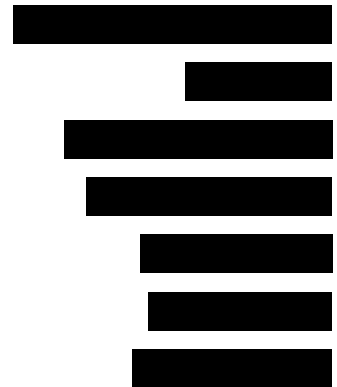


# ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

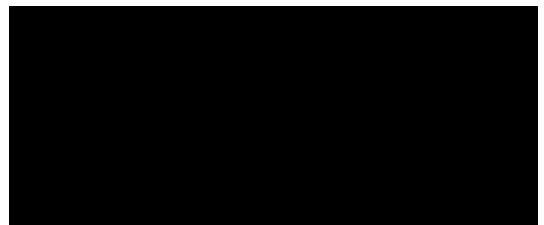
## ZASTOSOWANIE ELTROMBOPAGU W LECZENIU OPORNÝCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ (ITP)

Wersja 1.00



---

 marzec 2012



[REDACTED]

**Projekt zakończono:** czerwiec 2010

**Pierwsza aktualizacja projektu:** sierpień 2011,

**Druga aktualizacja projektu:** marzec 2012

Kierownik projektu: [REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy [REDACTED] analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola metodyki: [REDACTED]

Kontrola językowa: [REDACTED]

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

Analizę decyzyjną przeprowadzono na zlecenie i sfinansowano ze środków firmy:

**GSK Services Sp. z o.o.**

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa,

którą reprezentowała:

[REDACTED]

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>1. CEL ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY.....</b>	<b>9</b>
2.1. Populacja .....	9
2.2. Definicja i klasyfikacja .....	9
2.3. Rozpoznanie .....	9
2.4. Epidemiologia .....	10
2.5. Etiologia i patogenez.....	10
2.6. Rokowanie i przebieg choroby.....	11
<b>3. LECZENIE PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH.....</b>	<b>12</b>
3.1. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego.....	12
3.2. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego [21] .....	16
3.3. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów .....	20
3.4. Podsumowanie .....	24
<b>4. INTERWENCJA .....</b>	<b>26</b>
<b>5. POTENCJALNE KOMPARATORY.....</b>	<b>28</b>
5.1. Romiplostym (Nplate) .....	28
5.2. Rytuksymab [31] .....	29
5.3. Glikokortykosteroidy (Prednizon, Metyloprednizolon, Deksametazon) .....	30
5.4. Immunoglobulina ludzka [36] .....	32
5.5. Splenektomia [37] .....	32
5.6. Alkaloidy Vinca.....	33
5.6.1. Winkrystyna (Oncovin) [25].....	33
5.6.2. Winblastyna (Velban) [25] .....	34
5.7. Danazol [40].....	34
5.8. Cyklosporyna [41] .....	35
5.9. Cyklofosfamid [42] .....	36
5.10. Azatiopryna [43] .....	36
5.11. Mykofenolan mofetylu [34].....	36
5.12. Podsumowanie dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu ITP .....	37
<b>6. DOSTĘPNOŚĆ ORAZ REKOMENDACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU.....</b>	<b>39</b>

<b>7. ROZPOWSZECHNIENIE SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ .....</b>	<b>43</b>
7.1. Wyniki badania ankietowego dotyczącego schematów postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Polsce .....	43
7.2. Opinia eksperta klinicznego dotycząca praktyki klinicznej w Polsce .....	44
7.3. Strategia leczenia ITP – praktyka kliniczna w Europie .....	44
<b>8. KOSZTY TERAPII pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.....</b>	<b>46</b>
<b>9. WSTĘPNA OCENA KLINICZNA.....</b>	<b>49</b>
9.1. Cel i metodyka .....	49
9.2. Odnalezione badania kliniczne .....	49
9.3. Wyniki wstępnej oceny klinicznej eltrombopagu.....	50
9.4. Wyniki wstępnej oceny klinicznej romiplostymu .....	53
9.5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla rytuksymabu.....	57
9.6. Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla pozostałych leków .....	58
9.6.1. Ilościowa ocena badań klinicznych.....	58
9.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa .....	60
9.7. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej .....	61
9.8. Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej.....	61
<b>10.DEFINICJA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>62</b>
10.1. Populacja docelowa .....	62
10.2. Interwencja.....	63
10.3. Komparatory .....	64
10.4. Punkty końcowe.....	65
10.5. Metodyka badań .....	66
10.6. Podsumowanie .....	66
<b>11.PROPONOWANY ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....</b>	<b>67</b>
11.1. Analiza kliniczna .....	67
11.2. Analiza ekonomiczna .....	67
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	68
<b>12.SPIS TABEL .....</b>	<b>69</b>
<b>13.PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>70</b>
<b>14.ANEKS.....</b>	<b>76</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>ARI</b>	Bezwzględny wzrost ryzyka ( <i>Absolute Risk Increase</i> )
<b>ATH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>American Society of Hematology</i> )
<b>bd.</b>	Brak danych
<b>BIL</b>	Baza informacji o lekach Ministerstwa Zdrowia
<b>BTH</b>	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>British Society for Hematology</i> )
<b>CCT</b>	Badania kliniczne z grupą kontrolną ( <i>Clinical Controlled Trial</i> )
<b>CT</b>	Badania kliniczne bez grupy kontrolnej ( <i>Clinical Trial</i> )
<b>CI95%</b>	95% przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>DB</b>	Badania podwójnie zaślepienie ( <i>Double-blind Study</i> )
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
<b>DR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration of response</i> )
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>Evidence Mased Medicine</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )

<b>FSH</b>	Hormon folikulotropowy ( <i>Follicle-stimulating Hormone</i> )
<b>GPs</b>	Liczba glikoprotein powierzchniowych obecnych na płytkach krwi
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GnRH</b>	Gonadoliberyna ( <i>Gonadoliberin</i> )
<b>HBs antygen</b>	Białko strukturalne wirusa zapalenia wątroby ( <i>HBs Antigen</i> )
<b>HDL</b>	Lipoproteiny wysokiej gęstości ( <i>High Density Lipoproteins</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>IgA</b>	Immunoglobulina typu A ( <i>Immunoglobulin type A</i> )
<b>IgG</b>	Immunoglobulina typu G ( <i>Immunoglobulin type G</i> )
<b>IgM</b>	Immunoglobulina typu M ( <i>Immunoglobulin type M</i> )
<b>ITP</b>	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna ( <i>Primary Immune Thrombocytopenia</i> )
<b>ITT</b>	Zgodność z zaplanowanym leczeniem ( <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylnie ( <i>Intravenous</i> )
<b>IVIG</b>	Dożylnie immunoglobuliny ( <i>Intravenous Immune Globulin</i> )
<b>LDL</b>	Lipoproteiny o niskiej gęstości ( <i>Low Density Lipoproteins</i> )
<b>LH</b>	Hormon luteinizujący ( <i>Luteinizing Hormone</i> )

<b>ns</b>	Wynik/różnica nieistotne statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>p</b>	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju ( <i>p value</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleotydowy ( <i>Ribonucleic Acid</i> )
<b>SHBG</b>	Białko wiążące hormony płciowe ( <i>Sex Hormone Binding Globulin</i> )
<b>SOC</b>	Terapia standardowa ( <i>Standard of care</i> )
<b>TPO-R</b>	Receptor dla trombopoetyny ( <i>Thrombopoietin Receptor</i> )
<b>TTR</b>	Czas do wystąpienia odpowiedzi ( <i>Time To Response</i> )

## 1. CEL ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie aktualnych opcji terapeutycznych stosowanych w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) oraz zdefiniowanie roli i miejsca eltrombopagu w tej jednostce chorobowej.

Kolejnym celem jest określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych dotyczących stosowania eltrombopagu w leczeniu ITP, które będą stanowić część wniosku o finansowanie tego leku ze środków publicznych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. prezentacja dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych z uwzględnieniem sposobu ich finansowania,
3. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
4. wstępne oszacowanie dostępności do publikacji dotyczących poszczególnych opcji terapeutycznych,
5. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać eltrombopag w analizach oceny technologii medycznych,
6. proponowany cel i zakres oraz metodyka analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie eltrombopagu ze środków publicznych.



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Populacja

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi populację docelową do stosowania eltrombopagu stanowią dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), u których splenektomia nie przyniosła efektu terapeutycznego lub którzy mają przeciwwskazania do wykonania tego zabiegu. [1]

### 2.2. Definicja i klasyfikacja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna plamica małopłytkowa, immunologiczna plamica małopłytkowa, choroba Werlhofa) jest chorobą autoimmunologiczną, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi. [2] Przeciwciała rozpoznają antygeny błonowe oraz płytkowe glikoproteiny (IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV) i łączą się z nimi, wywołując w konsekwencji niszczenie płytek krwi i zmniejszenie ich liczby (trombocytopenia). [3] Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie: wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, krwawienia o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet). [9]

W zależności od czasu trwania choroby wyróżnia się następujące fazy ITP:

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

### 2.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie ITP opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu obniżenia liczby płytek krwi do wartości poniżej 100 tys./mm<sup>3</sup> (przy wartości prawidłowej 150–450 tys./mm<sup>3</sup>) [2, 4, 5] i wykluczeniu takich jej przyczyn jak: białaczka, mielodysplazja, zanik szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna lub działania niepożądane będące następstwem innych schorzeń. Należy podkreślić, że pojedynczy wynik badania laboratoryjnego bądź objawy kliniczne nie mogą być podstawą do rozpoznania ITP.

Rozpoznanie ITP powinno być potwierdzone przez wywiad, badanie fizykalne oraz laboratoryjne i diagnostykę specjalistyczną. Jeśli istnieją podejrzenia o występowanie innych przyczyn małopłytkowości, wykonuje się także biopsję aspiracyjną szpiku.

## 2.4. Epidemiologia

ITP jest jedną z rzadziej występujących chorób autoimmunologicznych, a dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania tej choroby są rzadkie. Brak jednorodnych danych na temat epidemiologii ITP w populacji ogólnej. Roczna zachorowalność na ITP w populacji dorosłych oscyluje w szerokich granicach, w zależności od badania.

Pierwsze retrospektywne badanie przeprowadzone zostało w Danii w latach 1979–1999. Obejmowało ono 370 tys. osób w wieku powyżej 15 lat. Roczna zachorowalność na ITP w tej populacji wynosiła 2,64/100 tys., wzrastała z wiekiem (powyżej 60 r.ż. przekraczała 4,5/100 tys.) i była nieznacznie wyższa u kobiet, przy czym w populacji powyżej 60 r.ż. różnice zależne od płci zanikały. [6]

Drugie, prospektywne badanie epidemiologiczne objęło 3 mln dorosłych mieszkańców północnej Anglii, gdzie roczną zachorowalność na ITP określono na 1,6/100 tys. osób. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci, z wyjątkiem grupy osób w wieku 45–59 lat, cechującej się większą zachorowalnością u kobiet. [7] Średnia wieku chorych w momencie rozpoznania w obu badaniach wynosiła 56 lat.

Częstość występowania ITP w USA u dzieci i osób dorosłych łącznie oceniono w 2002 r. na podstawie danych ubezpieczeniowych w stanie Maryland na 9,5/100 tys. Zauważono wzrost chorobowości zależny od wieku – w populacji w wieku poniżej 34. roku życia utrzymywała się na poziomie <10/100 tys., pomiędzy 35. a 54. rokiem życia na poziomie 11/100 tys., natomiast w populacji w wieku 55–64 lat chorowało 16 osób na 100 tys.; we wszystkich grupach wiekowych przewagę stanowiły kobiety. W całej grupie, obejmującej 454 chorych, stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosił 1,9:1, hospitalizowano 20% chorych, a splenektomię wykonano u 8 pacjentów w wieku 18–62 lat. [8]

Dane na temat epidemiologii i sposobów leczenia ITP w Polsce są ograniczone. Pochodzą z badania ankietowego PLATE, którego celem była m.in. ocena częstości występowania i stopnia zaawansowania przewlekłej ITP w Polsce. Badanie przeprowadzono w 42 ośrodkach, do których w okresie od października 2007 r. do września 2008 r. zgłosiło się 1331 pacjentów. Na tej podstawie oszacowano, że roczny wskaźnik zapadalności na ITP w Polsce wynosi 3,5/100 tys., a zatem jest zbliżony do wyników uzyskanych w populacji duńskiej oraz 2-krotnie wyższy niż w badaniu przeprowadzonym w Anglii. [9]

## 2.5. Etiologia i patogeneza

Przyczyną wystąpienia ITP jest niszczenie płytek krwi, będące następstwem reakcji immunologicznej. Przeciwciała inicjujące reakcję niszczenia płytek krwi należą najczęściej do klasy IgG, zdecydowanie rzadziej do klasy IgA i IgM. [2] Wykazano, że klasa przeciwciał może mieć wpływ na przebieg kliniczny choroby. U chorych z przeciwciałami klasy IgM objawy są zazwyczaj cięższe, a reakcja na leczenie gorsza. [10] U pacjentów ze stwierdzoną małopłytkowością immunoglobuliny są najczęściej związane

z błoną komórkową płytek krwi, choć u 58% pacjentów można je oznaczyć również w surowicy krwi. [11]

W początkowej fazie trwania choroby miejscem syntezy przeciwciał jest śledziona, a po kilku tygodniach również szpik. [12] Jak dotąd nie ustalono czynników mogących stymulować powstawanie przeciwciał. Wśród rozważanych przyczyn wymienia się molekularną mimikrę, będącą następstwem infekcji wirusowych (HIV, HCV, VZV, HP) [13] oraz zakażenia *Helicobacter pylori*. [2, 13] Przeciwciała powstające po infekcjach wirusowych reagują krzyżowo z glikoproteinami GPIIb/IIIa. [2, 10, 13] Alternatywnym procesem prowadzącym do niszczenia płytek krwi może być aktywacja układu dopełniacza (składowa C3). [10]

Trombocyty opłaszczone przeciwciałami indukują proces fagocytozy receptorowej, odbywający się przy udziale makrofagów w śledzionie. Przebieg kliniczny choroby uzależniony jest od takich czynników jak: stężenie przeciwciał, stopień aktywacji receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin obecnych na komórkach makrofagów, nasilenie procesu trombocytopoezy. [2]

## 2.6. Rokowanie i przebieg choroby

Naturalny przebieg choroby u pacjentów dorosłych jest zmienny, nieprzewidywalny i zwykle poważniejszy niż u dzieci. [12] Znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje – spontaniczna poprawa występuje u mniej niż 5% chorych nieleczonych. [7, 14] Badania wskazują jednak, że choć główną przyczyną powikłań ITP są krwawienia, to śmiertelność z tego powodu nie przekracza 1%, oraz że choroba w większości przypadków nie ma gwałtownego przebiegu i zazwyczaj nie zagraża życiu chorych. [15] U pacjentów dorosłych ITP ma charakter przewlekły, z okresami remisji oraz zaostrzeń. Nasilenie objawów jest zmienne i waha się od łagodnych – przyjmujących postać niewielkich rozmiarów zasinień skórnych i krwawień z dziąseł, do zagrażających życiu krwotoków do centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego. [13]

Powyższa charakterystyka nie dotyczy jednakże pacjentów z ITP oporną na leczenie, tj. tych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania terapii I (GKS, immunoglobuliny) i II linii (splenektomii). [16] Pacjenci ci mają znacząco zwiększone ryzyko zgonu, zwykle na skutek ciężkich krwawień, lecz także na skutek powikłań związanych z leczeniem (sepsa). [15, 17] Wykazano, że u nowo zdiagnozowanych pacjentów ryzyko zgonu jest 1,5 raza wyższe niż w populacji ogólnej ( $CI_{95\%}$  [1,1; 2,2]), natomiast w przypadku chorych, którzy 2 lata po postawieniu diagnozy w dalszym ciągu mają bardzo niską liczbę płytek ( $<30$  tys./ $mm^3$ ), ryzyko to wzrasta do 4,2 ( $CI_{95\%}$  [1,7-10,0]). [17]

Przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie zależą od wielu czynników, m. in. od aktywności receptora dla fragmentu Fc immunoglobulin w obrębie makrofagów, stężenia przeciwciał przeciwplatek oraz od rodzaju tych przeciwciał. Określenie rodzaju przeciwciał ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko GP Ib/IX, które należą najczęściej do klasy IgM, mają cięższe objawy skazy i znacznie gorzej reagują na leczenie niż pacjenci, u których przeważają immunoglobuliny IgG. [18]

### 3. LECZENIE PIERWOTNEJ MAŁOPLÝTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ NA PODSTAWIE WYTYCZNYCH

Odnaleziono 3 opracowania dotyczące wytycznych leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej:

1. wytyczne opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów [19],
2. wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego [20],
3. wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego [21].

Pierwotnie brytyjskie i amerykańskie wytyczne były przygotowywane wspólnie przez Brytyjskie i Amerykańskie Towarzystwa Hematologiczne, niemniej ostatecznie każda z instytucji opublikowała swoje zalecenia oddzielnie. Oba opracowania zostały przygotowane zgodnie z zaleceniami EBM.

