienia w ChPL-ach.
<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>		

Obecny zapis	Proponowany zapis	Zapisy ChPL
<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem lub awatrombopagiem</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) parametry czynności wątroby:</p> <p>a) AIAT, AspAT, bilirubina całkowita – dotyczy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem,</p> <p>b) AST, AIAT, bilirubina całkowita, czas protrombinowy, stężenie albumin we krwi – dotyczy kwalifikacji do leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem;</p> <p>3) biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja (wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego) – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, chorych z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami;</p> <p>4) badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do eltrombopagu;</p> <p>5) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) parametry czynności wątroby:</p> <p>a) AIAT, AspAT, bilirubina całkowita – dotyczy kwalifikacji do leczenia <b>eltrombopagiem</b>,</p> <p>b) AST, AIAT, bilirubina całkowita, czas protrombinowy, stężenie albumin we krwi – dotyczy kwalifikacji do leczenia <b>romiplostymem</b> lub <b>awatrombopagiem</b>;</p> <p>3) biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja (wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego) – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, chorych z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami;</p> <p>4) badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do <b>eltrombopagu</b>;</p> <p>5) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p>	-
<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (<math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> przez co najmniej 4 tygodnie):</p> <p>a) wykonywane co 1 tydzień:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) w przypadku leczenia eltrombopagiem - wykonywane co 2 tygodnie:</p> <p>- parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita);</p> <p>2) badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek:</p> <p>a) wykonywane co 1 miesiąc:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>- w przypadku leczenia eltrombopagiem: parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita),</p> <p>- w przypadku leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita) – wykonywane po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem;</p> <p>3) w przypadku pojawienia się innych niż małopłytkowość, istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi – trepanobiopsja szpiku kostnego wraz z oceną włóknienia retikulinozowego;</p> <p>4) badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia:</p> <p>a) wykonywane raz w tygodniu przez 4 tygodnie:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem;</p> <p><b>5) badanie okulistyczne co 3 miesiące – dotyczy leczenia eltrombopagiem.</b></p>	<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (<math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> przez co najmniej 4 tygodnie):</p> <p>a) wykonywane co 1 tydzień:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) w przypadku leczenia <b>eltrombopagiem</b> - wykonywane co 2 tygodnie:</p> <p>- parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita);</p> <p>2) badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek:</p> <p>a) wykonywane co 1 miesiąc:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>- w przypadku leczenia <b>eltrombopagiem</b>: parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita),</p> <p>- w przypadku leczenia <b>romiplostymem</b> lub <b>awatrombopagiem</b> parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita) – wykonywane po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem;</p> <p>3) w przypadku pojawienia się innych niż małopłytkowość, istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi – trepanobiopsja szpiku kostnego wraz z oceną włóknienia retikulinozowego;</p> <p>4) badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia:</p> <p>a) wykonywane raz w tygodniu przez 4 tygodnie:</p> <p>- morfologia krwi z rozmazem;</p> <p><b>5) badanie okulistyczne co 12 miesięcy – dotyczy leczenia eltrombopagiem.</b></p>	ChPL Revolade: Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów
<p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p>		-

Obecny zapis	Proponowany zapis	Zapisy ChPL
2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.		

### 3. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Guidelines International Network (GIN): <http://www.g-i-n.net/>
- British Society for Haematology (BSH): <https://b-s-h.org.uk/>;
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7.03.2023 r. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2018-2022, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych: American Society of Hematology (ASH) z 2019 r., konsensus ekspertów z Europy Środkowej z 2023 r. (Europa 2023), wytyczne Belgian Hematological Society (BHS) z 2021 r., zalecenia międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r. (Świat 2019) oraz wytyczne grupy roboczej ekspertów z 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 (DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI) z 2018 r.

W leczeniu II linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) wytyczne wskazują wśród dostępnych opcji na agonistów receptora trombopoetyny TPO-RA (ASH 2019, BHS 2021, wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r., DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018), splenektomię (ASH 2019, BHS 2021) i rytuksymab (ASH 2019, BHS 2021, wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r.). W zaleceniach BHS 2021 zaznaczono, że splenektomia jest wskazana tylko u pacjentów z dużą skłonnością do krwawień.

Konsensus ekspertów z Europy z 2023 r. wskazuje TPO-RA jako preferowane leczenie drugiego rzutu u pacjentów z przewlekłą ITP, którzy są oporni na poprzednie leczenie takie jak kortykosteroidy lub immunoglobuliny. DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI z 2018 r. u pacjentów bez lub z minimalnym krwawieniem (WHO 0-I) zaleca leczenie II linii po niepowodzeniu wcześniejszej terapii linii I.

Należy też zauważyć, że wytyczne ASH 2019, BHS 2021, oraz DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI z 2018 r. zalecają opóźnienie splenektomii o co najmniej 1 rok od diagnozy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ze względu na możliwość samoistnej remisji choroby w ciągu pierwszego roku (międzynarodowy panel ekspertów z 2019 r. zaleca odczekać od 12 do 24 miesięcy po diagnozie). ASH 2019 i konsensus ekspertów europejskich z 2023 r. zwracają także uwagę na potrzebę indywidualnego wyboru drugiej linii leczenia z uwzględnieniem preferencji pacjenta.

Zgodnie z zaleceniami ekspertów z Europy Środkowej z 2023 r, BHS 2021 i wytycznymi międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r. zaleca się rozważenie zmiany TPO-RA, jeśli pacjent z przewlekłą ITP nie odpowiada na leczenie. Wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r. wskazują, że zmiana leczenia na inny TPO-RA oraz leczenie sekwencyjne wpływa pozytywnie na uzyskaną odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo terapii.

Jedynie w rekomendacjach BHS 2021 odniesiono się do możliwości samodzielnego podawania romiplostymu, wytyczne wskazały, że może być to rozważone.

W odnalezionych dokumentach nie odniesiono się do częstości wykonywania badania okulistycznego podczas leczenia eltrombopadem, w zaleceniach międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r. wskazano, że ostatnie badania nie wykazały znaczącego wzrostu częstości występowania zaćmy przy leczeniu eltrombopagiem. BHS 2021 zaleca wykonanie badania okulistycznego u pacjentów z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka (podeszły wiek, stosowanie sterydów, palenie tytoniu) leczonych eltrombopagiem lub romiplostymem. DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI z 2018 r. zalecają kontrolę okulistyczną u leczonych eltrombopagiem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ASH 2019 USA</b></p> <p><b>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</b></p> <p><b>Źródło finansowania: ASH</b></p>	<p><b>Zalecenia dotyczące postępowania u dorosłych i dzieci z ITP.</b></p> <p><b>Postępowanie u dorosłych w przypadku oporności lub braku odpowiedzi na kortykosteroidy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku ITP trwającego <math>\geq 3</math> miesiące panel ekspertów sugeruje eltrombopag lub romiplostym (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• W przypadku ITP trwającego <math>\geq 3</math> miesiące panel ekspertów sugeruje splenektomię lub TPO-RA (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• W przypadku ITP trwającego <math>\geq 3</math> miesiące panel ekspertów sugeruje rytuksymab zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• W przypadku ITP trwającego <math>\geq 3</math> miesiące panel ekspertów sugeruje TPO-RA zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności)</li> </ul> <p>Każda z powyższych terapii drugiego rzutu może być skuteczna i dlatego wybór leczenia powinien być zindywidualizowany na podstawie czasu trwania ITP, częstości występowania epizodów krwawienia wymagających hospitalizacji lub leczenia, chorób współistniejących, wieku pacjenta, przestrzegania zaleceń lekarskich, wsparcia medycznego, preferencji pacjentów, kosztów i dostępności. Zachęca się do edukacji pacjentów i wspólnego podejmowania decyzji. Jeśli to możliwe, splenektomię należy opóźnić o co najmniej 1 rok po diagnozie ze względu na możliwość samostnej remisji w ciągu pierwszego roku. Pacjenci, którzy unikają długotrwałego przyjmowania leków, mogą preferować splenektomię lub rytuksymab. Pacjenci, którzy chcą uniknąć operacji mogą preferować TPO-RA lub rytuksymab. Pacjenci, którzy przywiązują dużą wagę do osiągnięcia trwałej odpowiedzi, mogą preferować splenektomia lub TPO-RAs.</p> <p>W wytycznych wymieniono także pozostałe terapie w małopłytkowości immunologicznej u dzieci i dorosłych, jednak odnośnie do poniższych terapii nie wydano stosownych rekomendacji: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu, a kaloidy Vinca.</p> <p>Wytyczne zaznaczają, że nadal trwają badania nad różnymi TPO-RA, w tym nowszymi substancjami, jak awatrombopag zatwierdzony przez FDA.</p> <p>Kliniczne kryteria stwierdzenia remisji ITP na podstawie wytycznych ASH 2019 to osiągnięcie liczby płytek krwi <math>&gt;100 \times 10^9/l</math> po 12 miesiącach leczenia.</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji</i></p> <p><i>Aby sformułować zalecenia wykorzystano skalę GRADE.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>silna: dla pacjentów: większość osób w tej sytuacji chciałaby stosować zalecany sposób postępowania, a tylko niewielka część nie; dla klinicyстів: 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;</i></li> <li>- <i>warunkowe: dla pacjentów: większość osób w tej sytuacji chciałaby stosować sugerowany sposób postępowania, ale wielu nie, pomoce decyzyjne mogą być przydatne, pomagając pacjentom w podejmowaniu decyzji zgodnych z ich indywidualnym ryzykiem, wartościami i preferencjami; dla klinicyстів: 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 należyście 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.</i></li> </ul>
<p><b>Konsensus ekspertów 2023 (Europa Środkowa)</b></p> <p><b>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</b></p> <p><b>Źródło finansowania: Sobi, rząd Czech</b></p>	<p>Zalecenia dotyczą stosowania TPO-RA u dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preferowane leczenie drugiego rzutu przewlekłej ITP</li> </ol> <p>Panel ekspertów osiągnął 100% konsensus (zdecydowanie zgadzam się <math>n = 8</math>) w przypadku zalecenia stosowania TPO-RA jako preferowanego leczenia drugiego rzutu u pacjentów z przewlekłą ITP, którzy są oporni na poprzednie leczenie takie jak kortykosteroidy lub immunoglobuliny, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla romiplostymu, eltrombopagu i awatrombopagu. (poziom dowodów I, A). Cel leczenia powinien być zindywidualizowany jako „bezpieczny”, niekoniecznie jako prawidłowa liczba płytek krwi.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. TPO-RA drugiego rzutu u pacjentów z nowo zdiagnozowaną i przetrwałą ITP</li> </ol> <p>Pacjenci z nowo rozpoznaną ITP (<math>&lt; 3</math> miesięcy) lub przetrwałą ITP (3-12 miesięcy) mogą odnieść korzyści ze stosowania TPO-RA w drugiej linii leczenia z taką samą skutecznością i bezpieczeństwem jak przy przewlekłej ITP (<math>&gt; 12</math> miesięcy) (poziom dowodów III, B)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Zmiana na alternatywny TPO-RA</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się rozważenie zmiany TPO-RA, jeśli pacjent z przewlekłą ITP nie odpowiada na leczenie lub traci odpowiedź na leczenie, doświadcza zdarzeń niepożądanych, ma fluktuacje płytek krwi lub z powodu niedogodności związanych z jednym lub dwoma poprzednimi TPO-RA (poziom wiarygodności III, B).</p> <p>4. Zaprzeszanie leczenia TPO-RA</p> <p>Należy rozważyć schemat zmniejszania lub zmniejszania dawki z możliwym odstawieniem TPO-RA u poszczególnych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy osiągnęli stałą liczbę płytek krwi powyżej <math>100 \times 10^9/l</math> (CR) i nie odnotowano u nich epizodów krwawienia przez co najmniej 12 miesięcy leczenia TPO-RA przy braku innych terapii towarzyszących (poziom dowodów V, D).</p> <p>5 Romiplostym lub awatrombopag mogą być preferowane w stosunku do eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z określonymi wymaganiami dietetycznymi (poziom dowodów II, B).</p> <p>6 TPO-RA o bardzo niskim ryzyku hepatologicznych działań niepożądanych mogą być preferowane (np. awatrombopag) u pacjentów z przewlekłą ITP i współistniejącą dysfunkcją wątroby (poziom dowodów II, B).</p> <p>7 TPO-RA mogą być (rzadko) brane pod uwagę do tymczasowego stosowania poza wskazaniami u pacjentek z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w późnym okresie ciąży (np. u pacjentek z ciężką, oporną na leczenie pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub przeciwwskazaniem do steroidów i IVIG) (poziom dowodów III, D).</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p><i>I Przegląd systematyczny lub metaanaliza badań RCT, wysokiej jakości pojedyncze badania RCT</i></p> <p><i>II Przegląd systematyczny lub metaanaliza badań kohortowych, niskiej jakości badania RCT, badania prospektywne</i></p> <p><i>III Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych, retrospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV Serie przypadków IV</i></p> <p><i>V Opinie ekspertów</i></p> <p><b>Stopień rekomendacji</b></p> <p><i>A Spójne badania z poziomu 1 dowodów</i></p> <p><i>B Spójne badania z poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja z badań z poziomu 1 dowodów</i></p> <p><i>C Badania z poziomu 4 lub ekstrapolacje z badań poziomu 2 lub 3 dowodów</i></p> <p><i>D Dowody z poziomu 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania z dowolnego poziomu dowodów</i></p>
<p><b>BHS 2021 (Belgia)</b></p> <p><b>Konflikt interesów: brak</b></p> <p><b>Źródło finansowania: brak informacji</b></p>	<p>BHS zaleca następujące możliwości leczenia pacjentów z ITP, u których nie wystąpiła odpowiedź na kortykosteroidy/nawrót choroby po leczeniu kortykosteroidami lub którzy nie tolerują kortykosteroidów i istnieje u nich ryzyko krwawienia (liczba płytek krwi <math>&lt;30 \times 10^9/L</math> LUB objawy krwawienia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TPO-RA (eltrombopag, romiplostym i awatrombopag) muszą być dostępne niezależnie od czasu trwania ITP i statusu splenektomii. TPO-RA są najlepszą opcją leczenia dla pacjentów, którzy preferują trwałą odpowiedź na leczenie, unikając jednocześnie operacji i którzy mają akceptowalne ryzyko zakrzepicy.</li> <li>Rytuksymab można stosować niezależnie od czasu trwania ITP i statusu splenektomii.</li> <li>Splenektomia jest wskazana tylko u pacjentów z silną skłonnością do krwawień, ale należy ją opóźnić (jeśli to możliwe) do co najmniej 12 miesięcy po rozpoznaniu ITP z uwagi na możliwą spontaniczną remisję choroby. Przy splenektomii najniższe wskaźniki komplikacji są widoczne u pacjentów w wieku <math>&lt;60</math> lat. Splenektomia jest najlepszym wyborem dla pacjentów, którzy preferują trwałą odpowiedź płytkową na leczenie z uniknięciem długotrwałej farmakoterapii.</li> <li>Inne terapie medyczne, takie jak azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu i winkrystyna/winblastyna muszą być rozważone u pacjentów opornych na TPO-RA, rytuksymab i/lub splenektomię.</li> </ul> <p>Wytyczne wskazują, że samodzielne podawanie leku może być rozważone w przypadku romiplostymu.</p> <p>Zamiana TPO-RA może pomóc pacjentom ze słabą odpowiedzią na leczenie, dużymi fluktuacjami, działaniami niepożądanymi i problemami z drogą podania.</p> <p>Zaleca się wykonanie badania okulistycznego u pacjentów z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka (podeszły wiek, stosowanie sterydów, palenie tytoniu) leczonych eltrombopagiem lub romiplostymem.</p> <p>Brak informacji dotyczących stopnia rekomendacji i poziomu dowodów.</p>
<p><b>Provan 2019 – Międzynarodowy Panel Ekspertów (Świat)</b></p> <p><b>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b></p>	<p><b>Zaktualizowany międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</b></p> <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego drugiego rzutu przewlekłej i uporczywej ITP:</b></p> <p>Istnieje wiele opcji leczenia, zalecenia należy zmodyfikować w oparciu o dostępne zasoby i preferencje pacjenta. Niektóre terapie mogą wymagać ciągłej kontynuacji leczenia. Nawet jedna trzecia pacjentów może osiągnąć remisję w ciągu 1 roku i u 80% choroba może ustąpić w ciągu 5 lat. Jeśli to możliwe, splenektomię należy odroczyć na <math>\geq 1</math> rok, aby umożliwić remisję choroby.</p> <p>Terapie, których stosowanie poparte jest silnymi dowodami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym, awatrombopag, eltrombopag) zapewniają doskonałe, długotrwałe odpowiedzi zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u pacjentów bez splenektomii (stopień</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Amgen, Novartis, Rigel</b></p>	<p>rekomendacji A, poziom dowodów: Ib). Odpowiedź na TPO-RA utrzymuje się do 6 - 8 lat i często pozwala na zmniejszenie lub przerwanie innej terapii. Przerwanie leczenia prowadzi do nawrotu małopłytkowości w większości przypadków, ale u niektórych pacjentów (10%-30%) można osiągnąć trwałą odpowiedź po zaprzestaniu leczenia/zmniejszeniu dawki TPO-RA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na rytuksymab występuje u 60% pacjentów (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: IIa), należy tu również uwzględnić konieczność szczepienia vs HBV (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: IV)</li> <li>• fostamatynib – ewentualna dodatkowa opcja leczenia.</li> </ul> <p>Terapie, których stosowanie poparte jest mniej silnymi dowodami</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki immunosupresyjne, w tym mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatiopryna mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie zawiodły (stopień rekomendacji B, poziom dowodów IIa / IIb); 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> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego przewlekłej i uporczywej ITP (kolejna linia leczenia)</b></p> <p>Splenektomia wiąże się z remisją choroby bez długotrwałego leczenia. Zaleca się odczekać od 12 do 24 miesięcy od diagnozy przed wykonaniem splenektomii z powodu szansy na remisję lub stabilizację liczby płytek krwi na poziomie hemostatycznym (zalecenie stopnia C).</p> <p>Pacjentów należy poinformować o długoterminowym ryzyku związanym ze splenektomią (zwiększona częstość zakrzepicy, zakażeń i raka) (zalecenie stopnia C).</p> <p>Zmiana leczenia na inny TPO-RA oraz leczenie sekwencyjne wykazało, że terapia ma pozytywny wpływ na odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo terapii. W jednym z badań wykazano, że zamiana była skuteczna u 50% - 80% pacjentów. W innym badaniu zmiana leczenia z powodu nieskuteczności pierwszego leczenia z romiplostymu na eltrombopag prowadziła do uzyskania 100% odpowiedzi na leczenie, ale zmiana z eltrombopagu na romiplostym skutkowała 66% odpowiedzi. Gdy zmiana była spowodowana działaniami niepożądanymi lub preferencjami odpowiedź na leczenie wystąpiła u 100% pacjentów (poziom dowodów III). Sekwencyjnie stosowany romiplostym i eltrombopag pozwalały uzyskać odpowiedzi na poziomie 80%, a mediana czasu do wystąpienia nawrotu trwała 5,5 miesiąca.</p> <p>Ostatnie badania nie wykazały znaczącego wzrostu częstości występowania zaćmy przy leczeniu eltrombopagiem.</p> <p>Pojęcie remisji w ITP nie zostało ściśle zdefiniowane. Zgodnie z konsensusem jest uważana za liczbę płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9 / l</math> w przypadku braku leczenia.</p> <p>Leczenie specyficzne dla ITP.</p> <p><i>Poziom dowodów</i></p> <p><i>Ia - Dowody uzyskane z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych.</i></p> <p><i>Ib - Dowody uzyskane z przynajmniej jednego randomizowanego badania klinicznego.</i></p> <p><i>IIa - Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego kontrolowanego badania bez randomizacji.</i></p> <p><i>IIb - Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego.</i></p> <p><i>III - Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania skorelowane i studia przypadków.</i></p> <p><i>IV - Dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i / lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji</i></p> <p><i>A - Wymaga co najmniej jednego randomizowanego, badania klinicznego stanowiącego część piśmiennictwa o ogólnie dobrej jakości i spójności, odnoszących się do określonych zaleceń.</i></p> <p><i>B - Wymaga dostępności dobrze przeprowadzonych badań klinicznych, ale nierandomizowanych badań klinicznych odnoszących się do danych zaleceń.</i></p> <p><i>C - 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</i></p>
<p><b>DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)</b></p> <p><b>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</b></p> <p><b>Źródło finansowania: brak informacji</b></p>	<p>II linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie jest ustalony próg liczby płytek krwi, poniżej którego należy rozpocząć leczenie II linii, lub powyżej którego nie należy stosować terapii. Taką decyzję należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3).</li> <li>• U pacjentów bez lub z minimalnym krwawieniem (WHO 0-I) zaleca się leczenie II linii po niepowodzeniu wcześniejszej terapii linii I. Możliwe jest również zastosowanie strategii „obserwuj i czekaj”. Jeśli pacjent zgodzi się na ww. strategię, realizacja jej nie jest niewłaściwa lub uznana za błąd medyczny, nawet jeśli nastąpi obniżenie liczby płytek krwi. Jednak większość pacjentów bez skłonności lub z małą skłonnością do krwawień, z uwagi na ryzyko wystąpienia krwawienia w przyszłości, wybierze terapie II linii.</li> <li>• Leczenie II linii może być oferowane pacjentom z umiarkowanym krwawieniem (WHO II), z powodu indywidualnego obciążenia objawami z powodu krwawienia. Jednak w przypadku tych pacjentów, strategia „obserwuj i czekaj” również nie jest traktowana, jako nieodpowiednia.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z ciężkimi krwawieniami (WHO III,IV) niezależnie od liczby płytek krwi, zawsze wymagają leczenia. W tym przypadku zaleca się hospitalizację.</li> <li>• Zaleca się stosowanie agonistów TPO-RA (romiplostym, eltrombopag) w leczeniu II linii (poziom zaleceń: A, poziom dowodów: 2).</li> <li>• U wszystkich pacjentów z uporczywą lub przewlekłą małopłytkowością i ciężkimi krwawieniami (WHO III, IV), u których nie ma odpowiedzi lub jest ona niewystarczająca na wsze kie inne metody leczenia wskazana jest splenektomia. Nie istnieją przekonujące zalecenia do splenektomii w przypadku pacjentów z przewlekłą, oporną na leczenie ITP, u których nie występuje krwawienie łagodne lub umiarkowane (WHO 0,I,II). Nie należy wykonywać splenektomii przed 12 miesiącem od diagnozy. Pacjent nie powinien poczuwać się do poddania się splenektomii z powodów ekonomicznych (poziom zaleceń: EC, poziom dowodów: 3).</li> </ul> <p>Zaćma występowała zarówno u pacjentów leczonych eltrombopagiem jak i placebo, w opinii autorów mogła być również spowodowana wcześniejszym leczeniem kortykosteroidami. Wytyczne zalecają kontrolę okulistyczną.</p> <p>Wytyczne wskazują liczbę płytek &gt; 50 000/<math>\mu</math>l jako cel leczenia, przy którym można zmniejszać dawki TPO-RA.</p> <p>Poziom zaleceń:</p> <p>A – silna rekomendacja (trzeba), B – rekomendacja „powinno się”, 0 –rekomendacja otwarta „można”, EC (konsensus ekspertów) – nie ma wystarczających danych (jednakże należ wydać zlecenie, które zdaniem większości zaangażowanych ekspertów jest najbliższe dobrej praktyce klinicznej).</p>