Poniżej szczegółowo przedstawiono charakterystykę wytycznych polskich, brytyjskich i amerykańskich dotyczących leczenia ITP. Pozostałe dostępne wytyczne i zalecenia odwołują się do jednego z tych dokumentów [22–24] lub też stanowią połączenie danych z literatury z doświadczeniem poszczególnych autorów. [25]

#### 3.1. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego

Dotychczas opublikowano tylko pojedyncze badania RCT dotyczące leczenia ITP u dorosłych. Terapia w każdym przypadku powinna być dostosowywana indywidualnie.

Zasadniczo leczenia nie wymagają pacjenci bezobjawowi oraz chorzy z liczbą płytek  $> 30 \times 10^9/L$ . Wyjątek stanowią sytuacje przed planowanymi zabiegami związanymi z ryzykiem utraty krwi (np. zabieg dentystryczny, zabieg chirurgiczny, poród). [20]

##### **Pierwotna małopłytkowość immunacyjna – I linia terapii**

W pierwszej linii terapii stosuje się przede wszystkim kortykosteroidy oraz dożylnie immunoglobuliny.

##### *Doustne glikokortykosteroidy*

Około 2/3 pacjentów odpowiada na kortykosteroidy, ale trwałą remisję choroby uzyskuje tylko 1/3 leczonych. Nawrót małopłytkowości jest częsty w przypadku redukcji dawki. Długoterminowa remisja po odstawieniu kortykosteroidów uzyskiwana jest zaledwie u 10–20% pacjentów. [5, 20]

### *Dożylne immunoglobuliny*

Dożylne immunoglobuliny powinny być stosowane w razie konieczności szybkiego podniesienia liczby płytek z powodu wystąpienia objawów klinicznych lub przed planowanym zabiegiem. IVIG skutecznie zwiększają liczbę płytek krwi u 75% pacjentów, ale uzyskiwany efekt utrzymuje się tylko przez 3–4 tygodnie. Brak danych o odległych korzyściach (np. długotrwałych remisjach) po zastosowaniu IVIG. [5, 20]

### *Immunoglobuliny anty-D*

Mogą być stosowane u pacjentów Rh dodatnich, niepoddanych splenektomii. Ich podawania powinno się unikać w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną niedokrwistością autohemolityczną. Immunoglobuliny anty-D mogą stanowić skuteczną alternatywę dla immunoglobulin dożylnych, można je podawać krócej, a uzyskana odpowiedź utrzymuje się dłużej (zazwyczaj jest to okres 3–4 tygodni). [5]

### *Splenektomia*

Brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub konieczność stosowania zbyt wysokich dawek tych leków stanowi wskazanie do wykonania splenektomii. Około 2/3 pacjentów po splenektomii uzyskuje normalizację płytek krwi, z tego u większości efekt utrzymuje się przez dłuższy czas. Zabieg związany jest z ryzykiem powikłań okołozabiegowych, wczesne komplikacje występują nawet u 26% pacjentów, natomiast późne u 5% chorych. [20]

## **Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – II linia terapii**

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna definiowana jest jako brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub konieczność stosowania wysokich dawek.

Przed zastosowaniem terapii II linii należy ponownie rozważyć zastosowanie leków typowych dla I linii, czyli GKS, IVIG oraz splenektomii. W przypadku nieskuteczności splenektomii trzeba wziąć pod uwagę obecność dodatkowej tkanki śledzionowej.

W dalszej kolejności można zastosować następujące opcje terapeutyczne: wysokie dawki dożylnych glikokortykosteroidów, wysokie dawki IVIG, dożylne immunoglobuliny anty-D, alkaloidy Vinca, terapie immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A), złożone schematy chemioterapii, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym lub eltrombopag) oraz danazol. Wytyczne podkreślają, że znaczna liczba potencjalnych opcji odzwierciedla ich stosunkowo niską skuteczność. Terapia powinna być dostosowywana indywidualnie dla danego pacjenta. [5, 20].

### Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – III linia terapii

Większość pacjentów uzyskuje oczekiwaną odpowiedź po zastosowaniu terapii I i II linii. U niewielkiego odsetka pacjentów konieczne jest stosowanie leków kwalifikowanych do trzeciej linii.

W III linii terapii dopuszcza się stosowanie rytuksymabu, agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym lub eltrombopag) oraz Campath-1H. Mykofenolan mofetylu może być korzystny u części pacjentów z ciężką przewlekłą ITP, ale konieczne są dalsze badania potwierdzające jego skuteczność i bezpieczeństwo. [5, 20]

Interferon alfa, białko A, plazmafereza, a także lizosomalna doksorubicyna nie powinny być stosowane ze względu na zbyt wysokie ryzyko działań niepożądanych w stosunku do korzyści. [20]

U części pacjentów pożądany efekt terapeutyczny można osiągnąć po transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką, pierwotną małopłytkowością immunologiczną z krwawieniami nieustępującymi po zastosowaniu innych opcji terapeutycznych. [5]

### Leczenie w stanach wymagających nagłej interwencji

Pilne leczenie konieczne jest u pacjentów z liczbą płytek  $<30 \times 10^9/L$ , u których występuje aktywne krwawienie z układu pokarmowego, dróg moczowo-płciowych, do centralnego układu nerwowego lub innych istotnych życiowo narządów.

W celu szybkiego zwiększenia ich liczby stosuje się przetoczenie płytek krwi. W stanach, gdzie konieczność podniesienia liczby płytek jest mniej pilna – można zastosować glikokortykosteroidy, IVIG, cyklofosfamid, alkaloidy Vinca, środki hamujące fibrylizę. [5, 20]

Tabela 1.  
Podsumowanie wytycznych leczenia dorosłych z ITP wg Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego [20]

Rodzaj terapii	Zalecenie / Grupa docelowa
<b>I linia terapii</b>	
<b>Brak leczenia</b> (strategia „ <i>obserwuj i czekaj</i> ” z ang. <i>watch and wait</i> )	liczba płytek $> 30 \times 10^9/L$ , brak objawów klinicznych
<b>Doustne glikokortykosteroidy</b>	I linia terapii
<b>Dożylnie immunoglobuliny</b>	I linia terapii (w przypadku konieczności doraźnego podniesienia płytek krwi)
<b>Immunoglobuliny anty-D</b>	pacjenci Rh dodatni, nie poddani splenektomii
<b>Splenektomia</b>	w przypadku nieskuteczności doustnych GKS (rzadko stosowana)
<b>II linia terapii</b>	

Rodzaj terapii	Zalecenie / Grupa docelowa
Wysokie dawki dożylnych GKS	W przypadku nieskuteczności terapii I linii i konieczności podniesienia liczby płytek krwi.  Brak jednoznacznych wskazań do zastosowania konkretnej opcji spośród wymienionych. Terapia powinna być dostosowana indywidualnie.
Wysokie dawki IVIG	
Dożylne immunoglobuliny anti-D	
Alkaloidy vinca	
Danazol	
Immunosupresja (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A)	
Chemioterapia (schematy złożone)	
<b>terapia III linii</b>	
Rytuksymab	w przypadku nieskuteczności terapii II linii i konieczności podniesienia liczby płytek krwi
Campath 1H	
Agonista receptora trombopoetyny (romiplostym lub eltrombopag)	
Transplantacja komórek hemopoetycznych	
Mykofenolan mofetylu	
<b>Stany nagłe</b>	
Koncentrat płytek krwi	w przypadku konieczności szybkiego zwiększenia liczby płytek
Dożylne glikokortykosteroidy, IVIG, cyklofosfamid, alkaloidy Vinca, środki hamujące fibrynolizę	w przypadku mniej pilnej potrzeby zwiększenia liczby płytek krwi

### 3.2. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego [21]

Decyzja o rozpoczęciu leczenia podejmowana jest indywidualnie, w zależności od wielu czynników, takich jak: występowanie krwawień, predyspozycje pacjenta do występowania krwawień, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia oraz oczekiwania pacjenta. Nie znaleziono dowodów pozwalających na ustalenie liczby płytek krwi, poniżej której pacjent powinien być leczony. Wytyczne sugerują jako graniczną liczbę płytek krwi  $<30 \times 10^9$ , ze względu na opinie większości lekarzy. [21]

#### Terapie pierwszej linii (leczenie pacjentów nowo zdiagnozowanych)

##### *Glikokortykosteroidy*

Glikokortykosteroidy powinny być stosowane jako standardowa terapia I linii. Pomimo dużej skuteczności wywołują liczne działania niepożądane, mogące komplikować leczenie. Wytyczne sugerują stosowanie dłuższych terapii kortykosteroidami zamiast krótszych cykli leczenia kortykosteroidami i IVIG. [21]

##### *Dożylne immunoglobuliny*

Wytyczne sugerują leczenie IVIG lub immunoglobulinami anti-D jako terapię pierwszej linii u pacjentów, u których leczenie GKS jest przeciwwskazane. Odpowiedź na leczenie IVIG jest porównywalna do GKS, jednakże zwiększenie liczby płytek następuje zdecydowanie szybciej (2–4 dni), a większość pacjentów odpowiada na terapię już w trakcie 24 godzin od infuzji. Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów może zredukować wystąpienie działań niepożądanych związanych z infuzją. [5] Wytyczne sugerują więc stosowanie terapii łączącej IVIG i GKS, kiedy potrzebne jest szybkie zwiększenie ilości płytek krwi u pacjenta. Wytyczne sugerują również, aby wstępna, jednorazowa dawka IVIG wynosiła 1g/kg. W razie potrzeby może ona zostać powtarzana. [21]

##### *Immunoglobuliny anti-D*

Wytyczne sugerują leczenie IVIG lub immunoglobulinami anti-D jako terapię pierwszej linii u pacjentów, u których leczenie GKS jest przeciwwskazane. [21] Mogą być podawane wyłącznie pacjentom Rh(D) dodatnim, z zachowaną śledzioną. [5]

#### Leczenie ratunkowe

Stosowane u pacjentów wymagających szybkiego podniesienia liczby płytek krwi w związku z zabiegiem chirurgicznym, wysokim ryzykiem krwawień bądź zagrażającymi życiu krwawieniami. Wytyczne wskazują na zasadność stosowania IVIG także w połączeniu z kortykosteroidami w celu szybkiego zwiększenia liczby płytek krwi. Skuteczność pozostałych terapii może być oceniona tylko na podstawie opisu przypadków. Opisano skuteczność takich terapii, jak transfuzja płytek krwi co 30 min do 8 godzin czy transfuzje płytek krwi połączone z ciągłą infuzją IVIG. Jako skuteczna, jednak



o wysokim poziomie ryzyka, opisana została terapia uwzględniająca rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa). Nie udowodniono skuteczności terapii uwzględniających antyfibrynolityki, a zabieg splenektomii uznano za terapię bardzo wysokiego ryzyka ze względu m.in. na brak immunizacji oraz ryzyko dodatkowego krwawienia związanego z zabiegiem. [21]

### **Terapie drugiej linii**

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi w leczeniu II linii zaleca się wykonanie zabiegu splenektomii, a u pacjentów po nieskuteczności lub z przeciwwskazaniami do splenektomii jako podstawową opcję terapeutyczną rekomenduje się inhibitory TPO (grade 1B).

Dopuszcza się stosowanie inhibitorów TPO po nieskuteczności terapii I linii u pacjentów nie poddanych splenektomii, a także rytuksymabu u pacjentów, u których co najmniej jeden rodzaj terapii (GKS, splenektomia, IVIG) okazał się nieskuteczny (grade 2C).

Poprzednio (we wcześniejszych wytycznych) proponowane terapie drugiej linii obejmowały również azatioprynę, cyklosporynę A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolan mofetylu) [5]. Nowe wytyczne nie podają formalnych rekomendacji dotyczących leczenia azatiopryną, cyklosporyną A, cyklofosfamidem, danazolem, dapsonem, mykofenolanem mofetylu oraz winkrystyną ze względu na brak wystarczająco mocnych dowodów, które pozwoliłyby na ustalenie rekomendowanego wskazania lub czasu podawania. [21]

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę poszczególnych terapii.

#### *Splenektomia*

Skuteczna u 80% pacjentów z ITP. U około 70% chorych odpowiedź na leczenie utrzymuje się ponad 5 lat, bez konieczności stosowania dodatkowych terapii. Odsetek nawrotów wynosi ok. 20%. Działania niepożądane związane ze splenektomią to przede wszystkim: krwawienia, potrzeba transfuzji, przepuklina, porażenie nerwów, zaparcia i zakrzepica. Ryzyko wystąpienia powikłań jest wyższe u chorych po 65 r.ż. [5] Jest rekomendowana dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię GSK. Wytyczne wskazują na podobną skuteczność splenektomii otwartej oraz laparoskopowej i rekomendują niewłączanie leczenia u bezobjawowych pacjentów po splenektomii, których liczba płytek krwi przekracza  $30 \times 10^9$ . [21]

#### *Agoniści receptora dla trombopoetyny (TPO-R): eltrombopag i romiplostym*

Leki o udowodnionej skuteczności (dostępne wyniki badań RCT kontrolowanych placebo), zalecane w terapii II linii. Ich stosowanie prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie przez około 80% chorych. Ze względu na to, że po ich odstawieniu u większości leczonych dochodzi do obniżenia liczby płytek krwi, stosowanie tych preparatów powinno mieć charakter przewlekły. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny. [5] Wyjaśnienia wymaga ewentualny związek przyjmowania TPO-R ze wzrostem poziomu retikuliny [5] oraz powiązanie leczenia eltrombopagiem z epizodami zakrzepicy żyły wrotnej. [21] Ważne jest również monitorowanie hepatotoksyczności podczas

przyjmowania eltrombopagu. Wytyczne rekomendują stosowanie agonistów TPO-R u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia, u których następuje nawrót choroby po splenektomii lub u których jest ona przeciwwskazana i nie uzyskano odpowiedzi na poprzednie linie leczenia. Wytyczne sugerują, że antagoniści TPO-R mogą być włączani także u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia niepoddanych splenektomii, u których jedna z linii leczenia (np. GSK lub IVIG) okazała się nieskuteczna. [21]

#### *Rytuksymab*

Lek nie posiada rejestracji w ITP, jednakże jest często stosowany w tym wskazaniu (off-label). Około 60% pacjentów z ITP uzyskuje odpowiedź na leczenie (u 40% obserwuje się odpowiedź całkowitą). Występuje ona zwykle po 1–8 tygodniach od podania pierwszej dawki. Średni czas trwania odpowiedzi wynosi powyżej 3–5 lat. Przeciwwskazaniem do stosowania RTX jest aktywne zapalenie wątroby typu B. Toksyczność terapii jest niewielka. Działania niepożądane związane ze stosowaniem rytuksymabu mają charakter łagodny do umiarkowanego. Najczęściej obserwuje się wystąpienie reakcji związanych z infuzją. Spośród ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano wystąpienie przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u chorych na chłoniaki złośliwe. [5] Wytyczne wskazują, że rytuksymab może być stosowany u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia, u których jedna z linii leczenia (np. GSK, IVIG lub splenektomia) okazała się nieskuteczna. [21]

#### *Azatiopryna*

Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą szacuje się na ok. 50%, jednakże czas do uzyskania odpowiedzi jest długi (ok. 3–6 mies.). Odpowiedź utrzymuje się średnio 1,5 roku. Po uzyskaniu odpowiedzi, dalsze leczenie może być prowadzone z użyciem niższych dawek leku. [5]

#### *Cyklosporyna A*

Cyklosporyna A jest lekiem o wysokiej skuteczności zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z prednizonem. Leczenie jest zazwyczaj dobrze tolerowane, a odpowiedź następuje po ok. 3–4 tyg. i utrzymuje się średnio przez ponad 2 lata. Cyklosporyny A nie zaleca się pacjentom z niewydolnością nerek oraz osobom w podeszłym wieku. [5]

#### *Cyklofosfamid*

Leczenie cyklofosfamidem prowadzi do uzyskania odpowiedzi u 24–85% pacjentów w czasie od 1 do 16 tyg. Toksyczność terapii ocenia się na łagodną do umiarkowanej. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest neutropenia oraz zakrzepica żył głębokich. [5]

#### *Mykofenolan mofetylu*

Odpowiedź na leczenie uzyskuje ok. 75% pacjentów, natomiast całkowitą odpowiedź obserwowano u ok. 45% leczonych. Zwiększenie liczby płytek krwi następuje zwykle po 4–6 tyg. stosowania. [5]

### Danazol

Zwiększenia liczby płytek krwi można oczekiwać u ok. 60–70% leczonych. Średni czas do wystąpienia odpowiedzi wynosi 3–6 mies. Wyższy odsetek odpowiedzi obserwowano u kobiet w podeszłym wieku oraz u pacjentów po zabiegu splenektomii. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi po zastosowaniu danazolu, są: zwiększenie masy ciała, nadciśnienie i nudności.