ASH – American Society of Hematology; BHS – Belgian Hematology Society, DGHO – German Society for Hematology and Medical Oncology; DGTI – German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology; GPOH – Society for Pediatric Oncology and Hematology; ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna, ÖGHO – Austrian Society for Hematology and Medical Oncology; SGH – Swiss Society for Hematology TPO-RA – agoniści receptora trombopoetyny



## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Odpowiedź otrzymano od prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego oraz dr n. med. Joanny Zdziarskiej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr n. med. Joanna Zdziarska podkreśliła, że: „*planowane zmiany w programie są bardzo potrzebne i długo oczekiwane – dzięki nim standard leczenia ITP przestanie drastycznie odbiegać od obowiązujących wytycznych, a pacjenci nie będą poddawani terapiom obciążonym toksycznością, ryzykiem odległych powikłań i zbyt mało skutecznym (splenektomia, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, leki immunosupresyjne). Po raz pierwszy również ten program lekowy będzie zapewniał równy dostęp do wszystkich dostępnych analogów receptora trombopoetyny, zgodnie z ich wskazaniami rejestracyjnymi. Usunięto również niezasadny z punktu widzenia medycznego oraz niemożliwy do realizacji w warunkach polskiej służby zdrowia wymóg kontroli okulistycznej co 3 miesiące w trakcie leczenia eltrombopagiem (progresję zaćmy pod wpływem eltrombopagu stwierdzono jedynie u gryzoni). Poniżej moje uwagi / sugestie:*

1. Nie ma uzasadnienia dla oznaczania czasu protrombinowego ani albumin przy kwalifikacji do leczenia romiplostymem i awatrombopagiem. Leki te są pozbawione hepatotoksyczności. Rozszerzona ocena laboratoryjna w kierunku niewydolności wątroby (GGTP, czas protrombinowy, albuminy) byłaby uzasadniona jedynie w przypadku kwalifikacji do eltrombopagu, który może mieć przemijające działanie hepatotoksyczne i który jest względnie przeciwwskazany u pacjentów ze zdekompensowaną funkcją wątroby.

2. Proponuję usunąć warunek czasowy wykonania biopsji szpiku u chorych > 60 r.ż, chorych z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami. Ograniczenie czasu do 6 miesięcy przed kwalifikacją będzie powodowało niepotrzebne powtarzanie punkcji u pacjentów, którzy nie mają do tego medycznych wskazań. Punkcja szpiku jest zabiegiem inwazyjnym, bolesnym i obciążonym niewielkim ryzykiem powikłań m.in. krwotocznych i infekcyjnych. Proponuję zapis:

3) biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, chorych z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami.”

Ekspert wskazała, że po wprowadzeniu proponowanych zmian w PL B.97 Liczba pacjentów objętych programem na pewno znacznie się zwiększy, nie wskazała jednak konkretnej liczby pacjentów. Według prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego (cała opinia przedstawiona poniżej): *Realna liczba nowych pacjentów/rok leczonych przewlekle TPO-RA nie powinna przekraczać 150.*

populacja pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.97 po uwzględnieniu proponowanych zmian zwiększy się o 50%.

Analitycy AOTMiT w oszacowaniach liczby chorych obecnie leczonych konserwatywnie uwzględnili aktualną liczbę pacjentów leczonych w ramach PL B.97 oraz wszystkich pacjentów leczonych TPO-RA w ramach RDTL w 2022 r. (dostępne dane za trzy kwartały 2022 r.), w sumie ogółem 218 pacjentów.

Zgodnie z powyższymi założeniami ekspertów, proponowane zmiany w programie lekowym B.97 spowodują prawdopodobny wzrost populacji pacjentów objętych programem o dodatkowo około 109<sup>1</sup>-150<sup>2</sup> pacjentów.

Szczegóły opinii eksperckich przedstawiono w tabelach poniżej.

<sup>1</sup> Wzrost obecnej liczby pacjentów leczonych TPO-RA ( ), przy założeniu, że ich aktualna liczba wynosi 218, patrz rozdz. 5.2.

<sup>2</sup> Realna liczba nowych pacjentów/rok leczonych przewlekle TPO-RA według prof. K. Chojnowskiego

Tabela 3. Ocena proponowanych zmian według opinii prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego

Obecny zapis	Proponowany zapis	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Szacowany wpływ na koszty ponoszone przez NFZ	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? / Inne uwagi lub komentarz (wraz z podaniem źródła)
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>				
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji (...)</b></p> <p>3) niedostateczna odpowiedź na <b>inne sposoby leczenia farmakologicznego (kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny)</b></p> <p><b>4) w przypadku kwalifikacji do leczenia:</b></p> <p><b>a) eltrombopagiem lub awatrombopagiem – 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;</b></p> <p><b>b) romiplostymem – nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/<math>\mu</math>l lub objawami skazy krwotocznej.</b></p>	<p><b>1. Kryteria kwalifikacji (...)</b></p> <p><b>3) niedostateczna odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą terapię farmakologiczną, w tym brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności lub nietolerancji kortykosteroidów.</b></p>	<p>Zmiana programu wpłynie na zwiększenie populacji chorych na ITP, którzy będą leczeni agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA). Biorąc pod uwagę zachorowalność na ITP (3/100 000/rok), populację osób dorosłych (ok. 30 mln), odsetek pacjentów wymagających leczenia (50%), odsetek pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie pierwszego wyboru (80%), można oczekiwać, że ok. 350 pacjentów z ITP/rok będzie się kwalifikowało do leczenia TPO-RA. Z tej grupy część pacjentów wybierze inne metody leczenia np. splenektomię, rytuksymab lub inne leki immunosupresyjne. Z kolei u ok. 20-30% pacjentów leczonych TPO-RA leki te będą odstawione z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych. Należy również założyć, że u ok. 20% pacjentów będzie można odstawić TPO-RA po pewnym czasie leczenia ze względu na utrzymującą się odpowiedź płytkową. Realna liczba nowych pacjentów/rok leczonych przewlekłe TPO-RA nie powinna przekraczać 150. Do tej liczby należy dodać pacjentów <b>Błąd! Nie</b></p>	<p>Zwiększenie populacji w programie lekowym spowoduje wzrost kosztów leczenia ITP. Jednak wzrost ten będzie częściowo kompensowany przez</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmniejszenie liczby hospitalizacji</li> <li>2. Ograniczenie konieczności stosowania leczenia ratunkowego w tym immunoglobulin i koncentratów płytek krwi</li> <li>3. Możliwość zredukowania lub odstawienia innych leków stosowanych w leczeniu ITP.</li> <li>4. Eliminację powikłań po lekach immunosupresyjnych i po kortykosteroidach.</li> </ol>	<p>Tak. Umożliwi ona dostęp do najbardziej skutecznej terapii dla pacjentów z ITP po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami. Skuteczność TPO-RA była udowodniona w dużych badaniach z randomizacją. Wykazano również większą skuteczność TPO-RA od innych leków stosowanych wcześniej jako terapia standardowa ITP. TPO-RA są lekami dobrze tolerowanymi o małej toksyczności, a terapia nimi poprawia jakość życia zależną od zdrowia u pacjentów z ITP. Według obecnych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego i zaleceń opracowanych przez międzynarodowy panel ekspertów, TPO-RA są lekami preferowanymi w leczeniu drugiej linii chorych na ITP. (przyp. analityka: ASH 2019, Povan 2019)</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Szacowany wpływ na koszty ponoszone przez NFZ	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? / Inne uwagi lub komentarz (wraz z podaniem źródła)
		zdefiniowano zakładki. obecnie chorujących na ITP, ponieważ jest to choroba przewlekła i chorobowość wynosi ok. 10/100 000.		
<p>3. Kryteria wyłączenia z programu (...)</p> <p>W przypadku pojawienia się u pacjenta działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danego leku, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o jego zmianie.</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu (...)</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danego leku, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zmianie leku w ramach programu lekowego</p>	<p>Liczba leczonych agonistami TPO-RA może zwiększyć się o ok. 10%.</p>	<p>Może zwiększyć koszty ponoszone przez NFZ, ale będą one częściowo kompensowane przez większą skuteczność TPO-RA (patrz wyżej).</p>	<p>Jest uzasadniona (patrz punkt 3).</p>
<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>				
<p>2. Dawkowanie romiplostymu (...)</p>	<p>2. Dawkowanie romiplostymu (...)</p> <p>Po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego możliwe jest wydanie leku pacjentowi do samodzielnego podania, po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta, o ile nie stanowi to zagrożenia dla jego zdrowia i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzenia terapii. Lek powinien być wydany w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 3 miesięcy terapii. Opisane powyżej postępowanie powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz SMPT. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 4 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p>			<p>Tak jest uzasadniona. Może wpłynąć pozytywnie na jakość życia pacjenta i zmniejszyć obciążenie kosztami dojazdów.</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Szacowany wpływ na koszty ponoszone przez NFZ	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? / Inne uwagi lub komentarz (wraz z podaniem źródła)
<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>				
2. Monitorowanie leczenia 5) badanie okulistyczne co 3 miesiące – dotyczy leczenia eltrombopagiem.	2. Monitorowanie leczenia 5) badanie okulistyczne co 12 miesięcy – dotyczy leczenia eltrombopagiem.		Zmniejszenie kosztów leczenia.	Jest uzasadniona, ponieważ wyniki dotychczasowych badań nie wskazują na częstsze występowanie zaćmy u pacjentów leczonych eltrombopagiem (Blood 2019; 130: 2527-2536 <sup>1</sup> )