### Dapson

Odpowiedź na leczenie obserwowano u 50% pacjentów. Czas do wystąpienia odpowiedzi wynosi ok. 3 tyg. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane i pozwala na odroczenie zabiegu splenektomii na ok. 32 mies. u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię I linii (GKS). [5]

### Alkaloidy vinca

Obserwuje się znaczne rozbieżności w odsetku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (10–75% w zależności od badania). Czas do uzyskania odpowiedzi waha się w granicach 5–7 dni. [5]

Tabela 2.  
Podsumowanie wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego [5]

Rodzaj terapii	Zalecenie / Grupa docelowa
<b>Leczenie I linii</b>	
<b>Kortykosteroidy</b>	I linia terapii, zalecane długotrwałe terapie
<b>Immunoglobuliny anty–D</b>	I linia terapii jeśli kortykosteroidy są przeciwwskazane, pacjenci Rh dodatni, niepoddani splenektomii
<b>Dożylnie immunoglobuliny</b>	I linia terapii jeśli kortykosteroidy są przeciwwskazane, jednorazowa dawka 1 g/kg, w połączeniu z kortykosteroidami w celu szybkiego podniesienia liczby płytek krwi
<b>Leczenie ratunkowe</b>	
<b>Dożylnie immunoglobuliny</b>	IVIG w połączeniu z kortykosteroidami w celu szybkiego podniesienia liczby płytek krwi
<b>Leczenie II linii</b>	
<b>Azatiopryna</b>	Brak rekomendacji ze względu na brak mocnych dowodów
<b>Cyklosporyna A</b>	
<b>Cyklofosfamid</b>	
<b>Mykofenolan mofetilu</b>	
<b>Danazol</b>	
<b>Dapson</b>	

Rodzaj terapii	Zalecenie / Grupa docelowa
<b>Alkaloidy vinca</b>	
<b>Rytuksymab</b>	Pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia, u których jedna z linii leczenia (np. GSK, IVIG lub splenektomia) okazała się nieskuteczna
<b>Agonista receptora trombopoetyny (romiplostym lub eltrombopag)</b>	Pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia, u których następuje nawrót choroby po splenektomii lub u których jest ona przeciwwskazana i nie uzyskano odpowiedzi na terapię jednej linii, a także pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia krwawienia niepoddani splenektomii, u których jedna z linii leczenia (np. GSK lub IVIG) okazała się nieskuteczna
<b>Splenektomia</b>	Pacjenci po niepowodzeniu stosowania kortykosteroidów
<b>Leczenie chorych opornych na leki I i II wyboru (III linia terapii)</b>	
<b>Agonista receptora trombopoetyny (romiplostym lub eltrombopag)</b>	W przypadku nieskuteczności terapii II linii i konieczności podniesienia liczby płytek krwi
<b>Chemioterapia (schematy złożone)</b>	Leczenie eksperymentalne – powinno być rozważane jedynie w przypadku opornej ITP o ciężkim przebiegu
<b>Campath 1H</b>	
<b>Transplantacja komórek hemopoetycznych</b>	

### 3.3. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów

Leczenia wymagają pacjenci, u których liczba płytek krwi spadła poniżej  $30 \times 10^9/L$  i/lub u których wystąpiły objawy skazy krwotocznej. Chorzy z liczbą płytek  $>50 \times 10^9/L$  zwykle nie wymagają leczenia, z wyjątkiem wystąpienia stanów zwiększających ryzyko krwawień. [19]

#### Leczenie pierwszego wyboru bez wskazań nagłych

##### *Kortykosteroidy*

Lekami pierwszego rzutu u chorych bez wskazań nagłych powinny być kortykosteroidy. Inne terapie zalecane w tej linii leczenia powinny być rozpatrywane jedynie w sytuacji, gdy stosowanie kortykosteroidów jest przeciwwskazane, nieskuteczne bądź źle tolerowane [19].

##### *Dożylna immunoglobulina anti-D*

Jako terapia I linii mogą być stosowane wyłącznie u Rh(D) dodatnich pacjentów z zachowaną sledzioną. U chorych, którzy odpowiedzą na pierwsze podanie leku, iniekcje można powtarzać co 3–4 tygodnie, w celu utrzymania bezpiecznego poziomu płytek ( $>30 \times 10^9/L$ ). Odpowiedź na leczenie

może się pojawić już w pierwszej dobie stosowania. Odsetek początkowych odpowiedzi na leczenie waha się w granicach 60–80%. [19]

#### *Dożylne immunoglobuliny*

Odsetek odpowiedzi na leczenie immunoglobulinami podawanymi dożylnie jest porównywalny do kortykosteroidów, jednakże w przypadku IVIg zwiększenie liczby płytek krwi następuje szybciej (zwykle po 2–4 dniach). Odpowiedź na leczenie może się pojawić już w pierwszej dobie stosowania IVIg. Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów może zmniejszać nasilenie działań niepożądanych związanych z wlewem IVIG. [19]

### **Leczenie drugiego wyboru**

Do drugiej linii leczenia kwalifikują się pacjenci, u których zastosowanie leków I rzutu nie doprowadziło do trwałego podniesienia liczby płytek krwi. [19] Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych oraz różnice w definicjach odpowiedzi na leczenie, porównywanie leków stosowanych w II linii terapii ITP jest utrudnione. Poniżej opisano interwencje, których skuteczność w leczeniu ITP jest najlepiej udokumentowana. [19]

#### *Azatiopryna*

Prowadzi do uzyskania odpowiedzi całkowitej u niemal 50% pacjentów. Odpowiedź występuje średnio po 4 miesiącach i utrzymuje się średnio 2 lata. Leczenie jest dobrze tolerowane. Dane te pochodzą jednak z pojedynczych badań, przeprowadzonych na niewielkich grupach pacjentów. Ocena skuteczności terapii powinna być dokonywana najwcześniej po upływie 4 miesięcy – ze względu na opóźniony efekt działania leku. [19]

#### *Cyklosporyna A*

Dane na temat jej wysokiej skuteczności w leczeniu ITP (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu) pochodzą z badań obejmujących niewielkie grupy chorych. Efekt terapeutyczny (zwiększenie liczby płytek) następuje zwykle po 3–4 tygodniach leczenia. Cyklosporyny A nie powinny stosować osoby z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane. [19]

#### *Cyklofosfamid*

Podanie cyklofosfamidu pacjentom opornym na leczenie kortykosteroidami i/lub splenektomię prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 25–85% z nich, nie można jednak wykluczyć, że wyższy procent odpowiedzi może mieć związek z przyjmowaniem jednocześnie innych form leczenia ITP. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z terapią cyklofosfamidem jest neutropenia. [19]

### *Mykofenolan mofetilu*

Selektywny inhibitor proliferacji limfocytów T i B. Zwykle dobrze tolerowany. Odpowiedź na leczenie można uzyskać u 40–80% pacjentów. Zwiększenie liczby płytek krwi następuje zwykle po 4–6 tygodniach leczenia. Po jego odstawieniu dochodzi zwykle do nawrotu ITP. [19]

### *Danazol*

Mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. Zwiększenia liczby płytek krwi można oczekiwać u ponad 60% leczonych. Efekt terapeutyczny obserwowano po ok. 2 tygodniach leczenia. Stosowanie danazolu związane jest często z występowaniem działań niepożądanych (zwiększenie masy ciała, nadciśnienie, nudności i inne). [19]

### *Dapson*

Mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. U ok. 40% chorych można uzyskać długotrwałą remisję. Odpowiedź na leczenie pojawia się po ok. 3 tygodniach stosowania. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane. Lek nie jest dostępny w Polsce. [19]

### *Rytuksymab*

W ITP stosowany dożylnie przez 4 tygodnie, w dawkach powtarzanych co 1 tydzień. Około 60% pacjentów z ITP uzyskuje odpowiedź na leczenie, które występuje zwykle po 1–8 tygodniach od podania pierwszej dawki. Leku nie należy stosować u chorych z aktywnym zapaleniem wątroby typu B. Leczenie rytuksymabem związane jest z występowaniem działań niepożądanych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zaobserwowano jednak ponad 50 przypadków postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii u chorych na chłoniaki złośliwe leczonych rytuksymabem, stąd konieczność ścisłego monitorowania chorych leczonych tym lekiem. Preparat nie posiada rejestracji w ITP. [19]

### *Alkaloidy vinca*

Ilość danych naukowych dotyczących skuteczności stosowania alkaloidów vinca w ITP jest bardzo ograniczona. Wynika z nich, że zwiększenie płytek krwi następuje po ok. 7–10 dniach od rozpoczęcia terapii. W zależności od badania obserwowano znaczne rozbieżności w odsetku odpowiedzi na leczenie (10–75%), co ma związek z małymi liczebnościami tych prób klinicznych. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się zwykle od 3 do 8 tygodni. [19]

### *Romiplostym*

Lek podawany podskórnie. Zwiększa liczbę płytek krwi w sposób zależny od dawki. Prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u ponad 75% chorych. W połowie przypadków liczba płytek krwi utrzymuje się w zakresie 50–200  $10^9/L$  przez okres do 5 lat. Jest lekiem dobrze tolerowanym. Jego

skuteczność i bezpieczeństwo zostały ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo. [19]

### *Eltrombopag*

Lek przyjmowany doustnie. Prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u ponad 80% chorych. Po odstawieniu leku liczba płytek krwi wracała do wartości wyjściowej po około 2 tygodniach, stąd konieczność przewlekłego stosowania. Lek jest dobrze tolerowany. Liczba i stopień ciężkości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem eltrombopagu są zbliżone do placebo. Skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu zostały ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo. [19]

### **Leczenie chorych z ITP opornych na leki I i II wyboru**

U około 20% pacjentów z ITP leczonych lekami I i II wyboru liczba płytek krwi wciąż pozostaje na patologicznie niskim poziomie. Jedyną grupą leków o udowodnionej skuteczności w terapii ITP odpornej na leczenie są agoniści receptora trombopoetyny (romiplostym i eltrombopag). Wykazano, że przewlekłe stosowanie tych preparatów związane jest z ograniczeniem liczby krwawień przy akceptowalnej liczbie umiarkowanych działań niepożądanych.

### **Inne metody leczenia odpornej ITP**

Są to metody ekperymentalne o nieudowodnionej naukowo skuteczności leczenia ITP. Zalicza się do nich: skojarzoną chemioterapię (cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna, azatiopryna lub etopozyd), Campath-1H i przeszczepienie hematopoetycznych komórek pnia. Metody te powinny być rozważane jedynie w przypadku odpornej ITP o ciężkim przebiegu. [19]

**Tabela 3.**  
Podsumowanie wytycznych leczenia dorosłych z ITP wg Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów [19]

Rodzaj terapii	Zalecenie / Grupa docelowa
<b>Leczenie pierwszego wyboru (bez wskazań nagłych)</b>	
<b>Kortykosteroidy</b>	I linia terapii
<b>Immunoglobuliny anti-D</b>	Pacjenci Rh dodatni, niepoddani splenektomii, po niepowodzeniu stosowania kortykosteroidów
<b>Dożylnie immunoglobuliny</b>	Po niepowodzeniu stosowania kortykosteroidów
<b>Leczenie drugiego wyboru</b>	
<b>Azatiopryna</b>	W przypadku nieskuteczności terapii I linii i konieczności podniesienia liczby płytek krwi Brak jednoznacznych wskazań do zastosowania konkretnej opcji spośród wymienionych. Terapia powinna być dostosowana indywidualnie
<b>Cyklosporyna A</b>	
<b>Cyklofosfamid</b>	

Rodzaj terapii	Zalecenie / Grupa docelowa
Mykofenolan mofetilu	
Danazol	
Dapson	
Rytuksymab	
Alkaloidy vinca	
Agonista receptora trombopoetyny (romiplostym lub eltrombopag)	
<b>Leczenie chorych opornych na leki I i II wyboru (III linia terapii)</b>	
Agonista receptora trombopoetyny (romiplostym lub eltrombopag)	W przypadku nieskuteczności terapii II linii i konieczności podniesienia liczby płytek krwi
<b>Inne metody leczenia</b>	
Chemioterapia (schematy złożone)	Leczenie eksperymentalne – powinno być rozważane jedynie w przypadku opornej ITP o ciężkim przebiegu
Campath 1H	
Transplantacja komórek hemopoetycznych	

### 3.4. Podsumowanie

Największą zgodność zaobserwowano pomiędzy polskimi i amerykańskimi wytycznymi, natomiast wytyczne brytyjskie ze względu na datę publikacji nie przedstawiają w pełni aktualnych i dostępnych dowodów naukowych, stąd też brak w nich rekomendacji dotyczących stosowania TPO-R.

W populacji dorosłych leczeniem pierwszej linii są GKS, dla których alternatywą w przypadku konieczności szybkiego podniesienia płytek są IVIG. Splenektomia znajduje zastosowanie w przypadku nieskuteczności GKS u pacjentów posiadających dodatkowe wskazania (np. ITP utrzymująca się przez >12 miesięcy od rozpoznania z objawami krwawienia oraz liczbą płytek  $<10 \times 10^9/L$ ). W przypadku nieskuteczności powyższych opcji terapeutycznych można podjąć próbę zastosowania terapii kolejnych linii:

- II linia: romiplostym, eltrombopag, rytuksymab (pacjenci z wysokim ryzykiem krwawień), wysokie dawki dożylnych GKS, wysokie dawki IVIG, dożylna immunoglobulina anti-D, alkaloidy vinca, terapie immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A),
- III linia: jako leki o udowodnionej skuteczności, zalecane w terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie I i II rzutu, zarówno polskie, jak i amerykańskie wytyczne wymieniają eltrombopag i romiplostym.



Inne dostępne metody mają charakter eksperymentalny i powinny być stosowane wyłącznie w ciężkich, opornych postaciach ITP. Do tej grupy należą: wielolekowa chemioterapia, campath-1H i przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych.

## 4. INTERWENCJA

### Eltrombopag

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: B02BX05

**Rejestracja:** Na terenie Stanów Zjednoczonych Eltrombopag został zarejestrowany przez FDA 20 listopada 2008 roku.

Firma GlaxoSmithKline w grudniu 2008 roku złożyła wniosek o rejestrację leku na terenie Unii Europejskiej. [26] Dnia 17 grudnia Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię, zalecając przyznanie firmie GlaxoSmithKline pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej dla preparatu Revolade, do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP. [27] Dnia 11 marca 2010 eltrombopag otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [28]

**Mechanizm działania:** Eltrombopag jest drobnocząsteczkowym, doustnym agonistą receptora dla trombopoetyny (TPO-R). Eltrombopag reaguje z transbłonową domeną ludzkiej TPO-R i inicjuje kaskadę sygnałów podobnych, ale nie identycznych do tych powodowanych przez endogenną trombopoetynę. Skutkiem jest proliferacja i przeróżnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

**Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Revolade wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. [29]

**Dawkowanie:** podawany doustnie, tabletki 25 mg lub tabletki 50 mg 1 raz dziennie, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg/dzień. Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 4 tygodniach stosowania maksymalnej dawki leku liczba płytek krwi nie wzrośnie  $\geq 50 \times 10^9/L$  lub gdy liczba płytek wzrośnie powyżej  $400 \times 10^9/L$ , a także w przypadku znaczących zaburzeń funkcji wątroby. [26]

**Działania niepożądane:** Do najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu eltrombopagu należą: uszkodzenie wątroby, wzrost produkcji retikuliny oraz zwłóknienie szpiku kostnego, nasilenie małopłytkowości po odstawieniu leku, prowadzące do zagrażających życiu krwawień, zakrzepica żylna i zatorowość płucna oraz rozwój i progresja nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego oraz zespołu mielodysplastycznego.

Wzrost produkcji retikuliny należy tłumaczyć zwiększoną aktywnością komórek megakariotycznych. Odkładanie się retikuliny może prowadzić do zwłóknienia szpiku i zaburzeń jego funkcjonowania. Z kolei trombocytoza obserwowana po zastosowaniu eltrombopagu stanowi czynnik ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych. Stymulatory receptora dla trombopoetyny, do których należy eltrombopag, są czynnikami wzrostu komórek prekursorowych układu krwiotwórczego, przez co mogą stymulować rozwój i progresję nowotworów lub zespołu mielodysplastycznego. [26]

U pacjentów leczonych eltrombopagiem obserwowano następujące rodzaje zdarzeń niepożądanych: nudności, wymioty, krwotoki miesiączkowe, bóle mięśni, parestezja, zaćma, niestrawność, krwawe wylewy podskórne lub dotkankowe (siniaki), małopłytkowość, wzrost poziomu ALT (aminotransferaza alaninowa), wzrost poziomu AST (aminotransferaza asparaginianowa), wylewy spojówkowe, odkładanie retikuliny w szpiku kostnym i zwłóknienie szpiku kostnego, nawrót małopłytkowości i krwawienia po odstawieniu leku, powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe, nowotwory układu hematopoetycznego.

## 5. POTENCJALNE KOMPARATORY

W niniejszym rozdziale przedstawiono interwencje zalecane przez wytyczne do stosowania w ostrej i przewlekłej ITP, zarówno posiadające zarejestrowane wskazanie w leczeniu ITP, jak również te, które są stosowane pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu.

### 5.1. Romiplostym (Nplate)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX04

**Rejestracja:** W Stanach Zjednoczonych romiplostym zarejestrowany został przez FDA w dniu 22 sierpnia 2008 roku (NDA 125268), natomiast na terenie Unii Europejskiej dnia 4 lutego 2009 roku przez EMEA (EU/1/08/497/00, 1 EU/1/08/497/003). [30]

**Mechanizm działania:** Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (*peptibody*) zbudowanym z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG, do której przyłączono dwa fragmenty łańcucha peptydowego trombopoetyny, zawierające fragment wiążący się do receptora (*receptor binding domain*; RBD). Lek wytwarzany jest technikami inżynierii genetycznej w komórkach *E. coli*. Białko to, łącząc się z receptorem dla trombopoetyny, aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi w szpiku kostnym. [30]

**Wskazania do stosowania:** Romiplostym wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami i immunoglobulinami). Romiplostym można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. [30]

**Dawkowanie:** Lek podawany 1 raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Dawka początkowa wynosi 1 µg/kg m.c. z uwzględnieniem faktycznej masy ciała. Dawka powinna być modyfikowana w zależności od liczby płytek krwi – zwiększana co tydzień o 1 µg/kg m.c. do czasu uzyskania liczby płytek  $\geq 50 \times 10^9/L$  oraz zmniejszana, gdy liczba płytek przekroczy  $200 \times 10^9/L$ . Dawka maksymalna wynosi 10 µg/kg m.c. Ocenę poziomu płytek przeprowadza się 1 raz w tygodniu do czasu uzyskania liczby płytek  $\geq 50 \times 10^9/L$ , a następnie 1 raz w miesiącu.

Należy przerwać podawanie leku, jeśli liczba płytek przekroczy  $400 \times 10^9/L$  lub gdy podawanie leku w najwyższej dopuszczalnej dawce przez 4 tygodnie nie spowoduje wzrostu liczby płytek do wartości oczekiwanej (zabezpieczającej przed krwawieniami).

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

**Działania niepożądane:** Romiplostym poprzez pobudzenie megakariocytów prowadzi do zwiększania stężenia retikuliny w szpiku kostnym. Ponadto do zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem zaliczono trombocytozę, małopłytkowość po przerwaniu leczenia, a także wytwarzanie przeciwciał przeciwko romiplostymowi. W przypadku stosowania tego leku należy mieć na uwadze, że nadmierny wzrost liczby płytek może prowadzić do wystąpienia zakrzepicy lub zatorowości płucnej. Stymulatory receptora dla trombopoetyny, do których należy romiplostym, są czynnikami wzrostu komórek prekursorowych układu krwiotwórczego, przez co mogą stymulować progresję nowotworów lub zespołu mielodysplastycznego. [30]

Ponadto w trakcie leczenia odnotowywano zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość, bezsenność, bóle i zawroty głowy, parestezje, migreny, nagłe zaczerwienienie/uderzenia gorąca, zator tętnicy płucnej, nudności, biegunka, niestrawność, ból brzucha, zaparcia, świąd, wysypka, bóle stawów, mięśni i kończyn, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kości, zmęczenie, siniak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. [30]

## 5.2. Rytuksymab [31]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01XC02

**Mechanizm działania:** Chimerowe ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, uzyskiwane z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej. Wiąże się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20, występującym na powierzchni prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytów B i nieobecny na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20.

**Wskazania:** Zarejestrowany do leczenia chłoniaków nieziarnicznych, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Nie posiada rejestracji w ITP.

**Dawkowanie:** Wlew rytuksymabu powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. [32] Przed każdym wlewem dożylnym pacjentom należy podać lek przeciwhistaminowy zapobiegający wystąpieniu reakcji alergicznych, oraz lek przeciwbólowy. Pacjenci mogą wymagać podania kortykosteroidu w celu zmniejszenia stanu zapalnego (szczególnie u pacjentów z PBL, u których występują wysokie stężenia limfocytów we krwi, oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów).

*Chłoniaki nieziarniczne typu grudkowego*

375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w postaci infuzji dożylnej raz na tydzień, przez 4 tygodnie.

### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg. Podawana jest w formie infuzji dożylniej, a następnie po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję w identycznej dawce.

**Przeciwwskazania:** Rytuksymabu nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na rytuksymab, białka mysie lub którykolwiek składnik preparatu. Preparatu nie wolno stosować u pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem. Zakazano stosowania RTX u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jeżeli występuje u nich ciężka niewydolność serca lub poważna choroba serca.

**Działania niepożądane:** W przypadku leczenia chłoniaka nieziarniczego lub PBL najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu rytuksymab (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: zakażenia bakteryjne, infekcje wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, reakcje na wlew (głównie gorączka, dreszcze i uczucie zimna), obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, astenia (osłabienie), ból głowy i obniżony poziom IgG.

W przypadku leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów najczęstsze działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: zakażenia, reakcje na wlew, nadciśnienie, wysypka, gorączka, świąd, podrażnienie gardła i hipotonia.

Działania niepożądane związane z wlewem i.v. (występują u ok. 50% chorych) jako zespół uwalniania cytokin (zwykle do 2 h po rozpoczęciu wlewu) z gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, zaczerwienieniem, obrzękiem naczynioruchowym, pokrzywką i dusznością.

### **5.3. Glikokortykosteroidy (Prednizon, Metyloprednizolon, Deksametazon)**

W leczeniu ITP stosuje się następujące GKS: Prednizon, Metyloprednizolon, Deksametazon.

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: H02AB

(02 Deksametazon, 07 Prednizon, 15 Metyloprednizolon)

**Mechanizm działania:** Wykazują działanie przeciwzapalne oraz immunosupresyjne. Wpływają antyanabolicznie na przemianę białkową i węglowodanową, hamują odczyny łącznotkankowe. Powodują lipolizę, głównie w obrębie kończyn, oraz lipogenezę w obrębie klatki piersiowej, głowy i szyi.

**Wskazania do stosowania:** Posiadają wskazania w wielu różnych stanach chorobowych o podłożu zapalnym, autoimmunologicznym i układowym.

**Działania niepożądane:** obrzęki spowodowane retencją wody i sodu w organizmie, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, osłabienie mięśniowe, zmniejszenie masy mięśniowej, osteoporoza, choroba wrzodowa (perforacje, krwotok), zapalenie trzustki, zaniki skóry, trądzik, rozstępy, utrudnione gojenie ran, choroba zakrzepowa, zawroty i bóle głowy, zaburzenia psychiczne, drgawki, objawy rzekomego guza mózgu (zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego i obrzęk tarczy narządu wzroku), zaburzenia miesiączkowania, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, wtórne zahamowanie reaktywności osi przysadkowo-nadnerczowej (ujawnienie się objawów w sytuacjach stresowych – uraz, zabieg, zakażenie), zmniejszenie tolerancji węglowodanów do wystąpienia cukrzycy włącznie, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę, zaćma, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra wtórna. Dodatkowo dla niektórych preparatów wymienia się takie działania niepożądane jak zasadowica hipokaliemiczna, zastoinowa niewydolność serca u podatnych chorych, ryzyko wystąpienia zakrzepów (szczególnie u chorych unieruchomionych), miopatia posteroïdowa, zwiększona podatność na uszkodzenia, wybroczyny i wylewy podskórne, wzmożona potliwość, hamowanie reakcji na testy alergiczne, zawroty i bóle głowy, zaburzenia psychiczne, ujemny bilans azotowy, wzrost podatności na zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę właściwości specyficznych (różniących) dla poszczególnych glikokortykosteroidów zalecanych przez wytyczne w leczeniu ITP.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka właściwości specyficznych dla poszczególnych kortykosteroidów [33][34][35]**

Glikokortykosteroid	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania	Wskazania	Siła działania*
<b>Prednizon</b>	A07EA, H02AB	jak dla GKS, a dodatkowo działanie przeciwalergiczne	choroby hematologiczne (nabyta niedokrwistość hemolityczna, wrodzona niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość)	4 razy
<b>Metylprednizolon</b>	D07AC, H02AB	jak dla GKS	choroby hematologiczne (małopłytkowość, agranulocytoza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, ziarniniak limfatyczny, białaczka limfatyczna, szpikowa i in.), leczenie immunosupresyjne	5 razy
<b>Deksametazon</b>	A01AC, D07AB, D07CB, H02AB, S01BA, S01CA	jak dla GKS a dodatkowo silne i długotrwałe działanie przeciwalergiczne	x	27 razy

\* siłę działania 1 mg poszczególnych GKS określono względem hydrokortyzonu, gdzie 20 mg hydrokortyzonu odpowiada odpowiednio 5 mg prednizonu, 4 mg metyloprednizolonu oraz 0,75 mg deksametazonu

## 5.4. Immunoglobulina ludzka [36]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** J06BA01

**Działanie:** Preparat otrzymuje się z puli osocza co najmniej 1000 zdrowych krwiodawców, przebadanych w kierunku obecności antygenu HBs, przeciwciał anty-HIV1, anty-HIV2, anty-HCV i antygenowi kiły, a także aktywności ALT i AST. Ponadto wszystkie preparaty immunoglobulin w celu zabezpieczenia przed możliwością transmisji czynników zakaźnych poddane są procedurom zapewniającym inaktywację i/lub usunięcie wszystkich znanych i nieznanymi wirusów. Immunoglobulina jest koncentratem przeciwciał o szerokim zakresie swoistości. Preparaty do stosowania domięśniowego zawierają co najmniej 90% immunoglobuliny G, a niektóre zawierają środek konserwujący (mertiolat). Preparaty do stosowania dożylnego zawierają co najmniej 95% IgG i niewielkie ilości IgA i IgM z wyjątkiem preparatu Pentaglobin, zawierającego oprócz IgG również 12% IgA i 12% IgM.

**Wskazania:** Stosowana profilaktycznie w pierwotnych i wtórnych niedoborach immunologicznych. Preparaty do stosowania *i.v.* są zalecane głównie w profilaktyce zakażeń bakteryjnych i wirusowych u osób z hipo- i agammaglobulinemią oraz leczniczo w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Działanie niepożądane:** bóle głowy, gorączka, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, nudności, poty, reakcje nadwrażliwości (rzadko). Niekiedy może wystąpić niewielka hemoliza. Bardzo rzadko niewydolność nerek (po podaniu preparatów mających w swym składzie sacharozę jako stabilizator) i jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Ograniczone dane wskazują, że stosowanie immunoglobulin może w pojedynczych przypadkach powodować powikłania naczyniowe, prawdopodobnie w następstwie zwiększenia lepkości krwi po podaniu immunoglobuliny.

## 5.5. Splenektomia [37]

Jest to zabieg chirurgicznego usunięcia całości lub fragmentów śledziony. Wskazaniami do przeprowadzenia splenektomii są: choroby układu krwiotwórczego – hematologiczne, choroby śledziony, urazowe uszkodzenia śledziony. Aktualnie istnieje tendencja do przeprowadzania zabiegów zachowawczych, ponieważ jak wykazały badania pacjenci po całkowitej amputacji są podatni na posocznicę o piorunującym przebiegu. Zabieg można przeprowadzić metodą laparotomii lub laparoskopii.



## 5.6. Alkaloidy Vinca

### 5.6.1. Winkrystyna (Oncovin) [25]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC L01CA02

**Rejestracja:** Winkrystyna w Stanach Zjednoczonych zarejestrowana została przez FDA w dniu 10 października 1963 roku (Eli Lilly). Nie odnaleziono danych dotyczących rejestracji w Polsce, jednakże produkt aktualnie znajduje się w katalogu chemioterapii NFZ, co świadczy, że jest on dopuszczony do obrotu na terytorium Polski.

**Mechanizm działania:** Jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi do zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną, winkrystyna nie dopuszcza do powstawania mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA. Około 48% winkrystyny wiąże się z białkami osocza.

**Wskazania do stosowania:** Stosowana jest w monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego w chorobach nowotworowych, a także w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) niereagującej na splenektomię ani leczenie kortykosteroidami.

**Działania niepożądane:** Bardzo często: wyłysienie, neurotoksyczność, zaburzenie oddawania moczu, parestezje, ataksja, nieprawidłowy chód, postępujący niedowład kończyn, zaparcia, ostra nefropatia moczanowa, mrowienia i drętwienia opuszek palców stóp i rąk, zniesienie odruchów głębokich, zespół opadającej stopy i ręki, bóle żuchwy i kończyn, niedrożność porażenna jelit, drgawki, zaburzenia widzenia, nadciśnienie lub niedociśnienie, skurcze brzuszne, biegunka. Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała, nudności, wymioty, pokrzywka. Rzadko: reakcje alergiczne (wysypki skórne, obrzęki, wstrząs anafilaktyczny), toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy, hiponatremia, gorączka, oligospermia, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego, leukopenia, trombocytopenia, granulocytopenia, owrzodzenia jamy ustnej i jelit, osłabienie, senność, azoospermia i brak miesiączki. Zgłaszano przemijającą ślepotę korową i zanik nerwu wzrokowego ze ślepotą, chorobę wieńcową i zawał serca (u pacjentów uprzednio naświetlanych w okolicy śródpiersia), ostrą duszność i silny skurcz oskrzeli, ból ślinianek przyusznych, ból kości, ból w krzyżu, ból kończyn i mięśni, wielomocz, bezmocz, zatrzymanie moczu spowodowane atonią pęcherza moczowego. [38]

## 5.6.2. Winblastyna (Velban) [25]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC L01CA01

**Rejestracja:** Winblastyna w Stanach Zjednoczonych zarejestrowana została przez FDA w dniu 5 listopada 1965 roku (Eli Lilly). Nie odnaleziono danych dotyczących rejestracji w Polsce, jednakże produkt aktualnie znajduje się w katalogu chemioterapii NFZ, co świadczy, że jest on dopuszczony do obrotu na terytorium Polski.

**Mechanizm działania:** Wiąże się z tubuliną, białkiem składowym mikrotubul, hamując ich tworzenie. Zaburza strukturę wrzeciona podziałowego i zatrzymuje cykl podziału komórki w metafazie. Powoduje również spowolnienie procesu wbudowywania do komórek kwasu glutaminowego i argininy, co hamuje syntezę puryn, cykl kwasu cytrynowego i tworzenie mocznika. Większe dawki winblastyny powodują wakuolizację cytoplazmy. [39]

**Wskazania do stosowania:** Stosowana jako składnik chemioterapii w chorobach nowotworowych. W dostępnych danych rejestracyjnych brak jest wskazań do leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Działania niepożądane:** mielotoksyczność: leukopenia (granulocytopenia), małopłytkowość, niedokrwistość. Neurotoksyczność: zaburzenia czucia, ból i zawroty głowy, zaburzenia równowagi, podwójne widzenie, depresja, osłabienie odruchów głębokich ścięgniastych, ból żuchwy, neuropatia układu autonomicznego (zaparcia, niedrożność porażenna jelit, zatrzymanie moczu). Nudności i wymioty o niewielkim nasileniu. Wypadanie włosów, nadmierna wrażliwość na światło, reakcje zapalne (nawet martwica tkanki podskórnej) w razie wynaczynienia leku. Hiperurykemia, ostra nefropatia moczanowa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, brak łaknienia, zapalenie krtani, ototoksyczność, pokrzywka, nadciśnienie tętnicze, zaparcie, bóle kostne. Azoospermia i zaburzenia miesiączkowania. Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). W przypadku przedawkowania nasilenie działań niepożądanych. Brak swoistego antidotum. [39]

## 5.7. Danazol [40]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** G03XA01

**Działanie:** Syntetycznie otrzymywana pochodna 17- $\alpha$ -etynylotestosteronu, analog steroidowy o silnych właściwościach przeciwgonadotropowych. Hamuje pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyny (GnRH) w podwzgórzu i wtórnie syntezę oraz wydzielanie luteotropiny (LH) i folitropiny (FSH) z przysadki oraz estradiolu przez jajniki. Danazol wykazuje słabe działanie przeciwestrogenowe, przeciwprogestagenne, androgenowe i anaboliczne. Wiąże się z wewnątrzjądrowymi receptorami estrogenowymi, progesteronowymi, androgenowymi, glikokortykosteroidowymi. Wpływa hamująco na wydzielanie SHBG i wtórnie zwiększa stężenie wolnego testosteronu we krwi. W badaniach wykazano

dotąd dodatkowo zmniejszenie stężenia IgG, IgM i IgA, jak również fosfolipidów i autoprzeciwciał IgG u pacjentek z endometriozą, co sugeruje możliwość występowania innych mechanizmów wspomagających regresję choroby.

**Wskazania:** Zalecany do stosowania w endometriozie, dysplazji włóknisto-torbielowatej piersi oraz obrzęku naczynioruchowym. W dostępnych źródłach brak jest wskazań do leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Działanie niepożądane:** nudności, wymioty, bóle głowy, małopłytkowość, wzrost ciśnienia tętniczego, trądzik, łojotok, hirsutyzm, reakcje alergiczne, zaparcia, uczucie zmęczenia, depresja, zaburzenia cyklu miesiączkowego, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie sutków, przerost łechtaczki, zmiany libido, osutka, zaburzenia tolerancji glukozy, zmiany profilu lipidowego (zmniejszenie stężenia HDL, zwiększenie LDL).