W tabeli poniżej przedstawiono ponadto odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytania.

**Tabela 4. Dodatkowe informacje przedstawione przez ekspertów klinicznych**

Pytanie	Odpowiedź prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego	Odpowiedź dr n. med. Joanny Zdziarskiej
Szacowany wpływ proponowanych w programie lekowym B.97 zmian na wielkość populacji pacjentów w programie	-	<p>Liczba pacjentów objętych programem na pewno znacznie się zwiększy – ale zależy to od ośrodka. W obecnym programie ośrodki hematologiczne różnie interpretują przeciwwskazania do splenektomii: ja osobiście oraz na pewno jeszcze co najmniej jeden inny ośrodek w Polsce uznajemy za przeciwwskazanie brak zgody pacjenta na operację, co sprawia, że każdy pacjent, który powinien dostać analog, dostaje go. U mnie więc liczba pacjentów będzie przyrastać w takim tempie, jak dotychczas (może o 10% większym, z uwagi na dostępność romiplostymu – do tej pory stosowałam go w ramach RDTL, teraz będzie to program). W większości ośrodków w kraju nie uznawano tego za przeciwwskazanie, stąd liczba pacjentów objętych programem powinna być znacznie mniejsza. Można więc wziąć pod uwagę liczbę pacjentów w 2-3 ośrodkach, w których jest ich najwięcej i przeliczyć na pozostałe ośrodki proporcjonalnie do populacji objętej opieką. Częstość opornej ITP nie różni się w zależności od województwa, choć standard opieki i wykrywalność choroby się różni – ale nie wiem, jak uwzględnić ten parametr....</p> <p>Nie wiem, czy mają Państwo dostęp do tych danych – SMPT jest powszechnie niewypełniany w ośrodkach (również w moim), ponieważ obsługa tego programu jest bardzo czasochłonna i w praktyce nie da się go wypełniać na bieżąco.</p>

<sup>1</sup> <https://ashpublications.org/blood/article/130/23/2527/36754/Safety-and-efficacy-of-long-term-treatment-of>

U jakiego odsetka dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) oraz niedostateczną odpowiedzią na co najmniej jedną wcześniejszą terapię farmakologiczną występują przeciwwskazania do wykonania splenektomii lub jej nieskuteczność?	<i>Brak skuteczności splenektomii lub nawrót małopłytkowości po początkowo skutecznej splenektomii dotyczy ok. 35% pacjentów z ITP kwalifikowanych do tego zabiegu. Nie ma w literaturze wiarygodnych danych dotyczących częstości występowania przeciwwskazań do wykonywania splenektomii u pacjentów z ITP. Na podstawie własnych doświadczeń mogę określić odsetek tych pacjentów na 10-20%</i>	<i>Obecnie splenektomia wykonywana jest rzadko, u kilku procent chorych z oporną ITP.</i>
Proszę oszacować u jakiego odsetka pacjentów może wystąpić możliwość zmiany leku. Czy zmiana leku wymaga ponownej kwalifikacji do programu i spełnienia kryteriów włączenia, czy też umożliwia zmianę leku bez ponownej kwalifikacji i zapisy programu lekowego w tym przypadku powinny zostać doprecyzowane?	<i>Odmierna budowa chemiczna i miejsce oddziaływania z receptorem mogą być odpowiedzialne za to, że w przypadku niepowodzenia lub utraty odpowiedzi na jeden z TPO-RA zmiana na inny pozwala uzyskać lub przywrócić odpowiedź płytkową u około 50% pacjentów (Eur J Haematol 2017, 99, 372<sup>1</sup>, Br J Haematol 2022, 197, 359<sup>2</sup>). Zmiana agonisty może być również potrzebna ze względu na działania niepożądane. Dlatego wszystkie zarejestrowane leki z tej grupy powinny być dostępne do leczenia ITP. Konieczność zmiany TPO-RA może dotyczyć ~20% chorych leczonych tymi lekami. Zmiana leku nie wymaga ponownej kwalifikacji.</i>	<i>Nie wydaje mi się, że to nowość, ja już obecnie tak robię (zmieniam Revolade na Doptelet w razie nieskuteczności, w ramach tego samego programu – odkąd w programie są dwa leki). Skuteczność każdego analogu to ok 80%, więc u 20% pacjentów może być potrzebna zmiana, niezależnie od tego, od którego leku zaczniemy. Druga zmiana (tzn. dwa analogi nieskuteczne, dajemy trzeci) będzie potrzebna u pojedynczych pacjentów.</i>

Eksperti w swoich opiniach odnieśli się również do prośby MZ o podanie wskaźników efektywności terapii jakie mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowych terapii w części „monitorowanie programu lekowego”.

**Tabela 5. Opinie ekspertów dotyczące wskaźników efektywności terapii**

Pytanie	Odpowiedź prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego	Odpowiedź dr n. med. Joanny Zdziarskiej
<b>Proszę o wskazanie wskaźników efektywności terapii jakie mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowych terapii w części „monitorowanie programu lekowego”.</b>	<i>Najlepszymi wskaźnikami efektywności są: liczba płytek i krwawienia. Proponuję wykorzystanie terminologii zaproponowanej przez Międzynarodową Grupę Roboczą (Blood, 2009, 113, 2386-2393<sup>3</sup>). R (odpowiedź płytkowa): liczba płytek <math>\geq 30</math> G/l z co najmniej podwojeniem wyjściowej liczby płytek i brak krwawień, CR (całkowita odpowiedź płytkowa): liczba płytek <math>\geq 100</math> G/l i brak krwawień, NR (brak odpowiedzi płytkowej) liczba płytek <math>&lt; 30</math> G/l lub niższa od dwukrotności wyjściowej liczby płytek lub obecność krwawień.</i>	<i>(...) jak monitorujemy skuteczność leczenia? Tylko i wyłącznie oceniając liczbę płytek krwi w morfologii.</i>

<sup>1</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12932>

<sup>2</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18081>

<sup>3</sup> <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>

Poniżej przedstawiono definicje odpowiedzi na leczenie zgodnie z raportem Międzynarodowej Grupy Roboczej dot. standaryzacji terminologii, definicji i punktów końcowych w ITP (opracowany w październiku 2007 r.)<sup>Błąd N</sup> ie zdefiniowano zakładki, wskazanym w opinii przekazanej przez prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego.

Kryteria odpowiedzi na leczenie według powyższego raportu różnią się w zależności od wystąpienia oporności na leczenie. Warunkiem stwierdzenia oporności na leczenie jest wykonana splenektomia<sup>1</sup>.

Głównym celem terapii w opornej na leczenie ITP jest na ogół osiągnięcie liczby płytek krwi wystarczającej do zapobiegania klinicznie znaczącym krwawieniom przy najmniejszej toksyczności leczenia (brak ścisłej definicji).

Z kolei przy pierwotnej i wtórnej małopłytkowości immunologicznej (pacjenci bez splenektomii) kryteria oceny odpowiedzi na leczenie są ściśle zdefiniowane. Szczegóły przedstawiono poniżej.

### **1. Definicje odpowiedzi na leczenie przy pierwotnej i wtórnej małopłytkowości immunologicznej:**

„Odpowiedź całkowita” (CR) jest zdefiniowana jako dowolna liczba płytek krwi wynosząca co najmniej  $100 \times 10^9/L$ .

„Odpowiedź na leczenie” (R) jest zdefiniowana jako dowolna liczba płytek krwi między  $30$  a  $100 \times 10^9/L$  i co najmniej dwukrotna wyjściowa liczba płytek.

„Brak odpowiedzi” (NR) definiuje się jako spadek liczby płytek krwi poniżej  $30 \times 10^9/L$  lub mniej niż dwukrotna liczba wyjściowa płytek.

Definicja odpowiedzi na leczenie wymaga jednoczesnego ustąpienia krwawienia. CR i R może być wyznaczona z równoczesnym podawaniem leku lub i należy to określić.