## 5.8. Cyklosporyna [41]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** L04AD01

**Działanie:** Ma silne działanie immunosupresyjne. Hamuje wytwarzanie mediatorów zapalnych, modyfikuje przewlekłe procesy zapalne.

**Wskazania:** Stosowana w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu narządów, w leczeniu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi oraz w chorobach pochodzenia autoimmunologicznego. W dostępnych źródłach nie odnaleziono informacji o wskazaniu rejestracyjnym w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Działanie niepożądane:** najczęściej występują zaburzenia czynności nerek, nadciśnienie tętnicze, drżenie, bóle głowy, hiperlipidemia. Pozostałe to: jądłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, przerost dziąseł, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie trzustki, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, kurcze i bóle mięśni, osłabienie mięśni, miopatia, niedokrwistość, małopłytkowość mikroangiopatyczna, niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicy, nadmierne owłosienie, wysypki alergiczne, zmęczenie, obrzęki, zwiększenie masy ciała, zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia, parestezje, objawy encefalopatii (drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korową, śpiączka, niedowład, ataksja mózdkowa), polineuropatia obwodowa, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.

## 5.9. Cyklofosfamid [42]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** L01AA01

**Działanie:** Jest to cytostatyk z grupy oksazofosforyn o działaniu alkilującym. Działanie cytotoksyczne leku powoduje interakcję alkilujących metabolitów cyklofosfamidu z DNA, prowadzącą do fragmentacji łańcuchów DNA i rozerwania wiązań krzyżowych DNA-białko.

**Wskazania:** Stosowany w leczeniu chłoniaków, białaczek oraz innych nowotworów. Znajduje również zastosowanie w terapii immunosupresyjnej po przeszczepach oraz w chorobach autoimmunologicznych. W dostępnych źródłach nie odnaleziono informacji o wskazaniu rejestracyjnym w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Działanie niepożądane:** mielotoksyczność, leukopenia i małopłytkowość, niedokrwistość, krwawienia, nudności i wymioty, hepatotoksyczność, kardiomiopatie, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów.

## 5.10. Azatiopryna [43]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** L04AX01

**Działanie:** Jest to lek o silnym działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym. Zaburza syntezę DNA, co prowadzi do hamowania biosyntezy kwasów nukleinowych i zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Podana doustnie wchłania się w ok. 88%, po ok. 2 godzinach osiąga maks. stężenie w surowicy.

**Wskazania:** Azatiopryna stosowana jest jako lek immunosupresyjny po przeszczepach, a także w chorobach autoimmunologicznych, w tym m.in. autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej i pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Działanie niepożądane:** zahamowanie czynności szpiku kostnego powodujące granulocytopenię, leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, agranulocytozę, pancytopenię, niedokrwistość plastyczną. Występuje także zwiększona podatność na zakażenia, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie trzustki, utratę włosów.

## 5.11. Mykofenolan mofetylu [34]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** L04AA06

**Działanie:** Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego (MPA) o działaniu cytostatycznym na limfocyty T i B. Kwas mykofenolowy hamuje wybiórczo i odwracalnie dehydrogenazę monofosforanu inozyny, biorącą udział w syntezie nukleozydów guanozynowych

niezbędnych do budowy DNA. Nie wpływa na syntezę cytokin. Zmniejsza liczbę limfocytów i monocytów w ognisku zapalnym, nie zmniejsza aktywności neutrofilii.

**Wskazania:** Zarejestrowany do stosowania z cyklosporyną i glikokortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu. Brak wskazań rejestracyjnych w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Działanie niepożądane:** Bardzo często: posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności. Często: zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa, rak skóry, łagodne nowotwory skóry, pancytopenia, leukocytoza, kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jadłowstręt, pobudzenie, stan splątania, depresja, lęk, zaburzenia myślenia, bezsenność, drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, bóle głowy, parestezje, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przetyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, zapalenie wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, trądzik, łysienie, bóle stawów, niewydolność nerek, obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała.

## 5.12. Podsumowanie dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu ITP

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie dla procedur stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

**Tabela 5.**  
Wskazania rejestracyjne oraz umiejscowienie poszczególnych procedur stosowanych w terapii ITP

Glikokortykosteroid	Wskazanie rejestracyjne do stosowania w ITP	Umiejscowienie w terapii ITP	
		Dzieci	Dorośli
<b>Prednizon</b>	nie	I linia (ostra ITP)	I linia, II linia – wysokie dawki
<b>Metylprednizolon</b>	<b>tak</b>		
<b>Deksametazon</b>	nie		
<b>Immunoglobuliny</b>	<b>tak</b>	II linia (ostra ITP, po	I linia, II linia – wysokie dawki

Glikokortykosteroid	Wskazanie rejestracyjne do stosowania w ITP	Umiejscowienie w terapii ITP	
		Dzieci	Dorośli
		niepowodzeniu GKS)	
<b>Splenektomia</b>	x	w przypadku przewlekłej, ciężkiej i nieustępującej ITP	w przypadku braku odpowiedzi lub konieczności stosowania zbyt wysokich dawek GKS
<b>Winkrystyna</b>	<b>tak</b>	x	II linia
<b>Winblastyna</b>	nie	x	II linia
<b>Danazol</b>	nie	x	II linia
<b>Cyklosporyna</b>	nie	x	II linia
<b>Cyklofosfamid</b>	nie	x	II linia
<b>Azatiopryna</b>	<b>tak</b>	x	II linia
<b>Rytuksymab</b>	nie	x	III linia
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	nie	x	III linia
<b>Romiplostym</b>	<b>tak</b>	x	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła ITP, po splenektomii, z niewystarczającą odpowiedzią na inne leki,</li> <li>II linia u pacjentów, u których z powodu przeciwwskazań nie wykonano splenektomii</li> </ul>
<b>Eltrombopag</b>	<b>tak</b>	x	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła ITP, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie GKS, immunoglobulinami oraz zabieg splenektomii,</li> <li>tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia w celu uzyskania wzrostu liczby płytek</li> </ul>

## 6. DOSTĘPNOŚĆ ORAZ REKOMENDACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA ELTROMBOPAGU I ROMIPILOSTYMU

**Dostępność i finansowanie eltrombopagu:** Na terenie Unii Europejskiej lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w marcu 2010 r. (rejestracja centralna). W chwili obecnej nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych, uzyskał natomiast rekomendacje dotyczące finansowania w Australii, Francji i Danii.

W marcu 2011 roku pozytywną rekomendację odnośnie finansowania eltrombopagu ze środków publicznych (jako leku wysokospecjalizowanego) wydała australijska agencja HTA (PBAC). [44] Swoją decyzję oparła na wynikach porównania pośredniego eltrombopagu i romiplostrymu (który uzyskał wcześniej pozytywną rekomendację PBAC), wskazując jednocześnie na znaczną niepewność związaną z koniecznością wnioskowania na podstawie dowodów pośrednich. Szczególną uwagę zwrócono na dużą heterogeniczność populacji w badaniach dla eltrombopagu i romiplostrymu, utrudniającą przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego metodą ilościową. Z uwagi jednak na to, że w chwili obecnej niedostępne są dowody naukowe o większej wiarygodności, w trakcie przygotowywania rekomendacji dla eltrombopagu wzięte pod uwagę zostały dowody pośrednie.

Pozytywną rekomendację wydała również francuska agencja HTA (HAS) [45] oraz duńska agencja DKMA. W październiku 2011 roku kanadyjska agencja CADTH wydała negatywną rekomendację odnośnie finansowania eltrombopagu. [46] W 2010 roku szkocka agencja SMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania eltrombopagu u dorosłych pacjentów po splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) lub jako terapia drugiej linii w leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, u których jest on przeciwwskazany. Jednocześnie agencja ograniczyła możliwość stosowania tego preparatu do chorych (przed lub po splenektomii) z ciężkim przebiegiem choroby lub wysokim ryzykiem krwawień. [47]

W dniu 10 czerwca 2010 roku brytyjski NHS opublikował wstępną wersję dokumentu, w którym nie rekomenduje stosowania eltrombopagu u chorych z ITP [48], co zostało potwierdzone przez dokument wydany 26 października 2010 roku. [49] W uzasadnieniu rekomendacji podano, że eltrombopag cechuje się gorszą skutecznością od romiplostrymu, jednakże wniosek ten został oparty na wynikach porównania pośredniego, które ze względu na liczne różnice pomiędzy badaniami obarczone jest dużą niepewnością. Również irlandzka NCPE w listopadzie 2010 wydała negatywną rekomendację odnośnie stosowania eltrombopagu w tym wskazaniu. [50]

W Stanach Zjednoczonych eltrombopag jest zarejestrowany pod nazwą Promacta. Dystrybucja eltrombopagu odbywa się w ramach programu Promacta Cares. Jest to program ograniczonej dystrybucji leku PROMACTA, który polega na ścisłym monitorowaniu pełnego leczenia pacjentów zarejestrowanych w programie. Oprócz pacjentów leczonych eltrombopagiem w programie biorą

również udział lekarze i farmaceuci, których zadaniem jest przekazanie do programu informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u każdego pacjenta. W programie uczestniczą pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami lub immunoglobulinami oraz po nieudanym zabiegu splenektomii, u których istnieje ryzyko krwawienia. W ramach programu prowadzony jest rejestr, do którego zgłaszani są wszyscy pacjenci otrzymujący eltrombopag w celu ustalenia długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa. Wszyscy pacjenci leczeni eltrombopagiem są co 6 miesięcy szczegółowo badani i odpowiednio monitorowani. Lekarze muszą niezwłocznie informować Promacta Cares o wystąpieniu wszelkich działań niepożądanych oraz zgłaszać zakończenie leczenia przez pacjenta. Dnia 6 grudnia 2011 Amerykańska Agencja Leków poinformowała o zniesieniu niektórych wymagań odnośnie przyjmowania i przepisywania eltrombopagu w ramach programu PROMACTA CARES. W szczególności: zniesiono obowiązek rejestrowania pacjentów w programie, jak również obowiązek cyklicznego wypełniania przez lekarzy formularzy związanych z leczeniem ITP przy użyciu tego preparatu. FDA uznało, że od tej pory eltrombopag będzie podlegał standardowej procedurze oceny bezpieczeństwa (tj. analogicznej jak dla innych leków). [51]

**Tabela 6.**  
**Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie stosowania eltrombopagu w terapii ITP**

Agencja	Kraj	Wskazanie refundacyjne	Rekomendacja
<b>AOTM</b>	Polska	x	Brak rekomendacji
<b>NICE [49]</b>	Wielka Brytania	W leczeniu ITP u dorosłych po splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny)	Negatywna
		Jako terapia drugiej linii w leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, u których jest on przeciwwskazany	
<b>SMC Scotland [47]</b>	Szkocja	W leczeniu ITP u dorosłych po splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Jako terapia drugiej linii w leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, u których jest on przeciwwskazany	Pozytywna
<b>CADTH [46]</b>	Kanada	x	Negatywna
<b>DKMA</b>	Dania	-	Pozytywna
<b>PBAC [44]</b>	Australia	W leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi na kortykosteroidy i immunoglobuliny lub mają przeciwwskazania do stosowania tych leków	Pozytywna
		W leczeniu ITP u dorosłych po splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi po zabiegu	
<b>HAS [45]</b>	Francja	-	Pozytywna
<b>IQWiG</b>	Niemcy	x	Brak rekomendacji



Agencja	Kraj	Wskazanie refundacyjne	Rekomendacja
NCPE [50]	Irlandia	W leczeniu ITP u dorosłych po splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi na inne terapie	Negatywna
		Jako terapia drugiej linii w leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, u których jest on przeciwwskazany	

**Dostępność i finansowanie romiplostymu:** Na terenie Unii Europejskiej lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w listopadzie 2008 r. (rejestracja centralna) . [52] W marcu 2010 roku zarówno polska (AOTM) jak i australijska agencja HTA (PBAC) wydały pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania preparatu romiplostym ze środków publicznych. [53, 54] Pozytywną rekomendację wydała również francuska agencja HTA (HAS) oraz duńska DKMA. [55] Kanadyjska agencja HTA (CADTH) w maju 2010 roku wydała negatywną rekomendację odnośnie finansowania romiplostymu ze środków publicznych. [56] W styczniu 2010 roku wstępną, negatywną rekomendację odnośnie stosowania romiplostymu u pacjentów z ITP wydał także NICE. [57] Jednak w kwietniu 2011 NICE wydał kolejny dokument, który zawiera pozytywną rekomendację odnośnie stosowania romiplostymu w tym wskazaniu. [58] W październiku 2011 roku kanadyjska agencja CADTH wydała negatywną rekomendację odnośnie finansowania eltrombopagu. [46] W lipcu 2009 roku szkocka agencja SMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania romiplostymu u dorosłych pacjentów po splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) lub jako terapia drugiej linii w leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, u których jest on przeciwwskazany. Jednocześnie agencja ograniczyła możliwość stosowania tego preparatu do chorych (przed lub po splenektomii) z ciężkim przebiegiem choroby lub wysokim ryzykiem krwawień. [59]

Tabela 7.  
Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie stosowania romiplostymu w terapii ITP

Agencja	Kraj	Wskazanie refundacyjne	Rekomendacja
AOTM	Polska	W leczeniu ITP u dorosłych po splenektomii, którzy nie uzyskali dostatecznej odpowiedzi na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny)	Pozytywna
NICE [58]	Wielka Brytania	W leczeniu ITP u dorosłych, którzy nie uzyskali dostatecznej odpowiedzi na inne terapie	Pozytywna
		W leczeniu ITP o ostrym przebiegu i przy wysokim ryzyku wystąpienia krwawienia u dorosłych, którzy wymagają częstych terapii ratunkowych	
SMC Scotland [59]	Szkocja	W leczeniu ITP u dorosłych po splenektomii, którzy nie uzyskali odpowiedzi na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Jako terapia drugiej linii w leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, u których jest on przeciwwskazany	Pozytywna

Agencja	Kraj	Wskazanie refundacyjne	Rekomendacja
<b>CADTH</b> [60]	Kanada	W leczeniu ITP u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, którzy nie uzyskali dostatecznej odpowiedzi na kortykosteroidy i/lub immunoglobuliny lub ich nie tolerują	Negatywna
		W leczeniu ITP u dorosłych po splenektomii, którzy nie uzyskali dostatecznej odpowiedzi na ten zabieg	
<b>DKMA</b>	Dania	-	Pozytywna
<b>PBAC</b> [61]	Australia	Terapia pacjentów z ITP, którzy nie uzyskali odpowiedzi na kortykosteroidy i immunoglobuliny lub mają przeciwwskazania do stosowania tych leków	Pozytywna
<b>HAS</b> [55]	Francja	-	Pozytywna
<b>IQWIG</b>	Niemcy	x	Brak rekomendacji
<b>NCPE</b>	Irlandia	x	Brak rekomendacji

## 7. ROZPOWSZECHNIENIE SCHEMATÓW TERAPEUTYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Dane dotyczące schematów terapeutycznych stosowanych w Polsce uzyskano z badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy zajmujących się leczeniem tej jednostki chorobowej oraz w oparciu o opinię eksperta klinicznego, z którym współpracowano przy realizacji projektu. Informacje na temat praktyki w innych krajach europejskich pochodzą z publikacji w czasopismach recenzowanych.