### **Proponowane kryteria oceny odpowiedzi na leczenie ITP**

a. Jakość odpowiedzi\*:

- CR: liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/L$  i brak krwawienia;
- R: liczba płytek krwi  $\geq 30 \times 10^9/L$  i co najmniej 2-krotny wzrost względem wartości wyjściowej i brak krwawienia;
- czas do uzyskania odpowiedzi: czas od rozpoczęcia leczenia do czasu osiągnięcia CR lub R\*\*;
- NR: liczba płytek krwi  $< 30 \times 10^9/L$  lub mniej niż 2-krotny wzrost względem wyjściowej liczby płytek krwi lub krwawienie;
- utrata CR lub R: liczba płytek krwi poniżej  $100 \times 10^9/L$  lub krwawienie (z CR) lub poniżej  $30 \times 10^9/L$  lub mniej niż 2-krotny wzrost względem wyjściowej liczby płytek krwi lub krwawienie (od R)

b. Czas oceny odpowiedzi na leczenie ITP: zmienny, zależy od rodzaju leczenia.

c. Czas trwania odpowiedzi:

- mierzony od osiągnięcia CR lub R do utraty CR lub R;
- mierzony jako proporcja łącznego czasu spędzonego w CR lub R podczas okresu objęty badaniem, jak również całkowity obserwowany czas, od którego wyprowadzana jest powyższa proporcja.

Powyższe dwie definicje nie wykluczają się wzajemnie: pierwsza definicja bardziej dotyczy 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 leków wymagających dostosowania dawki z przewidywanymi przejściowymi stratami CR lub R.

\*Liczbę płytek krwi należy potwierdzić co najmniej 2 razy (przynajmniej w odstępie 7 dni, przy oznaczeniu CR, R) lub w odstępie 1 dnia, gdy jest oznaczany NR lub utrata odpowiedzi. Wyjściowa liczba płytek krwi odnosi się do liczby płytek krwi w momencie rozpoczęcia danego leczenia; do oceny odpowiedzi po splenektomii liczba płytek odnosi się do liczby płytek krwi przed pierwszym leczeniem pacjenta (leczenie początkowe)

<sup>1</sup> Zgodnie wytycznymi Provan 2019 termin „oporny” był używany w odniesieniu do pacjentów, u których nie powiodło się splenektomia, ale biorąc pod uwagę malejącą częstość splenektomii w ITP, w wytycznych nie jest stosowany.

\*\* późne odpowiedzi na leczenie, których nie można przypisać badanemu leczeniu, nie powinny być definiowane jako CR lub R

## 2. Definicje odpowiedzi na leczenie przy ITP odpornej na leczenie:

a. Zdolność do utrzymania wystarczającej liczby płytek krwi, aby zapobiec klinicznie istotnym krwawieniom. Nie można podać ścisłej definicji odpowiedzi na podstawie uprzednio określonej liczby płytek krwi, ponieważ kompromis między skutecznością określonego leczenia a jego toksycznością różni się u poszczególnych pacjentów.

Pacjenci oporni na leczenie powinni spełniać 2 kryteria:

- nieudana splenektomia lub nawrót choroby po jej zakończeniu oraz
- ciężka pierwotna małopłytkowość immunologiczna albo ryzyko krwawienia, które w opinii lekarza prowadzącego wymaga leczenia.

Pacjenci bez splenektomii (dorośli i dzieci) z brakiem odpowiedzi na leczenie definiowani są jako chorzy z nowo zdiagnozowaną, uporczywą lub przewlekłą (w zależności od czasu trwania choroby) ITP niereagującą na jeden lub więcej leków (warunkiem oporności na leczenie jest wykonana splenektomia).

Głównym celem terapii w odpornej na leczenie ITP jest na ogół osiągnięcie liczby płytek krwi wystarczającej do zapobiegania klinicznie znaczącym krwawieniom przy najmniejszej toksyczności leczenia.

Źródło: Rodeghiero 2009, <https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and>

## Cel leczenia ITP zgodnie z ChPL

Należy także zauważyć, że ChPL produktów leczniczych Revolade, Nplate i Doptelet zawierają informacje dotyczące liczby płytek krwi, jaka powinna zostać osiągnięta podczas leczenia:

- ChPL Revolade: *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. (...) 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);*
- ChPL Nplate: *cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą  $\geq 50 \times 10^9 /\text{l}$ . Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9 /\text{l}$  utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). (...) 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  $50 \times 10^9 /\text{l}$ . W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę ( $200 \times 10^9 /\text{l}$ ) lub przerywa leczenie ( $400 \times 10^9 /\text{l}$ ) według oceny lekarza;*
- ChPL Doptelet: *Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9 /\text{L}$  koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. (...) Po rozpoczęciu leczenia należy oceniać liczbę płytek krwi co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi w zakresie  $\geq 50 \times 10^9 /\text{L}$  i  $\leq 150 \times 10^9 /\text{L}$ . (...) Należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do  $\geq 50 \times 10^9 /\text{L}$  po 4 tygodniach podawania maksymalnej dawki 40 mg raz na dobę. Należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Doptelet, jeśli liczba płytek krwi jest większa niż  $250 \times 10^9 /\text{L}$  po 2 tygodniach podawania dawki 20 mg raz w tygodniu.*

## 5. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.<sup>1</sup>, w ramach PL B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, finansowane są obecnie produkty lecznicze zawierające substancje czynne: awatrombopag, romiplostym i eltrombopag. Należy zauważyć, że produkty lecznicze zawierające romiplostym finansowane są także w ramach PL B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, natomiast produkty lecznicze zawierające eltrombopag finansowane są także w ramach PL B.98 oraz B.127 „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61)”. Szczegóły dotyczące cen substancji czynnych finansowanych w ramach PL B.97 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Produkty lecznicze dostępne w ramach PL B.97 (Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2023 r.<sup>1</sup>)**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Awatrombopag	Doptelet, tabl. powl., 20 mg	10 szt.	1268.0, Awatrombopag	2675,69	2809,47	2809,47	bezpłatny
Awatrombopag	Doptelet, tabl. powl., 20 mg	15 szt.	1268.0, Awatrombopag	4013,54	4214,22	4214,22	bezpłatny
Awatrombopag	Doptelet, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	1268.0, Awatrombopag	8027,07	8428,42	8428,42	bezpłatny
Romiplostimum	Nplate, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg	1 fiol. proszku	1206.0, Romiplostym	1217,14	1278,00	1278,00	bezpłatny
Romiplostimum	Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg	1 fiol. proszku + zestaw do rozpuszczenia leku	1206.0, Romiplostym	2434,28	2555,99	2555,99	bezpłatny
Eltrombopagum	Revolade, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	1172.0, Eltrombopag	3218,23	3379,14	3379,14	bezpłatny
Eltrombopagum	Revolade, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	1172.0, Eltrombopag	6436,45	6758,27	6758,27	bezpłatny

CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Według danych NFZ liczba pacjentów  $\geq 18$  r.ż. z małopłytkowością immunologiczną (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: D69.3 wynosiła w latach 2014-2022 (I półrocze) od 3 626 do 4 071 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r>



**Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ**

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	Liczba pacjentów $\geq 18$ r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: D69.3
2014	3 626
2015	3 611
2016	3 809
2017	4 071
2018	3 837
2019	3 790
2020	3 461
2021	3 789
2022*	3 010

\* pierwsze półrocze

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów  $\geq 18$  r.ż. leczonych w ramach programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” wynosiła w latach 2018-2022 (I półrocze) od 62 do 198 pacjentów. Z kolei liczba pacjentów stosujących eltrombopag wyniosła w latach 2018-2022 od 62 do 182 pacjentów (tendencja wzrostowa). Liczba pacjentów stosujących romiplostym, dostępny w ramach PL od 2020 r. wyniosła w latach 2020-2022 od 8 do 18 pacjentów (27 pacjentów w 2021 r.). Program lekowy B.97 został rozszerzony o awatrombopag w 2023 r. (dane dotyczące liczebności populacji w programie są niedostępne), zatem prawdopodobnie liczba pacjentów włączanych do leczenia w ramach programu nadal będzie wzrastała, ponadto udziały rozłożą się na trzy substancje aktualnie dostępne w PL. Należy podkreślić, że w obecnym programie leczenie eltrombopagiem lub awatrombopagiem można rozpocząć u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do jej przeprowadzenia, natomiast leczenie romiplostymem u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii.

Zgodnie z proponowanymi zmianami, leki dostępne w ramach PL B.97 będą dostępne bez ograniczeń co do przeciwwskazań lub nieskuteczności splenektomii. Zgodnie z dostępnymi danymi SWIAD za lata 2020-2021 liczba pacjentów (bez ograniczenia wiekowego) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ICD-10: D69.3), u których wykonano procedury z listy procedur G42 Zabiegi śledziony<sup>1</sup> wyniosła w latach 2020 i 2021 odpowiednio 22 i 26 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Liczba pacjentów, u których sprawozdano procedury z listy procedur G42 Zabiegi śledziony**

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	Liczba pacjentów ogółem, u których sprawozdano kod G42 Zabiegi śledziony
2014	60
2015	55
2016	42
2017	52
2018	53
2019	55
2020	22
2021	26
2022*	9

\* pierwsze półrocze

Na podstawie dostępnych danych NFZ przeanalizowano także historię leczenia pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w programie lekowym B.97. w kontekście przejścia pacjentów z jednej terapii na drugą w danym roku. Zgodnie z uzyskanymi danymi, zmiany leczenia w latach 2018-2022 dokonano łącznie u 28 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL). W 26 przypadkach u pacjentów

<sup>1</sup> ICD-9 (41.33 Otwarta biopsja śledziona, 41.41 Marsupializacja torbieli śledziona, 41.42 Wycięcie zmiany/ tkanki śledziona, 41.43 Częściowe usunięcie śledziona, 41.5 Całkowita splenektomia, 41.93 Wycięcie dodatkowej śledziona, 41.94 Przeszczep śledziona, 41.95 Zabieg naprawczy i plastyka śledziona, 41.99 Operacje śledziona – inne)

zmieniano leczenie z eltrombopagu na romiplostym, w jednym przypadku z romiplostymu na eltrombopag i w jednym przypadku stosowano leki w kolejności eltrombopag – romiplostym - eltrombopag.