### 7.1. Wyniki badania ankietowego dotyczącego schematów postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Polsce

[Redacted content]

Tabela 8.  
 Schematy stosowane w II i III linii terapii ITP

Schemat terapeutyczny	II linia terapii	III linia terapii
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

Schemat terapeutyczny	II linia terapii	III linia terapii
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

## 7.2. Opinia eksperta klinicznego dotycząca praktyki klinicznej w Polsce

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7.3. Strategia leczenia ITP – praktyka kliniczna w Europie

W 2010 roku Rodeghiero i wsp. opublikowali dane dotyczące schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu ITP w krajach europejskich. Publikacja składała się z dwóch części. W pierwszej przedstawiono wyniki badania, w którym uczestniczyło 34 lekarzy z różnych części Europy. Przy kwalifikacji lekarzy do badania uwzględniono liczbę leczonych przez nich pacjentów oraz liczbę prowadzonych badań klinicznych w tym wskazaniu. Następnie każdy z badaczy został poproszony o udostępnienie historii choroby 40 kolejnych dorosłych pacjentów, leczonych w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Łącznie przeanalizowano wyniki 610 pacjentów z ITP, zwracając szczególną uwagę na dane demograficzne, historię choroby, rodzaj stosowanej terapii oraz czynniki warunkujące jej wybór. Wyniki tej części badania wskazują, że spośród 610 pacjentów uwzględnionych w analizie,

61% otrzymywało leczenie ITP. Do najczęstszych terapii należały kortykosteroidy (41%), IVIG (11%) oraz leki immunosupresyjne (9%). [63]

Kolejnym etapem badania było przeprowadzenie ankiety (panel Delphi) wśród 35 lekarzy hematologów oraz internistów, z których 34 brało udział w pierwszej części badania. Ankieta dotyczyła schematów leczenia oraz opinii na temat opcji terapeutycznych, skuteczności, bezpieczeństwa, potencjalnych działań niepożądanych leków, preferencji wyboru terapii oraz jej wpływu na jakość życia pacjentów. [63]

Spośród ankietowanych lekarzy 45% wskazało, że głównym celem leczenia pacjentów z ITP jest osiągnięcie liczby płytek krwi większej lub równej 30 tys./mm<sup>3</sup>, redukcja ryzyka krwotoków oraz zapobieganie krwawieniom. Najczęściej stosowaną terapią są kortykosteroidy (25–65% w zależności od kraju), a następnie dożylnie immunoglobuliny (7–15%). Splenektomię przeprowadza się u 6% pacjentów, a transfuzję płytek krwi u 2%. [63]

Według 91% lekarzy w przypadku pacjentów przed zabiegiem splenektomii pierwszą linię terapii powinny stanowić kortykosteroidy, natomiast linię drugą – splenektomia (71% opinii), IVIg (66%), leki immunosupresyjne (33%) lub rytuksymab (28%). Jako trzecią linię terapii najczęściej wskazywano rytuksymab (60%), leki immunosupresyjne (57%), splenektomię (46%), IVIg (34%) oraz kortykosteroidy (28%). U pacjentów, którzy przeszli zabieg splenektomii, kolejną linię leczenia powinny być kortykosteroidy, choć zgoda by, stosować je w tej linii terapii, nie była już tak duża (63%). [63]

Drugą linię terapii u pacjentów po splenektomii powinny stanowić leki immunosupresyjne (49%), rytuksymab (40%), IVIg (29%), cyklofosfamid (22%) i danazol (13%). W trakcie dyskusji nie uzyskano zgody w stosunku do interwencji, które powinny stanowić trzecią linię terapii u pacjentów po splenektomii. [63]

Za najbardziej skuteczną opcję terapeutyczną panel uznał splenektomię (88% ankietowanych) oraz kortykosteroidy (84%). [63]

## 8. KOSZTY TERAPII PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Dostępność poszczególnych opcji terapeutycznych, stosowanych aktualnie w leczeniu ITP., ustalono na podstawie obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 1 marca 2012 roku. [64] W zestawieniu nie ujęto mykofenolanu mofetylu oraz winblastyny, z uwagi na to, że wg przeprowadzonego badania ankietowego, preparaty te nie są stosowane w leczeniu ITP w Polsce.

W lecznictwie otwartym dostępne są wszystkie opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne z wyjątkiem immunoglobulin, alkaloidów Vinca, rytuksymabu oraz cyklofosfamidu. Spośród kortykosteroidów dostępne są preparaty objęte opłatą ryczałtową. Cyklosporyna jest dostępna za opłatą ryczałtową, natomiast preparaty danazolu umieszczone w wykazie leków refundowanych nie są objęte refundacją we wskazaniu ITP.

W lecznictwie zamkniętym koszty leczenia wszystkimi preparatami (o ile nie zostały one wyróżnione w odpowiednich katalogach substancji czynnych wycenionych oddzielnie) są wliczone w hospitalizację. W przypadku leczenia immunoglobulinami (5.53.01.0001401) w hematologii do kosztu hospitalizacji (JGP) należy doliczyć dodatkowo 6 pkt. za 1 g immunoglobulin (1 pkt rozliczeniowy odpowiada 52 złotemu). Koszty terapii alkaloidami vinca, rytuksymabem oraz cyklofosfamidem są w przypadku hospitalizacji doliczane osobno, zgodnie z katalogiem substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

W osobnej tabeli (Tabela 10) przedstawiono średnie koszty terapii poszczególnymi opcjami w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Oszacowań dokonano w większości w oparciu o cenę detaliczną leku. Dawka dobową została określona na podstawie wytycznych BTH lub innych zaleceń, a w przypadku braku takich danych przyjęto dawkę DDD lub maksymalną dawkę dzienną zaakceptowaną przez Konsultantów Krajowych.

Średnie koszty doustnych GKS są stosunkowo niewielkie – w leczeniu ambulatoryjnym finansowane są w ramach listy leków refundowanych, a w trakcie hospitalizacji uwzględnione są w cenie odpowiedniej grupy rozliczeniowej. Stosunkowo wysokie koszty związane są z podaniem immunoglobulin (około 44 tys. złotych) oraz rytuksymabu (ok. 28 tys. złotych). Jednorazowy koszt związany z wykonaniem zabiegu splenektomii wynosi około 5200 złotych.

Sposób kalkulacji kosztów terapii ma charakter uproszczony, gdyż jego celem jest pokazanie rzędu wielkości kosztów, a nie ich precyzyjne oszacowanie na potrzeby decyzji refundacyjnych. Przy wyznaczaniu kosztów terapii natrafiono na szereg trudności z określeniem schematu dawkowania i czasu leczenia, dlatego przedstawione w niniejszym rozdziale koszty terapii należy traktować jako przybliżone. W związku z tym na potrzeby analiz HTA konieczne będzie przeprowadzenie badania

ankietowego wśród specjalistów z dziedziny hematologii w celu określenia informacji o schematach terapeutycznych, ich rozpowszechnieniu oraz kosztach z nimi związanych.

**Tabela 9.**  
**Dostępność i sposób finansowania leków stosowanych w leczeniu ITP**

Nazwa leku	Dostępność		Sposób finansowania	
	Lecznictwo otwarte	Lecznictwo zamknięte	Lecznictwo otwarte	Lecznictwo zamknięte
<b>GKS</b> (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon)	tak	tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryczałt (Encorton, Pabi-Dexamethason, Medrol, Metypred),</li> <li>brak refundacji w ITP: Depo-Medrol, Meprelon, Dexapolcort</li> </ul>	koszt leczenia wliczony w hospitalizację
<b>Immunoglobuliny</b>	nie	tak	x	w przypadku leczenia przetoczeniami immunoglobulin do kosztu hospitalizacji (JGP) dolicza się 6 punktów za 1 g
<b>Azatiopryna</b>	tak	tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryczałt (Azathioprine, Imuran),</li> </ul>	koszt leczenia wliczony w hospitalizację
<b>Cyklosporyna</b>	tak	tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryczałt (Equoral, Sandimmun)</li> </ul>	koszt leczenia wliczony w hospitalizację
<b>Danazol</b>	tak	tak	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak refundacji w ITP</li> <li>ryczałt w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach (Danazol)</li> </ul>	koszt leczenia wliczony w hospitalizację
<b>Winkrystyna</b>	nie	tak	x	koszt leków w przypadku hospitalizacji doliczany osobno
<b>Cyklofosfamid</b>	nie	tak	brak refundacji w ITP	koszt leków w przypadku hospitalizacji doliczany osobno
<b>Rytuksymab</b>	nie	tak	x	koszt leków w przypadku hospitalizacji doliczany osobno

Tabela 10.  
Charakterystyka kosztów leczenia pacjentów z ITP

Opcje terapeutyczne	Dawka dobowa [źródło]	Czas leczenia	Całkowity koszt terapii NFZ [zł]	Całkowity koszt terapii NFZ + pacjent [zł]
Doustne GKS (Encorton)	10 mg [2]	365 dni	83,95	90,37
Dożylne GKS (metylprednizon)	13 mg/kg [2]	pierwsze 15 dni	1219,65	1542,02
	1 mg/kg [2]	kolejne dni		
Immunoglobuliny	2 g/kg [65]	2-5 dni	43 940,00	43 940,00
Cyklosporyna	250 mg <sup>a</sup> [66]	365 dni	4581,04	4627,76
Azatiopryna	1500 mg [2]	365 dni	595,90	665,98
Danazol	10-15 mg/kg (w razie uzyskania odpowiedzi po 4-6 mies. możliwość zmniejszenia dawki do 50-200 mg) [2]	365 dni	-	1355,28 <sup>b</sup>
Winkrystyna	2 mg/tydz.[67]	3 tyg.	10 402,62	10 402,62
Rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup>	1 x w tyg. przez 4 tyg.	27 595,54	27 595,54
Cyklofosfamid	2,5–2,75 mg/kg [2]	365 dni	-	1568,62

a – DDD; b – przyjmując dawkę DDD = 0,6



## 9. WSTĘPNA OCENA KLINICZNA

### 9.1. Cel i metodyka

Celem wstępnej oceny klinicznej jest określenie liczby i rodzaju badań klinicznych dla eltrombopagu oraz pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych aktualnie w leczeniu ITP. Przedstawiono również dane dotyczące badań dla drugiego leku nowej generacji – romiplostymu, a także dodatkowo dla rytuksymabu, który pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu jest powszechnie stosowaną terapią.

W celu identyfikacji badań klinicznych przeprowadzono systematyczne przeszukanie wybranych baz informacji medycznej (CENTRAL, MEDLINE) zgodnie ze strategią wyszukiwania przedstawioną w Aneksie. Poszukiwano badań klinicznych oraz opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz) dotyczących ITP bez względu na wiek pacjentów i stopień zaawansowania, w których oceniano przynajmniej jeden z następujących leków:

- eltrombopag,
- romiplostym,
- rytuksymab,
- kortykosteroidy (m.in. prednizon, prednizolon, metyloprednizon, deksametazon),
- immunoglobuliny,
- leki immunosupresyjne (m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna),
- dapson,
- danazol,
- alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna).

Na etapie niniejszej wstępnej oceny klinicznej ograniczono się do przeprowadzenia oceny badań pod kątem ich metodyki, populacji oraz ocenianych interwencji na podstawie informacji zawartych w abstraktach oraz wybranych pełnych tekstach. W przypadku eltrombopagu i romiplostymu dodatkowo przedstawiono rodzaje ocenianych punktów końcowych oraz okresy obserwacji. Nie analizowano natomiast wyników poszczególnych badań, gdyż wykracza to poza ramy wstępnej oceny klinicznej.

### 9.2. Odnalezione badania kliniczne

Strategię wyszukiwania opartą na słowach kluczowych wymienionych w aneksie (Tabela 20; Tabela 21) wykorzystano do przeszukania wybranych baz informacji medycznej. Po wykluczeniu powtarzających się pozycji, wyszukiwanie zakończono odnalezieniem 7 454 pozycji bibliograficznych.

W wyniku przeglądu publikacji medycznych dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej odnaleziono łącznie 18 publikacji, w tym:

- wytyczne leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opracowane przez BTH,
- wytyczne leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opracowane przez ATH,
- 2 przeglądy systematyczne dotyczące leczenia SOC,
- przegląd systematyczny dotyczący leczenia RTX,
- badania dotyczące eltrombopagu i romiplostymu.

### **9.3. Wyniki wstępnej oceny klinicznej eltrombopagu**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 5 badań dotyczących eltrombopagu w przewlekłej ITP:

- badanie II fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Bussel 2007), [68]
- badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Bussel 2009), [69]
- badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (RAISE), [70]
- badanie otwarte, stanowiące kontynuację badania RCT III fazy (EXTEND), [71, 72]
- badanie otwarte, stanowiące kontynuację badania RCT II fazy (REPEAT). [73, 74]

Wyniki badań randomizowanych (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) dostępne są w postaci pełnotekstowych publikacji. Badania obserwacyjne opublikowano jak na razie w postaci doniesień konferencyjnych.

#### **Populacja**

Kryterium włączenia do wszystkich badań stanowiła ITP oporna na leczenie co najmniej jednym lekiem zwiększającym liczbę płytek krwi. W badaniach uczestniczyli pacjenci po splenektomii, aczkolwiek nie było to kryterium włączenia.

#### **Interwencja**

W jednym badaniu RCT II fazy porównywano 3 różne dawki eltrombopagu (30 mg, 50 mg, 70 mg) z placebo przez 6 tygodni. W dwóch badaniach RCT III fazy (Bussel 2009, RAISE) porównywano eltrombopag w dawce 50 mg z placebo przez odpowiednio 6 i 26 tygodni. W badaniu EXTEND stosowano dawki od 25 mg do 75 mg, w zależności od odpowiedzi na leczenie którego czas wyniósł średnio 194 dni.

#### **Komparatory**

We wszystkich badaniach RCT komparatorem było placebo, aczkolwiek dopuszczano podawanie dodatkowych leków stosowanych w leczeniu ITP. W badaniu Bussel 2009 dodatkowe leki zwiększające liczbę płytek stosowano u wszystkich pacjentów z grupy placebo oraz u żadnego z grupy eltrombopagu. Oznacza to, że rzeczywistym komparatorem dla eltrombopagu w tym badaniu było placebo dodane do standardowej terapii.

## **Punkty końcowe**

Pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich badaniach RCT była liczba pacjentów, uzyskujących docelowy poziom płytek (odpowiedź na leczenie). Oceniano również klinicznie istotne punkty końcowe (krwawienia, jakość życia i działania niepożądane). Ze względu na niewielkie grupy pacjentów, oraz krótkie okresy obserwacji, badania te nie są jednak wystarczające do oceny profilu bezpieczeństwa. W tym względzie dodatkowe wyniki można uzyskać z badań nierandomizowanych (EXTEND, REPEAT), w których oceniano punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

## **Wyniki**

We wszystkich badaniach RCT eltrombopag istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (bez względu na jej definicję, która różniła się pomiędzy badaniami). Odpowiedź była zależna od dawki eltrombopagu (Bussel 2007). Mediana liczby płytek była wyższa w grupie eltrombopagu i utrzymywała się przez tydzień po odstawieniu leku, ale wracała do wartości sprzed badania po 2 tygodniach od zaprzestania leczenia. W grupie eltrombopagu istotnie statystycznie niższe niż w grupie placebo było ryzyko krwawienia, zarówno w krótszym (6 tygodni), jak i dłuższym (26 tygodni) okresie obserwacji.

W grupie eltrombopagu raportowano występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych. Za potencjalnie związane z leczeniem uważa się nadmierny wzrost płytek, małopłytkowość po odstawieniu leku, zaburzenia czynności wątroby, odkładanie retikuliny w szpiku i zwłóknienie szpiku kostnego. W fazie kontynuacji badania stwierdzono ponadto jeden przypadek chłoniaka niezłośliwego.

**Tabela 11.**  
Charakterystyka badań RCT dotyczących eltrombopagu

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Komparator	Okres interwencji	Punkty końcowe
Bussel 2007 (TRA 100773A)	RCT, faza II, DB, wieloośrodkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 118 (dorośli),</li> <li>przewlekła ITP,</li> <li>nieskuteczność co najmniej jednej standardowej terapii,</li> <li>liczba płytek krwi &lt; 30 x 10<sup>9</sup>/L.</li> </ul>	Eltrombopag: 30 mg/ dobę, Eltrombopag: 50 mg/ dobę, Eltrombopag: 75 mg/dobę.	PLC	6 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba płytek krwi,</li> <li>krwawienia,</li> <li>poziom trombopoetyny,</li> <li>jakość życia,</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>
Bussel 2009 (TRA 100773B)	RCT, faza III, DB, wieloośrodkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 114 (dorośli),</li> <li>przewlekła ITP,</li> <li>nieskuteczność co najmniej jednej standardowej terapii,</li> <li>liczba płytek krwi &lt; 30 x 10<sup>9</sup>/L.</li> </ul>	Eltrombopag: 50 mg/dobę (z możliwością zwiększenia do 75 mg/dobę po 3 tyg. leczenia, jeśli liczba płytek krwi wynosi < 50 x 10 <sup>9</sup> /L)	PLC	6 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba płytek krwi,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>krwawienia,</li> <li>jakość życia,</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>
RAISE	RCT, faza III, DB wieloośrodkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 197 (dorośli),</li> <li>przewlekła ITP,</li> <li>nieskuteczność co najmniej jednej standardowej terapii,</li> <li>liczba płytek krwi &lt; 30 x 10<sup>9</sup>/L.</li> </ul>	Eltrombopag: 50 mg/dobę (z możliwością zwiększenia do 75 mg/dobę po 3 tyg. leczenia, jeśli liczba płytek krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /L)	PLC	26 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba pacjentów z liczbą płytek krwi od 50 do 400 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>krwawienia,</li> <li>jakość życia,</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>

**Tabela 12.**  
Charakterystyka badań nierandomizowanych dotyczących eltrombopagu

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Komparator	Okres interwencji	Punkty końcowe
EXTEND	Otwarte, długookresowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 109 (dorośli)</li> <li>populacja z wcześniejszych RCT)</li> <li>przewlekła ITP,</li> </ul>	Eltrombopag w dawce początkowej 50 mg/dobę, dostosowywany następnie do liczby płytek krwi	brak	mediana 194 dni (2–387 dni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>
REPEAT (TRA108057)	Otwarte, długookresowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 66 (dorośli),</li> <li>przewlekła ITP,</li> <li>liczba płytek między 20 a 50 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>	Eltrombopag: 50 mg; 3 cykle leczenia (po 10 tyg. każdy)	brak	3 x 10 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba płytek krwi,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>

## 9.4. Wyniki wstępnej oceny klinicznej romiplostymu

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano następujące prace dotyczące romiplostymu w przewlekłej ITP:

- badanie I/II fazy bez randomizacji i metodą otwartej próby (Newland 2006), [75]
- badanie I fazy bez randomizacji i metodą otwartej próby (Bussel 2006), [76]
- badanie II fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Bussel 2006), [76]
- badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Kuter 2008), [77]
- badanie otwarte, stanowiące kontynuację badań eksperymentalnych RCT I, II i III fazy (Bussel 2009, Newland 2009, Kuter 2007), [78–82]
- retrospektywna analiza wyników badania RCT, w ramach której porównywano jakość życia u pacjentów po splenektomii z grupą bez wcześniejszej splenektomii (George 2008).

Porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu można przeprowadzić wyłącznie w oparciu o jedno dostępne badanie III fazy. Wyniki analizy klinicznej w zakresie długoterminowej oceny klinicznej mogą zostać uzupełnione wynikami badań otwartych.

Badania I i II fazy przeprowadzono na stosunkowo małych próbach (16–24 pacjentów), stąd ich przydatność w analizie klinicznej wydaje się być ograniczona.

### Populacja

Kryterium włączenia do badania III fazy stanowiła przewlekła ITP. Pacjenci przed randomizacją zostali podzieleni na 2 grupy, różniące się statusem w zakresie splenektomii. Losowy przydział do grup (romiplostym vs placebo) odbywał się oddzielnie dla grupy bez wcześniejszej splenektomii oraz oddzielnie dla grupy po przebytej splenektomii. U większości pacjentów przed badaniem stosowano glikokortykosteroidy (94%) oraz immunoglobuliny (80%).

### Interwencja

W drugim badaniu RCT (III fazy) porównywano romiplostym w dawce początkowej 1 µg/kg m.c./dobę z placebo przez okres 24 tygodni. Dawka była dostosowywana w zależności od liczby płytek krwi.

W badaniach otwartych kontynuowano terapię romiplostymem w dawce dostosowanej do liczby płytek (u pacjentów leczonych wcześniej tym lekiem) lub rozpoczynano od dawki 1 µg/kg m.c./dobę, (u pacjentów otrzymujących placebo) dostosowując ją do aktualnej liczby płytek.

### Komparatory

W badaniach RCT komparatorem było placebo, aczkolwiek dopuszczano stosowanie dodatkowych leków z powodu ITP. W badaniu Kutter 2008 dodatkowe leki zwiększające liczbę płytek stosowano u 60% pacjentów z grupy placebo oraz u 22% z grupy romiplostymu.

## Punkty końcowe

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Kutter 2008 była liczba pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie, definiowaną jako liczba płytek  $>50 \times 10^9/L$ , utrzymująca się przez co najmniej 6 tygodni w trakcie ostatnich 8 tygodniach terapii. Oceniano również klinicznie istotne punkty końcowe (krwawienia, jakość życia i działania niepożądane), jednakże badanie nie miało wystarczającej mocy do oceny profilu bezpieczeństwa (mała liczebność próby, niewystarczająco długi okres obserwacji).

## Wyniki

W obu badaniach RCT (Busse 2006, Kutter 2008) romiplostym istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów z utrwaloną odpowiedzią na leczenie oraz odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (utrwalona i nieutrwalona). Leczenie romiplostymem wiązało się również ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie w porównaniu z placebo. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było wyższe w grupie romiplostymu. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany.

W badaniach otwartych ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 31% (44/142) badanych, z tego u 19 chorych zdarzenia te uznano za związane z leczeniem (epizody zakrzepowe, krwawienia, gromadzenie się retikuliny w szpiku kostnym i in.).

Tabela 13.  
Charakterystyka badań RCT dotyczących romiplostymu

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Kompa- rator	Okres interwencji	Okres follow-up	Punkty końcowe
<b>Kuter 2008</b>	RCT, III faza, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 125</li> <li>dorośli</li> <li>ITP</li> <li>liczba płytek krwi <math>&lt;30 \times 10^9/L</math></li> <li>dwie grupy przed splenektomią i po splenektomii (2 oddzielne badania)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROM s.c.</li> <li>dawka początkowa 1 <math>\mu g/kg</math>/tydzień</li> <li>modyfikacja dawki w zależności od liczby płytek (maks. 15 <math>\mu g/kg</math>)</li> </ul>	PLC	24 tyg.	12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź całkowita</li> <li>odpowiedź trwała</li> <li>odpowiedź przejściowa</li> <li>tygodniowy wzrost liczby płytek</li> <li>całkowity wzrost liczby płytek</li> <li>liczba pacjentów wymagających dodatkowego leczenia</li> <li>odpowiedź stała podczas leczenia stałą dawką</li> </ul>
<b>Bussel 2006</b>	I faza, otwarte, oszacowanie dawki	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 24</li> <li>dorośli pacjenci</li> <li>ITP</li> <li>liczba płytek krwi <math>&lt;30 \times 10^9/L</math></li> </ul>	<p>Jednorazowa podskórna iniekcja ROM w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gr.I: 0,2 <math>\mu g/kg</math></li> <li>Gr.II: 0,5 <math>\mu g/kg</math></li> <li>Gr.III: 1 <math>\mu g/kg</math></li> <li>Gr.IV: 3 <math>\mu g/kg</math></li> <li>Gr.V: 6 <math>\mu g/kg</math></li> <li>Gr.VI: 10 <math>\mu g/kg</math></li> </ul> <p>Iniekcja w 1. dniu oraz w 15. dniu (lub w 22. dniu, jeśli w 15. dniu liczba płytek krwi <math>&gt;50 \times 10^9/L</math>)</p>	brak	22 dni	8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>tolerancja dawki</li> <li>określenie dawki pozwalającej uzyskać liczbę płytek w zakresie od 50 do <math>450 \times 10^9/L</math></li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
	RCT, II faza, podwójnie zaślepione	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 21,</li> <li>dorośli pacjenci</li> <li>ITP</li> <li>liczba płytek krwi <math>&lt;30 \times 10^9/L</math></li> </ul>	<p>podskórna iniekcja ROM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gr.I: 1 <math>\mu g/kg</math></li> <li>Gr.II: 3 <math>\mu g/kg</math></li> <li>Gr.III: 6 <math>\mu g/kg</math></li> </ul>	PLC	6 tyg.	6 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba płytek krwi</li> <li>czas do maksymalnej wartości płytek krwi</li> <li>odsetek pacjentów z docelowymi wartościami płytek krwi</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Newland 2006</b>	faza I/II, oszacowanie dawki, otwarte, wieloośrodkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>n = 16</li> <li>dorośli</li> <li>ITP</li> <li>liczba płytek krwi <math>&lt;30 \times 10^9/L</math></li> </ul>	<p>jednorazowa podskórna iniekcja ROM, w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 <math>\mu g/kg</math></li> <li>100 <math>\mu g/kg</math></li> <li>300 <math>\mu g/kg</math></li> <li>500 <math>\mu g/kg</math></li> </ul> <p>Iniekcja w 1. dniu oraz w 15. dniu (lub w 22. dniu, jeśli w 15. dniu liczba płytek krwi <math>&gt;50 \times 10^9/L</math>)</p>	brak	22 dni	8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo</li> <li>liczba płytek krwi</li> <li>odpowiedź na leczenie</li> </ul>

Tabela 14.  
Charakterystyka badań nierandomizowanych dotyczących romiplostymu

Badanie	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Komparator	Okres interwencji	Punkty końcowe
<b>Bussel 2009</b>	jednoramienne, otwarte, długoterminowe	Populacja badań: Kuter 2008, Newland 2006, Bussel 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROM s.c.</li> <li>dawka początkowa 1 µg/kg/tydz., dostosowywana do liczby płytek krwi</li> </ul>	brak	1–156 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie</li> <li>liczba płytek krwi</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Newland 2009</b>	open-label, długoterminowe	Populacja badania Kuter 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROM s.c.</li> <li>dawka początkowa 1 µg/kg/tydz., dostosowywana do liczby płytek krwi</li> </ul>	brak	1–156 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba płytek krwi</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Kuter 2007</b>	jednoramienne, długoterminowe	Populacja badań Bussel 2006, Newland 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROM s.c.</li> <li>dawka początkowa 1 µg/kg/tydz., dostosowywana do liczby płytek krwi</li> </ul>	brak	48 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>George 2008</b>	analiza retrospektywna danych z badania RCT	Populacja badania Kuter 2008 (porównanie jakości życia pacjentów po splenektomii z grupą bez splenektomii)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROM s.c.</li> </ul>	PLC	24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena jakości życia</li> </ul>



## 9.5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla rytuksymabu

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano przegląd systematyczny dotyczący stosowania rytuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP (Arnold 2007).

### Cel przeglądu systematycznego

Celem odnalezionego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u dorosłych pacjentów z ITP na podstawie dostępnej literatury.

### Metodyka

Przeszukano w sposób systematyczny następujące źródła informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library oraz bazę abstraktów Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego i Onkologicznego, a także sprawdzono referencje odnalezionych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji. Ostatnie wyszukiwanie miało miejsce w kwietniu 2006 roku.

### Populacja

Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (>16. roku życia). Zgodnie z kryteriami wykluczenia zastosowanymi w przedstawianym przeglądzie systematycznym do analizy nie włączano badań przeprowadzonych na pacjentach poniżej 16. roku życia oraz z wtórną ITP związaną z występowaniem infekcji wirusowych (np. HCV, HBV, HIV), zespołem Evansa, białaczką, nowotworami itp.

Łącznie odnaleziono 31 publikacji, z czego do analizy skuteczności włączono 19 badań (313 pacjentów), a do analizy bezpieczeństwa 29 badań (306 pacjentów). Kryterium włączenia do analizy skuteczności stanowiło przeprowadzenie badania na co najmniej 5 pacjentach.

### Punkty końcowe

W przeglądzie oceniano następujące elementy badania i punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie (proporcja pacjentów, którzy uzyskali minimalną, częściową i całkowitą odpowiedź na leczenie),
- toksyczność,
- stosowane dawki rytuksymabu,
- czas do uzyskania odpowiedzi,
- czas trwania odpowiedzi.

## Wyniki i wnioski

Całkowitą odpowiedź na leczenie (PLT > 150 tys./mm<sup>3</sup>) uzyskało 43,6% pacjentów, natomiast odpowiedź częściową (PLT > 150 tys./mm<sup>3</sup>) – 62,5% chorych. Czas trwania odpowiedzi wynosił od 2 do 48 miesięcy. Przy wnioskowaniu na temat skuteczności leczenia rytuksymabem pacjentów z ITP należy jednak pamiętać o niskiej jakości doniesień naukowych. Ponadto odnalezione badania przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów, co również może wpływać na wyniki analizy. Dużą uwagę należy zwrócić na toksyczność stosowanej terapii. Odnotowano wysoki poziom zgonów, oscylujący wokół 3% (9/306), mających miejsce po podaniu RTX. Jednakże zebrane dane nie pozwalają wnioskować o dokładnych przyczynach wystąpienia tych zdarzeń oraz o ich związku ze stosowaniem terapii rytuksymabem.

Na podstawie przeglądu Arnold 2007 stwierdzono, że pomimo braku rejestracji rytuksymabu w leczeniu ITP jest on powszechnie stosowany oraz że wykazuje stosunkowo wysoką skuteczność w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

### 9.6. Wyniki wstępnej analizy klinicznej dla pozostałych leków

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne (Vesely 2004 i Godeau 2007) dotyczące leczenia ITP za pomocą aktualnie dostępnych metod terapeutycznych.

Istotnym ograniczeniem obu przeglądów systematycznych jest mała liczba przeszukanych baz informacji medycznej oraz zastosowane restrykcje językowe do badań opublikowanych w języku angielskim. Ponadto żaden z nich nie może zostać uznany za w pełni aktualny – pierwszym wyszukiwaniem objęto okres do 2003 roku, drugim do 2006 roku. Pomimo tego stanowią najlepsze dostępne źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji, dlatego zostały uwzględnione w niniejszej wstępnej analizie klinicznej.

#### 9.6.1. Ilościowa ocena badań klinicznych

W przeglądzie systematycznym Vesely 2004 uwzględniono 90 badań klinicznych dotyczących 22 interwencji, obejmujących łącznie 656 pacjentów. Dane dla poszczególnych leków oparte są na małych liczebnie próbach, dlatego ocena skuteczności, a tym bardziej bezpieczeństwa obarczona jest dużą niepewnością. Największe próby, nieznacznie przekraczające 100 pacjentów, dotyczą tylko dwóch leków (azatiopryna, alkaloidy vinca), a dla większości opcji terapeutycznych populacja łączna wynosiła mniej niż 50 pacjentów (Tabela 15).

Biorąc pod uwagę datę ostatniego przeszukania baz informacji medycznych (2003 rok), dane na temat ilości i jakości danych należy traktować jako orientacyjne. Największe rozbieżności widoczne są w przypadku rytuksymabu, dla którego do 2003 roku odnaleziono zaledwie 8 prac, w których uczestniczyło łącznie 41 pacjentów. Tymczasem w przeglądzie systematycznym Arnold 2007

(ostatnie przeszukanie w 2006 roku) dotyczącym rytuksymabu zidentyfikowano 29 badań, obejmujących ponad 300 chorych z ITP. W drugim przeglądzie systematycznym dotyczącym terapii ITP (Godeau 2007), opublikowanym w 2007 roku, nie przedstawiono informacji o liczbie badań dla poszczególnych leków. W przypadku pozostałych leków liczba opublikowanych badań po 2003 roku będzie z pewnością mniejsza niż dla rytuksymabu, gdyż w większości są to terapie stosowane w ITP od wielu lat, podczas gdy rytuksymab został wprowadzony do terapii w ostatnich latach.

**Tabela 15.**  
Zestawienie badań klinicznych dla opcji aktualnie stosowanych interwencji w leczeniu ITP na podstawie przeglądu systematycznego Vesely 2004

Schemat terapeutyczny	Liczba badań	Łączna liczba pacjentów
Azatiopryna	10	109
Alkaloidy vinca	12	103
Danazol	11	90
Cyclofosfamid	5	83
Wysokie dawki deksametazonu	8	50
Rytuximab	8	41
Interferon	8	40
Cyklosporyna	3	21
Accessory splenectomy	6	20
Witamina C	8	20
Dapson	5	15
Anti-(Rh)D-opsonized D_erythrocytes	2	10
Cyklofosfamid / stem-cell support	1	9
Mykofenolan mofetylu	1	7
Interleukina-11	1	7
2-Chlorodeoksyadenozyna	1	7
Kolchicyna	3	6
Wymiana osocza	2	6
Chemioterapia wielolekowa	1	5
WEB 2086 BS	1	3
Campath-1H	1	2
Białka immunoabsorpcyjne	1	2

### 9.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Na podstawie przeglądów systematycznych (Vesely 2004 i Godeau 2007) dotyczących terapii stosowanych u pacjentów z przewlekłą ITP oporną na leczenie ustalono, że:

- pomimo braku randomizowanych badań klinicznych najbardziej skuteczną terapią u pacjentów z oporną ITP wydaje się być rytuksymab,
- część pacjentów po splenektomii może odnieść korzyści ze stosowania GKS oraz immunoglobulin, natomiast dane dotyczące wysokich dawek deksametazonu są ograniczone,
- retrospektywne badania, oparte na małej próbie, wskazują na skuteczność danazolu, jednakże dotyczy to przede wszystkim mniej zaawansowanych postaci choroby,
- cyklofosfamid i cyklosporyna cechują się sporą toksycznością, a dane odnośnie ich skuteczności są ograniczone,
- azatiopryna wydaje się być lekiem dobrze tolerowanym, a ograniczone dane sugerują, że może być skuteczna w przewlekłej ITP, brak jednak danych na temat efektów długoterminowych,
- alkaloidy winka mogą przejściowo podnosić liczbę płytek, jednakże prawdopodobieństwo uzyskania długotrwałej odpowiedzi jest niewielkie,
- badania bez grupy kontrolnej wskazują, że mykofenolan mofetilu zwiększa liczbę płytek krwi, aczkolwiek długoterminowa skuteczność (po odstawieniu leku) nie została potwierdzona.

**Tabela 16.**  
Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących terapii stosowanych w ITP

Autor / typ badania	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy	Liczba badań (pacjentów)
	Populacja	Interwencja	Metodyka	Inne		
Godeau 2007 / IIIA	ITP	GKS, IVIG, Anty-D, SPL, RTX, DAN, DAP, AZA, AV, CsA, MFM, interferon i inne	Przeglądy, badania kliniczne RCT i nRCT	Publikacje w języku angielskim	Medline,	bd
Vesely 2004 / IIIA	>16 r.ż., ITP ≥3 mies., SPL; PLT <50 tys./mm <sup>3</sup>	AZA, AV, DAN, DEX, RTX, interferon, CsA, Wit. C, DAP, MFM i inne	Bez względu na metodykę	Publikacje w języku angielskim	PubMed	90 (656)

## 9.7. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej

Wyniki badań z randomizacją wskazują, że eltrombopag i romiplostym pozwalają uzyskać odpowiedź na leczenie u większego odsetka pacjentów niż stosowanie placebo z ewentualnym dodaniem standardowej terapii. Nie wykazano różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa tych preparatów względem placebo. Badania RCT nie były jednak zaprojektowane do oceny profilu bezpieczeństwa, a niewielkie liczebności prób nie pozwalają na jednoznaczną ocenę ryzyka działań niepożądanych, zwłaszcza rzadkich. Z uwagi na mechanizm działania, polegający na pobudzaniu receptora dla trombopetyny, postuluje się, że mogą one zwiększać ryzyko uszkodzenia wątroby, powodować odkładanie retikuliny w szpiku kostnym oraz włóknienie szpiku, a także sprzyjać rozwojowi nowotworów złośliwych. Nadmierny wzrost liczby płytek może być przyczyną epizodów zakrzepowo-zatorowych, a nagłe przerwanie leczenia zagraża nagłemu spadkowi liczby płytek. Z tego względu w ramach oceny klinicznej zarówno eltrombopagu, jak i romiplostymu konieczne wydaje się poszerzenie analizy bezpieczeństwa o wszystkie dostępne źródła.