Wydatki płatnika publicznego na realizację programu lekowego B.97 wyniosły w 2021 roku [redacted] [redacted] względem 2020 r. o ok. [redacted]

Należy podkreślić, że obecnie dostępne dane nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne dostępne w ramach PL B.97, z uwagi na zmiany wprowadzane w PL i brak ustabilizowania się danych.

**Tabela 9. Liczba pacjentów oraz wydatki płatnika publicznego poniesione na realizację programu lekowego B.97 w latach 2018-2022 – jednostki rozliczone**

	2018	2019	2020	2021	2022*
<b>Liczba pacjentów ≥18 r.ż.</b>					
<b>Ogółem</b>	62	115	120	150	198
<b>Leczonych eltrombopagiem</b>	62	115	116	133	182
<b>Leczonych romiplostymem</b>	-	-	8	27	18
<b>Wydatki płatnika publicznego [mln PLN]</b>					
<b>Ogółem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>w tym eltrombopag</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>w tym romiplostym</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>w tym awatrombopag**</b>	-	-	-	-	-

\* dane za pierwsze półrocze

\*\* awatrombopag finansowany w ramach PL B.97 od 1 stycznia 2023 r. (brak danych dot. refundacji)

Ponadto zgodnie z danymi NFZ 20 dorosłych pacjentów z małopłytkowością immunologiczną (ICD-10: D69.3) stosowało TPO-RA w ramach RDTL w 2022 r. (dane za 3 kwartały 2022 r.).

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

Wpływ zaproponowanych zmian na liczebność populacji oraz liczbę świadczeń został określony w oparciu o opinie ekspertów, uwzględniono również zapisy ChPL, wytyczne kliniczne oraz dane NFZ i dane z [redacted]

Podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Zmiany zapisów programu lekowego B.97 i ich potencjalny wpływ na liczebność populacji oraz liczbę realizowanych świadczeń**

Zmiana zapisów PL	Wpływ na liczebność populacji oraz/lub liczbę świadczeń	Źródło
Modyfikacja zapisu: <b>niedostateczna odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą terapię farmakologiczną, w tym brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności lub nietolerancji kortykosteroidów</b>	Brak wpływu na liczbę pacjentów	Opinie ekspertów klinicznych (szczegóły: rozdz. 4)
Usunięcie wymogów: - przy leczeniu awatrombopagiem lub eltrombopagiem: <b>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/μl lub objawami skazy krwotocznej;</b> - przy leczeniu romiplostymem – <b>nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/μl lub objawami skazy krwotocznej.</b>	1. Liczba nowych pacjentów nie powinna przekroczyć 150 osób 2. Liczba pacjentów objętych programem na pewno znacznie się zwiększy – ale zależy to od ośrodka. W obecnym programie ośrodki hematologiczne różnie interpretują przeciwwskazania do splenektomii 3. Liczba pacjentów wzrośnie o 50% (dotyczy wszystkich proponowanych zmian w PL)	Opinie ekspertów klinicznych (szczegóły: rozdz. 4)

Zmiana zapisów PL	Wpływ na liczebność populacji oraz/lub liczbę świadczeń	Źródło
Dodanie zapisu o możliwości zmiany leku w ramach PL w przypadku braku odpowiedzi na leczenie	1. Potrzeba zamiany leku może wystąpić u ok. 20% 2. Liczba pacjentów w PL może zwiększyć się o ok. 10%	Opinie ekspertów klinicznych (szczegóły: rozdz. 4) Należy zwrócić uwagę, iż proponowana zmiana umożliwia pacjentom dalsze leczenie w programie, w związku z czym liczebność populacji włączanej do programu najprawdopodobniej nie będzie się zwiększać, a jedynie umożliwi dłuższe pozostanie pacjentów w programie.
Dodano zapis: Po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego możliwe jest wydanie leku pacjentowi do samodzielnego podania, po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta, o ile nie stanowi to zagrożenia dla jego zdrowia i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzenia terapii. Lek powinien być wydany w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 3 miesięcy terapii. Opisane powyżej postępowanie powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz SMPT. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 4 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.	Brak wpływu na liczbę pacjentów	n. d.
Zmiana częstości wykonywania badania okulistycznego na co 12 miesięcy – dotyczy leczenia eltrombopagiem	Brak wpływu na liczbę pacjentów*	Opinie ekspertów

\* zmiana częstości wykonywania badania okulistycznego podczas monitorowania leczenia, nie wpłynie na wysokość kosztu pozostałych świadczeń rozliczanych w ramach PL, gdyż świadczenia wykonywane w ramach PL B.97 posiadają stałą wycenę, zmiana kosztu tych świadczeń wymagałaby ich ponownej wyceny przez NFZ

Biorąc pod uwagę obecną liczbę leczonych pacjentów w ramach PL (198 pacjentów) oraz dorosłych pacjentów leczonych w ramach RDTL (20 pacjentów), na podstawie dostępnych danych NFZ oszacowano, iż obecna liczba pacjentów leczonych agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA) wynosi 218 pacjentów.

Dr n. med. Joanna Zdziarska wskazała, że po wprowadzeniu proponowanych zmian w PL B.97 *Liczba pacjentów objętych programem na pewno znacznie się zwiększy*, nie wskazała jednak konkretnej liczby pacjentów. Według prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego (opinia przedstawiona poniżej): *Realna liczba nowych pacjentów/rok leczonych przewlekłe TPO-RA nie powinna przekraczać 150.*

populacja pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.97 po uwzględnieniu proponowanych zmian zwiększy się o 50%.

Zgodnie z powyższymi argumentami ekspertów, proponowane zmiany w programie lekowym B.97 spowodują prawdopodobny wzrost populacji pacjentów objętych programem o dodatkowo około 109<sup>1</sup>-150 pacjentów.

Przy przyjęciu powyższych założeń liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia wzrosłaby do około 348 pacjentów (średnia z 2 przedstawionych powyżej opinii eksperckich). Dodatkowo u ok. 20% pacjentów w PL wystąpiłaby potrzeba zamiany leku w ramach PL (przy braku odpowiedzi na leczenie).

Ze względu na stosunkowo krótki okres refundacji awatrombopagu (od 1 stycznia 2023 r.) oraz brak danych SWIAD za lata 2022 i 2023 r., nie jest możliwe wiarygodne określenie w jaki sposób ukształtują się udziały w rynku między poszczególnymi terapiami. Z tego względu udziały w rynku eltrombopagu, romiplostymu i awatrombopagu na potrzeby niniejszego raportu przyjęto na podstawie

). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> Przy założeniu, że obecna liczba pacjentów leczonych TPO-RA wynosi 220, patrz rozdz. 5.2.

**Tabela 11. Prognozowane udziały procentowe poszczególnych substancji czynnych w ramach PL B.97**

Substancja czynna	Prognozowane udziały w ramach PL B.97
Awatrombopag	
Eltrombopag	
Romiplostym	

Koszty za mg/mcg substancji czynnych eltrombopag i romiplostym przyjęto na podstawie danych SWIAD z 2022 r. (średnie koszty za 1 mg substancji czynnej rozliczone w 2022 r. na jednego pacjenta). Z uwagi na brak informacji dotyczących kwoty refundacji, liczby pacjentów leczonych awatrombopagiem oraz aktualnej ceny za 1 mg tej substancji czynnej, uwzględniającej ewentualne porozumienie cenowe w ramach obecnego PL B.97, średni koszt za mg awatrombopagu przyjęto na podstawie . Koszty pozostałych świadczeń wynikających z realizacji programu lekowego B.97 oszacowano na podstawie danych SWIAD za rok 2021 (pełen rok funkcjonowania PL B.97, przyjęto średni koszt przypadający na jednego pacjenta na miesiąc). W wariantcie podstawowym oszacowań przyjęto dawkowanie na podstawie badań rejestracyjnych dla uwzględnionych substancji czynnych (ChPL Nplate, ChPL Revolade, ChPL Doptelet). W wariantcie maksymalnym uwzględniono maksymalne dawkowanie leków zgodne z ChPL. Z uwagi na brak danych dotyczących średniego czasu leczenia dla substancji czynnych dostępnych w ramach PL, oszacowano miesięczne koszty leczenia dla każdej substancji (1 miesiąc=30 dni).

Szczegóły oszacowań miesięcznych kosztów leczenia przypadających na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Oszacowania miesięcznych kosztów leczenia na jednego pacjenta**

Wariant	Koszt substancji czynnej/miesiąc/1 pacjenta [PLN]		
	Awatrombopag*	Eltrombopag**	Romiplostym***
Wariant podstawowy			
Wariant maksymalny <sup>^</sup>			

\* średnia dawka 20 mg/dzień (dawka początkowa z badania 302 na podstawie ChPL Doptelet), przyjęty

\*\* dawka 50 mcg/dzień (na podstawie badań RCT RAISE i TAPER z ChPL Revolade), koszt za mg: (SWIAD, dane za 2022 r.)

\*\*\* , dawka 2,5 mcg/kg m.c./tydzień (zgodnie ze średnią dawką na podstawie badań RCT S1 i S2 z ChPL Nplate: *średnia przeciętna tygodniowa dawka u pacjentów, którzy przeszli splenektomię wynosiła 3 mcg/kg m.c., a u pacjentów z zachowaną śledzioną wynosiła 2 mcg/kg mc*), koszt za mg (SWIAD, dane za 2022 r.)

<sup>^</sup> przyjęte dawkowanie: awatrombopag: 40 mg/dzień, eltrombopag: 75 mg/dzień, romiplostym: 10 mcg/kg m.c. na tydzień, maksymalne dopuszczalne dawki na podstawie ChPL

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania miesięcznych kosztów leczenia przy uwzględnieniu aktualnej/prognozowanej liczby pacjentów, obejmujących zarówno koszty substancji czynnych, jak i pozostałe koszty PL. Po wprowadzeniu proponowanych zmian i zwiększeniu populacji o około 130 pacjentów (wzrost o ok. 60% względem obecnej liczby pacjentów w PL) miesięczne koszty programu lekowego B.97 w wariantcie podstawowym / maksymalnym oszacowań. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Oszacowania miesięcznych kosztów inkrementalnych po uwzględnieniu zmian proponowanych w opisie programu lekowego B.97**

Wariant analizy	Koszty leczenia*/miesiąc (obecna populacja, N=218) [PLN]	Koszty leczenia*/miesiąc (prognozowana populacja, N=348) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]
Wariant podstawowy			
Wariant maksymalny			

\* Uwzględniono koszty substancji czynnych i koszty pozostałych świadczeń<sup>1</sup> wynikających z realizacji programu lekowego B.97 (oszacowane na podstawie danych SWIAD za rok 2021, w obliczeniach przyjęto średni sumaryczny koszt świadczeń przypadający na jednego pacjenta na miesiąc):

### 5.3. Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami niniejszego opracowania są:

- brak modelowania dynamicznego włączania i wyłączenia pacjentów do programu lekowego;
- brak danych o rzeczywistych kosztach refundacji awatrombopagu (w obliczeniach przyjęto cenę [REDACTED]);
- nieznana liczba aktualnie leczonych pacjentów (dane SWIAD za I półrocze 2022 r.) oraz ich roczny przyrost;
- brak danych dotyczących czasu leczenia pacjentów w PL B.97 (oszacowania obejmują miesięczne koszty leczenia);
- niepewność dotycząca dawkowania (dawkowanie zależne jest od liczby płytek krwi i jest określone na bieżąco indywidualnie dla każdego pacjenta)
- założenia dotyczące udziałów poszczególnych substancji czynnych wśród pacjentów leczonych w PL B.97 ([REDACTED]).

Powyższe ograniczenia wpływają w nieznany sposób na oszacowane koszty.

---

<sup>1</sup> 5.08.07.0000001 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu

5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu

5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

5.08.08.0000107 Diagnostyka w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

## 6. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Pismem Ministra Zdrowia z dnia 5.02.2023 r., znak PLR.4504.88.2023.WM (data wpływu do AOTMiT: 6.02.2023 r.) zlecono przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących oceny zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.97. Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, wydania opinii Prezesa Agencji oraz stanowiska Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie. MZ poprosił o odniesienie się w materiałach analitycznych do oceny populacji pacjentów leczonych w ramach nowego programu lekowego, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych modyfikacji w terminie do 21.03.2023 r. Dodatkowo w związku z rozpoczęciem standaryzacji programów lekowych w zakresie oceny skuteczności poproszono o wskazanie wskaźników efektywności terapii jakie mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowych terapii w części „monitorowanie programu lekowego”.

Proponowane zmiany dotyczą:

- doprecyzowania w kryteriach kwalifikacji sformułowania niedostatecznej odpowiedzi na co najmniej jedną wcześniejszą terapię farmakologiczną, w tym brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności lub nietolerancji kortykosteroidów,
- usunięcia z kryteriów kwalifikacji istnienia przeciwwskazań do wykonania splenektomii albo nieskuteczności splenektomii w przypadku kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub awatrombopagiem,
- usunięcia z kryteriów kwalifikacji warunku nieskuteczności splenektomii w przypadku kwalifikacji do leczenia romiplostymem,
- dodanie możliwości zmiany leku w ramach programu lekowego w przypadku braku odpowiedzi na leczenie,
- dodanie możliwości wydania pacjentowi do samodzielnego podania na okres maksymalnie 3 miesięcy romiplostymu, po wyrażeniu zgody przez lekarza,
- przy dawkowaniu awatromboagu – dodanie zapisu informującego o dawkowaniu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- przy monitorowaniu leczenia – zmiany częstości wykonywania badania okulistycznego z 1 raz na 3 miesiące na 1 raz na 12 miesięcy (dotyczy leczenia eltrombopagiem).

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, odpowiednie ChPL i opinie ekspertów klinicznych. Zmiany liczebności populacji zostały ocenione w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, dane NFZ oraz dane [REDACTED]). Propozycje wskaźników oceny efektywności terapii jakie mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowych terapii w części „monitorowanie programu lekowego” zostały przedstawione przez ekspertów klinicznych.

### Wytyczne kliniczne

W leczeniu II linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) wytyczne wskazują wśród dostępnych opcji na agonistów receptora trombopoetyny TPO-RA (ASH 2019, BHS 2021, wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r., DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018), splenektomię (ASH 2019, BHS 2021) i rytuksymab (ASH 2019, BHS 2021, wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r.). W zaleceniach BHS 2021 zaznaczono, że splenektomia jest wskazana tylko u pacjentów z dużą skłonnością do krwawień.

Konsensus ekspertów z Europy z 2023 r. wskazuje TPO-RA jako preferowane leczenie drugiego rzutu u pacjentów z przewlekłą ITP, którzy są oporni na poprzednie leczenie takie jak kortykosteroidy lub immunoglobuliny. DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI z 2018 r. u pacjentów bez lub z minimalnym krwawieniem (WHO 0-I) zaleca leczenie II linii po niepowodzeniu wcześniejszej terapii linii I.

Należy też zauważyć, że wytyczne ASH 2019, BHS 2021, oraz DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI z 2018 r. zalecają opóźnienie splenektomii o co najmniej 1 rok od diagnozy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ze względu na możliwość samoistnej remisji choroby w ciągu pierwszego roku (międzynarodowy panel ekspertów z 2019 r. zaleca odczekać od 12 do 24 miesięcy po diagnozie). ASH 2019

i konsensus ekspertów europejskich z 2023 r. zwracają także uwagę na potrzebę indywidualnego wyboru drugiej linii leczenia z uwzględnieniem preferencji pacjenta.

Zgodnie z zaleceniami ekspertów z Europy Środkowej z 2023 r, BHS 2021 i wytycznymi międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r. zaleca się rozważenie zmiany TPO-RA, jeśli pacjent z przewlekłą ITP nie odpowiada na leczenie. Wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r. wskazują, że zmiana leczenia na inny TPO-RA oraz leczenie sekwencyjne wpływa pozytywnie na uzyskaną odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo terapii.

Jedynie w rekomendacjach BHS 2021 odniesiono się do możliwości samodzielnego podawania romiplostymu, wytyczne wskazały, że może być to rozważone.

W odnalezionych dokumentach nie odniesiono się do częstości wykonywania badania okulistycznego podczas leczenia eltrombopadem, w zaleceniach międzynarodowego panelu ekspertów z 2019 r. wskazano, że ostatnie badania nie wykazały znaczącego wzrostu częstości występowania zaćmy przy leczeniu eltrombopagiem. BHS 2021 zaleca wykonanie badania okulistycznego u pacjentów z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka (podeszły wiek, stosowanie sterydów, palenie tytoniu) leczonych eltrombopagiem lub romiplostymem. DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI z 2018 r. zalecają kontrolę okulistyczną u leczonych eltrombopagiem.

### **Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów  $\geq 18$  r.ż. leczonych w ramach programu lekowego B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” wynosiła w 2022 roku 198 pacjentów (dane za I półrocze). Program lekowy B.97 został rozszerzony o awatrombopag w 2023 r., zatem prawdopodobnie liczba pacjentów włączanych do leczenia nadal będzie wzrastała, ponadto rozłoży się na trzy substancje dostępne w PL. Wydatki płatnika publicznego na realizację programu lekowego B.97 wyniosły w 2021 roku [REDAKTOWANE] względem 2020 r. [REDAKTOWANE].

Biorąc pod uwagę aktualną liczbę leczonych pacjentów w ramach PL (198 pacjentów) oraz pacjentów leczonych w ramach RDTL (20 pacjentów) oszacowano, iż obecna liczba pacjentów leczonych agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA) wynosi 218 pacjentów.

Pani dr n. med. Joanna Zdziarska wskazała, że po wprowadzeniu proponowanych zmian w PL B.97 *Liczba pacjentów objętych programem na pewno znacznie się zwiększy*, nie wskazała jednak konkretnej liczby pacjentów. Według prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego *Realna liczba nowych pacjentów/rok leczonych przewlekłe TPO-RA nie powinna przekraczać 150*. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] populacja pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.97 po uwzględnieniu proponowanych zmian zwiększy się o 50%. Zgodnie z powyższymi argumentami ekspertów, proponowane zmiany w programie lekowym B.97 spowodują prawdopodobny wzrost populacji pacjentów objętych programem o dodatkowo około 109 – 150 pacjentów. Wówczas liczba pacjentów kwalifikujących się obecnie do leczenia wzrosłaby (na podstawie otrzymanych opinii eksperckich) do średnio około 348 pacjentów (średnia liczba pacjentów na podstawie 2 opinii eksperckich).

Po wprowadzeniu proponowanych zmian w PL B.97 i zwiększeniu populacji o około 130 pacjentów (wzrost o ok. 60% względem obecnej liczby pacjentów w PL) miesięczne koszty programu lekowego B.97 [REDAKTOWANE] w wariantcie podstawowym / maksymalnym oszacowań.

Głównymi ograniczeniami niniejszego opracowania są:

- brak modelowania dynamicznego włączania i wyłączania pacjentów do programu lekowego;
- brak danych o rzeczywistych kosztach refundacji awatrombopagu (w obliczeniach przyjęto cenę [REDAKTOWANE]);
- nieznaną liczbę aktualnie leczonych pacjentów (dane SWIAD dostępne za I półrocze 2022 r.) oraz ich roczny przyrost;
- brak danych dotyczących czasu leczenia pacjentów w PL B.97 (oszacowania obejmują miesięczne koszty leczenia);
- niepewność dotycząca dawkowania (dawkowanie zależne jest od liczby płytek krwi i jest określane na bieżąco indywidualnie dla każdego pacjenta)
- założenia dotyczące udziałów poszczególnych substancji czynnych wśród pacjentów leczonych w PL B.97 ([REDAKTOWANE]).

Powyższe ograniczenia wpływają w nieznanym sposobie na oszacowane koszty.

### **Opinie ekspertów**

Dr n. med. Joanna Zdziarska podkreśliła, że: „*planowane zmiany w programie są bardzo potrzebne i długo oczekiwane – dzięki nim standard leczenia ITP przestanie drastycznie odbiegać od obowiązujących wytycznych, a pacjenci nie będą poddawani terapiom obciążonym toksycznością, ryzykiem odległych powikłań i zbyt mało skutecznym (splenektomia, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, leki immunosupresyjne)*. Ekspert przekazała także uwagi dotyczące treści programu. Według prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego proponowana zmiana umożliwi dostęp do najbardziej skutecznej terapii dla pacjentów z ITP po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami. Skuteczność TPO-RA była udowodniona w dużych badaniach z randomizacją. Wykazano również większą skuteczność TPO-RA od innych leków stosowanych wcześniej jako terapia standardowa ITP. TPO-RA są lekami dobrze tolerowanymi o małej toksyczności, a terapia nimi poprawia jakość życia zależną od zdrowia u pacjentów z ITP.


### **Wskaźniki efektywności terapii**

Według prof. dr. hab. med. Krzysztofa Chojnowskiego najlepszymi wskaźnikami efektywności są: *liczba płytek i krwawienia. Proponuję wykorzystanie terminologii zaproponowanej przez Międzynarodową Grupę Roboczą (Blood, 2009, 113, 2386-2393). R (odpowiedź płytkowa): liczba płytek  $\geq 30$  G/l z co najmniej podwojeniem wyjściowej liczby płytek i brak krwawień, CR (całkowita odpowiedź płytkowa): liczba płytek  $\geq 100$  G/l i brak krwawień, NR (brak odpowiedzi płytkowej) liczba płytek  $< 30$  G/l lub niższa od dwukrotności wyjściowej liczby płytek lub obecność krwawień.* Dr n. med. Joanna Zdziarska wskazała, iż skuteczność leczenia monitoruje się *tylko i wyłącznie oceniając liczbę płytek krwi w morfologii.*

Zgodnie z ChPL produktów leczniczych Doptelet, Nplate i Revolade celem leczenia jest uzyskanie i utrzymanie liczby płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9$  /L.



## 7. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
ASH 2019	Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely; American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3 (23): 3829–3866. <a href="https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for">https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for</a>
BHS 2021	Janssens A, Selleslag D, Depaus J, Beguin Y, Lambert C. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. Acta Clin Belg. 2022 Apr;77(2):470-483. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635747/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635747/</a>
DGHO/ÖGHO/SGH/ GPOH/DGTI 2018	Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, Pabinger I, Rummel M. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1-30. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/</a>
Konsensus ekspertów 2023	Europa Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, Červinek L, Ionita I, Lissitchkov T, Melikyan A, Podolak-Dawidziak M. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus. Ann Hematol. 2023 Apr;102(4):715-727. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36826482/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36826482/</a>
Provan 2019	Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter; Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3 (22): 3780–3817. doi: <a href="https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812">https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812</a>
Pozostałe publikacje	
	
ChPL Doptelet	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doptelet (awatrombopag) <a href="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</a>
ChPL Nplate	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate (romiplostym) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf</a>
ChPL Revolade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade (eltrombopag) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf</a>
Rodeghiero 2009	Francesco Rodeghiero, Roberto Stasi, Terry Gernsheimer, Marc Michel, Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Douglas B. Cines, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Bertrand Godeau, Klaus Lechner, Maria Gabriella Mazzucconi, Robert McMillan, Miguel A. Sanz, Paul Imbach, Victor Blanchette, Thomas Kühne, Marco Ruggeri, James N. George; Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113 (11): 2386–2393. <a href="https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and">https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and</a>

## 8. Załączniki

### 8.1. Załącznik 1

**Tabela 14. Projekt programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3) przekazany ze zleceniem MZ z dnia 6.02.2023 r.**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się leczenie chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną agonistami receptora dla trombopoetyny:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) eltrombopagiem,</li> <li>2) romiplostymem,</li> <li>3) awatrombopagiem.</li> </ol> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);</li> <li>3) niedostateczna odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą terapię farmakologiczną, w tym brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzenie steroidozależności lub nietolerancji kortykosteroidów.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie eltrombopagu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zalecana dawka początkowa: 50 mg raz na dobę;</li> <li>2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta – sposób modyfikacji dawkowania oraz przerwanie leczenia zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ol> <p><b>2. Dawkowanie romiplostymu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dawka początkowa: 1 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> mc. raz w tygodniu podskórnie, z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia;</li> <li>2) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego - zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</li> </ol> <p>Po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego możliwe jest wydanie leku pacjentowi do samodzielnego podania, po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta, o ile nie stanowi to zagrożenia dla jego zdrowia i</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) parametry czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) AIAT, AspAT, bilirubina całkowita – dotyczy kwalifikacji do leczenia <b>eltrombopagiem</b>,</li> <li>b) AST, AIAT, bilirubina całkowita, czas protrombinowy, stężenie abumin we krwi – dotyczy kwalifikacji do leczenia <b>romiplostymem</b> lub <b>awatrombopagiem</b>;</li> </ol> </li> <li>3) biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja (wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego) – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, chorych z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami;</li> <li>4) badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do <b>eltrombopagu</b>;</li> <li>5) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (<math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> przez co najmniej 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem;</li> </ul> </li> <li>b) w przypadku leczenia <b>eltrombopagiem</b> - wykonywane co 2 tygodnie:</li> </ol> </li> </ol>

<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) zaburzenia czynności wątroby:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 5</math> – dotyczy leczenia eltrombopagiem,</li> <li>b) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 7</math> – dotyczy leczenia romiplostymem;</li> </ol> </li> <li>3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) będzie narastać, a bo</li> <li>b) będzie utrzymywać się <math>\geq 4</math> tygodni, a bo</li> <li>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, a bo</li> <li>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby, - <u>dotyczy wyłącznie chorych leczonych <b>eltrombopagiem</b></u>;</li> </ol> </li> <li>4) ciąża oraz karmienie piersią;</li> <li>5) brak odpowiedzi na leczenie:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary), a bo</li> <li>b) romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia, a bo</li> <li>c) awatrombopagiem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do <math>\geq 50 \times 10^9/\text{L}</math>;</li> </ol> </li> </ol>	<p>pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzenia terapii. Lek powinien być wydany w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 3 miesięcy terapii. Opisane powyżej postępowanie powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz SMPT. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 4 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p> <p><b>3. Dawkowanie awatrombopagu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zalecana dawka początkowa: 20 mg raz na dobę;</li> <li>2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta - zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>3) sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ol>	<p>– parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita);</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wykonywane co 1 miesiąc:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>– w przypadku leczenia <b>eltrombopagiem</b>: parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita),</li> <li>– w przypadku leczenia <b>romiplostymem</b> lub <b>awatrombopagiem</b> parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita) – wykonywane po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem;</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>3) w przypadku pojawienia się innych niż małopłytkowość, istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi – trepanobiopsja szpiku kostnego wraz z oceną włóknienia ret kulinowego;</li> <li>4) badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wykonywane raz w tygodniu przez 4 tygodnie:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem;</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>5) badanie okulistyczne co 12 miesięcy – dotyczy leczenia <b>eltrombopagiem</b>.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
--	--	--

<p>6) trwała remisja choroby niewymagająca jakiegokolwiek leczenia.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danego leku, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zmianie leku w ramach programu lekowego</p>		
--	--	--

## 8.2. Załącznik 2

**Tabela 15. Program lekowy B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3) (na podst. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia agonistami receptora trombopoetyny (eltrombopagiem, romiplostymem lub awatrombopagiem)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP);</li> <li>3) niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny);</li> <li>4) w przypadku kwalifikacji do leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) eltrombopagiem lub awatrombopagiem – przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie a bo nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/<math>\mu</math>l lub objawami skazy krwotocznej;</li> <li>b) romiplostymem – nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/<math>\mu</math>l lub objawami skazy krwotocznej.</li> </ol> </li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość</p>	<p><b>1. Dawkowanie eltrombopagu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę;</li> <li>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.</li> </ol> <p><b>2. Dawkowanie romiplostymu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne;</li> <li>2) początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 <math>\mu</math>g/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia;</li> <li>3) następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego -</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem lub awatrombopagiem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) parametry czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) AIAT, AspAT, bilirubina całkowita – dotyczy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem,</li> <li>b) AST, AIAT, bilirubina całkowita, czas protrombinowy, stężenie albumin we krwi – dotyczy kwalifikacji do leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem;</li> </ol> </li> <li>3) biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja (wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu lekowego) – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, chorych z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami;</li> <li>4) badanie okulistyczne – dotyczy kwalifikacji do eltrombopagu;</li> <li>5) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol>

<p>immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w punkcie 3.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) zaburzenia czynności wątroby:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 5</math> – dotyczy leczenia eltrombopagiem,</li> <li>b) wynik w skali Child-Pugh <math>\geq 7</math> – dotyczy leczenia romiplostymem;</li> </ol> </li> <li>3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) będzie narastać,</li> <li>a bo</li> <li>b) będzie utrzymywać się <math>\geq 4</math> tygodni,</li> <li>a bo</li> <li>c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,</li> <li>a bo</li> <li>d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby,</li> </ol> <p>- dotyczy wyłącznie chorych leczonych eltrombopagiem;</p> </li> <li>4) ciąża oraz karmienie piersią;</li> <li>5) brak odpowiedzi na leczenie:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary),</li> <li>a bo</li> <li>b) romiplostymem pomimo stosowania maksymalnej dawki (10 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> mc.) przez 4 kolejne tygodnie leczenia,</li> <li>a bo</li> </ol> </li> </ol>	<p>zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>3. Dawkowanie awatrombopagu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zalecana dawka początkowa awatrombopagu wynosi 20 mg raz na dobę;</li> <li>2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta;</li> <li>3) sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ol>	<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (<math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> przez co najmniej 4 tygodnie):       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wykonywane co 1 tydzień:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem;</li> </ul> </li> <li>b) w przypadku leczenia eltrombopagiem - wykonywane co 2 tygodnie:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita);</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>2) badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wykonywane co 1 miesiąc:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>– w przypadku leczenia eltrombopagiem: parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita),</li> <li>– w przypadku leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita) – wykonywane po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romiplostymem lub awatrombopagiem;</li> </ul> </li> <li>3) w przypadku pojawienia się innych niż małopłytkowość, istotnych nieprawidłowości w morfologii krwi – trepanobiopsja szpiku kostnego wraz z oceną włóknienia retikulinowego;</li> <li>4) badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wykonywane raz w tygodniu przez 4 tygodnie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– morfologia krwi z rozmazem;</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>5) badanie okulistyczne co 3 miesiące – dotyczy leczenia eltrombopagiem.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p>
--	---	---

<p>c) awatrombopagiem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>;</p> <p>6) trwała remisja choroby niewymagająca jakiegokolwiek leczenia.</p> <p>W przypadku pojawienia się u pacjenta działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danego leku, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o jego zmianie.</p>		<ol style="list-style-type: none"><li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li><li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;</li><li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li></ol>
--	--	---