Nie odnaleziono badań z randomizacją dla żadnej z aktualnie stosowanych terapii w przewlekłej ITP. Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pozostałych leków stosowanych w przewlekłej, opornej na leczenie ITP są niskiej jakości i obejmują niewielkie liczebnie próby, stąd wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest bardzo dużą niepewnością. Spośród dostępnych dowodów naukowych stosunkowo najwięcej badań dotyczyło rytuksymabu, ale i one są niskiej jakości próbami klinicznymi, bez grup kontrolnych, w części o charakterze retrospektywnym.

## 9.8. Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej

Ocenę kliniczną nowych leków (eltrombopag i romiplostym) przeprowadzono w oparciu o pierwotne badania kliniczne odnalezione w wyniku przeszukania niesystematycznego. Korzystano również z materiałów opublikowanych na stronach internetowych EMEA i FDA, co pozwala sądzić, że udało się dotrzeć do większości istotnych źródeł informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu i romiplostymu.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pozostałych leków pochodzą z przeglądów systematycznych, w których przeszukanie wybranych baz informacji medycznej zostało przeprowadzone w 2006 roku. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że w latach 2006–2011 opublikowano dodatkowe badania dotyczące tego problemu klinicznego. Ponadto autorzy dostępnych przeglądów systematycznych (z wyjątkiem opracowania Arnold 2007, dotyczącego rytuksymabu) nie przeszukali wszystkich istotnych baz informacji medycznej, co mogło wpłynąć negatywnie na liczbę zidentyfikowanych badań. W związku z tym, w celu uzyskania wiarygodnych i aktualnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w ITP., konieczne wydaje się przeprowadzenie systematycznego przeszukania wszystkich baz informacji medycznej zalecanych przez wytyczne AOTM.

## 10. DEFINICJA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Na podstawie przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej, analizy wytycznych praktyki klinicznej oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce zdefiniowano problem decyzyjny związany z ewentualnym finansowaniem eltrombopagu w ITP.

### 10.1. Populacja docelowa

#### Określenie populacji docelowej

Wszystkie badania RCT dotyczące eltrombopagu (w tym RCT III fazy) przeprowadzone były w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, wcześniej leczonych co najmniej jednym lekiem zwiększającym liczbę płytek. Pomimo tak zdefiniowanych kryteriów większość pacjentów była leczona co najmniej 2 lekami, a część miała również wykonaną splenektomię.

W Europie produkt leczniczy Revolade wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

Zgodnie z projektem terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej”, przesłanym przez Ministra Zdrowia do AOTM w celu wydania rekomendacji, eltrombopag jak również romiplostym miałyby być stosowane u pacjentów po zabiegu splenektomii oraz u tych pacjentów, u których występują przeciwwskazania do wykonania tego zabiegu.

W związku z powyższym populację docelową dla eltrombopagu, będącą przedmiotem raportu HTA, stanowią dorośli chorzy z ITP, u których wykonano splenektomię i nie uzyskano odpowiedzi, a także pacjenci, u których występują przeciwwskazania do wykonania splenektomii.

#### Liczebność populacji docelowej

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna należy do chorób rzadkich. Według Europejskiej Agencji Leków status ten przysługuje jednostkom chorobowym, których rozpowszechnienie jest nie większe niż 5 osób na 10 000. Komitet ds. Chorób Sierocych określił rozpowszechnienie ITP na poziomie od 1 do 4 na 10 000 osób. Z danych epidemiologicznych odnalezionych na etapie niniejszej analizy wynika, że rozpowszechnienie choroby wśród dorosłych mieści się w granicach od 9,5 do 23,6 na 100 000 pacjentów. [83] Oznacza to, że w populacji polskiej może być od [ ] do [ ] wszystkich dorosłych pacjentów z ITP. Szacuje się, że wśród nich postać przewlekła,

niereagująca na aktualnie stosowane terapie (w tym splenektomię), stanowi od 11% do 35%. [84] [17] ITP u dorosłych częściej niż u dzieci przechodzi w postać przewlekłą i częściej też zdarzają się przypadki nieodpowiadające na terapię, dlatego wydaje się, że odsetek pacjentów z przewlekłą, oporną na leczenie ITP jest bliższy wartości 35% niż 11%. Przyjmując zatem w obliczeniach wartość 35%, oszacowano, że w populacji polskiej liczba pacjentów z przewlekłą, oporną na leczenie ITP może się wahać w granicach od [ ] do [ ] tys. pacjentów. Przeprowadzone obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej mają charakter przybliżony i obarczone są sporą niepewnością. Możliwie dokładne określenie liczebności populacji docelowej zostanie przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet.

Tabela 17.  
Szacunkowa liczebność populacji docelowej

Populacja	Rozpowszechnienie		Liczebność (w tys.)		Źródło
	min	max	min	max	
Ludność Polski pow. 18 r.ż.	nie dotyczy	nie dotyczy	[ ]	[ ]	[ ]
ITP	9,5/100 000	23,6/100 000	[ ]	[ ]	[ ]
Przewlekła oporna na leczenie ITP	35%	35%	[ ]	[ ]	[ ]

## 10.2. Interwencja

Interwencję stanowi eltrombopag stosowany w dawkach analogicznych do dawek w badaniach III fazy. Leczenie rozpoczyna się od dawki 50 mg/dobę, następnie zwiększając lub zmniejszając w zależności od liczby płytek krwi zgodnie ze schematem przedstawionym w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.  
Dostosowanie dawki eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi

Liczba płytek krwi ( $\times 10^9 /L$ )	Zmiana dawkowania
<50 w ciągu dwóch kolejnych tygodni	zwiększyć dzienną dawkę o 25 mg (maksymalnie do 75 mg/dobę)
$\geq 200$ do $\leq 400$	zmniejszyć dawkę o 25 mg, ocenić liczbę płytek po 2 tygodniach
>400	Przerwać stosowanie leku, zwiększyć częstość oznaczania płytek krwi do 2 razy w tygodniu Po zmniejszeniu liczby płytek krwi poniżej $150 \times 10^9/L$ wznowić podawanie leku 1 x/tydz. w dawce o 25 mg mniejszej
>400 po 2 tygodniach leczenia niską dawką	Całkowicie zaprzestać leczenia eltrombopagiem

### 10.3. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem w analizach HTA powinna być technologia najczęściej stosowana, najbardziej opłacalna, najskuteczniejsza oraz zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [87]

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów po nieskuteczności glikokortykosteroidów zaleca się wykonanie splenektomii, natomiast w przypadku jej nieskuteczności opcją preferowaną są inhibitory TPO, czyli eltrombopag oraz romiplostym. Ponadto inhibitory TPO zalecane są również u chorych z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii.

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych wytyczne nie rekomendują innych opcji terapeutycznych – z wyjątkiem rytuksymabu, który wprawdzie jest lekiem akceptowanym, jednakże rekomendacja w wytycznych o zasadności jego stosowania jest zdecydowanie słabsza niż w przypadku splenektomii oraz inhibitorów TPO. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, że dotychczas nie opublikowano badań z randomizacją potwierdzających zasadność stosowania tego preparatu u pacjentów z ITP, którzy nie reagują na leczenie I linii i splenektomię, a dowody na jego skuteczność pochodzą z niskiej jakości badań nierandomizowanych, zaprojektowanych jako serie przypadków. Kolejnym ograniczeniem związanym ze stosowaniem rytuksymabu w ITP jest brak rejestracji w tym wskazaniu, a co za tym idzie konieczność stosowania poza wskazaniami (off label).

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy zajmujących się leczeniem dorosłych pacjentów z ITP wskazują, że oprócz sterydów, immunoglobulin oraz splenektomii, w Polsce stosuje się również: rytuksymab, inne leki immunosupresyjne (najpewniej cyklofosfamid i cyklosporynę), danazol (w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS), azatioprynę czy winkrystynę. Większość z dostępnych opcji terapeutycznych stosowana jest poza wskazaniami rejestracyjnymi, w oparciu o doświadczenie kliniczne i indywidualne decyzje lekarzy. Wstępna analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych wykazała, że skuteczność żadnej z aktualnie stosowanych terapii w ITP nie została potwierdzona w badaniach z randomizacją. Wnioskowanie na temat tych leków opiera się zatem na wynikach niskiej jakości badań obserwacyjnych, w większości bez grupy kontrolnej. Stąd, pomimo częstego stosowania w praktyce medycznej, żaden z leków nie powinien być brany pod uwagę w analizie ze względu na ich słabo udowodnioną skuteczność, opartą o wyniki pojedynczych badań niskiej jakości, które obejmują niewielkie liczebnie próby, co uniemożliwia rzetelną ocenę ich skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo w przypadku niektórych preparatów (np. cyklofosfamid, cyklosporyna) istnieją ograniczenia do stosowania związane z wysoką toksycznością.

Wobec powyższego rzeczywistą alternatywą terapeutyczną dla eltrombopagu, zgodnie z aktualnie dostępnymi dowodami naukowymi, może być tylko romiplostym, który należy uznać za podstawowy komparator w analizach HTA. Nie jest wprawdzie aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, jednakże 15 marca 2010 roku AOTM pozytywnie oceniła zasadność



zakwalifikowania produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego („Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej”). [53] Uzasadniając pozytywną rekomendację dla romiplostymu, AOTM podkreśliła efektywność kliniczną i kosztową tej technologii w populacji dorosłych chorych z ITP, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia. Podkreślono również, że romiplostym stanowi jedyną opcję terapeutyczną w ITP. [53]

Pomimo iż w chwili obecnej romiplostym nie jest stosowany w Polsce w leczeniu ITP i w sensie ścisłym nie stanowi „aktualnej praktyki klinicznej”, to w momencie uruchomienia wspomnianego wcześniej TPZ stanie się on w Polsce *de facto* opcją pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z oporną ITP. W związku z tym wydaje się uzasadnionym wybór romiplostymu jako głównego koparatora w analizach HTA dla eltrombopagu. Mając świadomość, że część pacjentów aktualnie stosuje rytuksymab, aczkolwiek dzieje się to w dużej mierze ze względu na brak dostępu do innych opcji o udowodnionej skuteczności, rytuksymab uznano za koparator uzupełniający (dodatkowy), dla którego przeprowadzony zostanie systematyczny przegląd literatury w celu oceny dostępności i jakości dowodów naukowych dla tego leku.

Wybór romiplostymu jako koparatora dla eltrombopagu w rozpatrywanej populacji został zaakceptowany przez australijską [44] i brytyjską agencję HTA [49].

Podsumowując, w analizach oceny technologii medycznej podstawowymi koparatorami dla eltrombopagu powinny być: romiplostym i placebo, natomiast dodatkowym (uzupełniającym) – rytuksymab. Porównanie eltrombopagu z rytuksymabem zostanie przeprowadzone tylko wówczas, gdy dostępne będą wiarygodne badania kliniczne porównujące oba preparaty między sobą lub względem placebo/terapii standardowej.

#### 10.4. Punkty końcowe

W większości badań pierwszorzędowymi punktami końcowymi były surogaty takie jak liczba płytek krwi lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie, definiowane osiągnięciem docelowej liczby płytek. W badaniach tych niezależnie od pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano również krwawienia, nawroty choroby oraz bezpieczeństwo, aczkolwiek żadna praca nie była zaprojektowana do wykazania różnic w zakresie tych parametrów.

W analizach HTA oceniane będą następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ogólną, utrwaloną, nieutrwaloną),
- osiągnięta liczba płytek krwi,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- okres, w którym liczba płytek utrzymywała się powyżej wartości granicznej,
- odsetek pacjentów z krwawieniami (ogółem, istotnymi klinicznie, poważnymi, zagrażającymi życiu),

- jakość życia,
- działania niepożądane,
- zgony.

## 10.5. Metodyka badań

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wszystkie dostępne rodzaje badań klinicznych:

- randomizowane,
- eksperymentalne nierandomizowane,
- obserwacyjne (z i bez grupy kontrolnej).

## 10.6. Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy problemu decyzyjnego dotyczącego finansowania eltrombopagu ze środków publicznych.

Tabela 19.  
Problem decyzyjny dotyczący finansowania eltrombopagu ze środków publicznych

Obszar	Definicja
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli</li> <li>• z przewlekłą ITP</li> <li>• po niepowodzeniu wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub immunoglobulinami</li> <li>• brak odpowiedzi na splenektomię lub z przeciwwskazania do tego zabiegu</li> </ul>
Interwencja	Eltrombopag w dawce początkowej 50 mg/dobę, dostosowywanej następnie do liczby płytek krwi
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• romiplostym</li> <li>• placebo</li> </ul>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ogólną, trwałą, przejściową)</li> <li>• osiągnięta liczba płytek krwi</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie</li> <li>• okres, w którym liczba płytek utrzymywała się powyżej wartości granicznej</li> <li>• odsetek pacjentów z krwawieniami (ogółem, istotnymi klinicznie, poważnymi, zagrażającymi życiu)</li> <li>• jakość życia</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• zgony</li> </ul>

## 11. PROPONOWANY ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

### 11.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz wytycznymi AOTM. Pytanie badawcze zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO (Tabela 18).

W pierwszej kolejności przeprowadzona zostanie ocena skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu oraz romiplostymu względem placebo w oparciu dostępne badania RCT. Z uwagi na brak badań bezpośrednio oceniających oba preparaty, zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator z wykorzystaniem metody Buchera, a w przypadku stwierdzenia zbyt dużej różnorodności pomiędzy badaniami dla poszczególnych opcji zostanie przeprowadzona ocena jakościowa.

W ramach uzupełnienia zostaną również przedstawione dowody naukowe niższej wiarygodności (badania bez randomizacji) dotyczące obu głównych komparatorów.

W dalszej kolejności konieczna będzie szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa eltrombopagu i romiplostymu na podstawie badań RCT, badań będących ich kontynuacją oraz wszelkich innych źródeł informacji medycznej.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie w celu zidentyfikowania dowodów naukowych dotyczących rytuksymabu w ITP. W przypadku odnalezienia badań wystarczających do potwierdzenia skuteczności terapii (tj. badań RCT lub badań obserwacyjnych z prawidłowo dobraną grupą kontrolną) dowody te zostaną przedstawione w ramach głównego nurtu analizy klinicznej oraz podjęta zostanie próba porównania pośredniego. W przypadku odnalezienia wyłącznie badań nierandomizowanych typu seria przypadków (co wydaje się najbardziej prawdopodobne) wyniki tych prac zostaną zebrane w odrębnym aneksie, natomiast nie będą podejmowane próby porównania pośredniego, gdyż badania typu serii przypadków nie są wystarczające do potwierdzenia skuteczności terapii, a tym bardziej nie nadają się do przeprowadzenia porównania pośredniego.

### 11.2. Analiza ekonomiczna

Dane dotyczące efektów klinicznych pochodzić będą z analizy klinicznej, natomiast koszty terapii ustalone zostaną zgodnie z charakterystyką świadczeń związanych z realizacją programu lekowego według projektu tego programu, otrzymanego od Zamawiającego. [88]

W przypadku stwierdzenia istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a komparatorem zostanie przeprowadzona analiza kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności, natomiast przy braku różnic między interwencjami zastosowanie znajdzie analiza minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania (bezpośredniego lub pośredniego) rozważanych interwencji przeprowadzona zostanie analiza kosztów-konsekwencji.

Analiza opracowana zostanie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwagi na fakt, że pacjenci nie partycypują w kosztach terapii prowadzonej w ramach programu lekowego (otrzymują preparaty bezpłatnie). Ze względu na przewlekły charakter choroby analiza wymagać będzie zastosowania wieloletniego lub dożywotniego horyzontu czasowego, co wiązać się będzie z koniecznością ekstrapolowania wyników odnalezionych badań klinicznych poza okres obserwacji określony w tych badaniach.

### **11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy będzie określenie zmian w systemie ochrony zdrowia po podjęciu decyzji o finansowaniu eltrombopagu ze środków publicznych. Najważniejszym elementem tej oceny będzie analiza wpływu na budżet, czyli określenie zmian w wydatkach płatnika w przypadku finansowania eltrombopagu.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej określona zostanie w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do projektowanego programu lekowego.

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawione zostaną wydatki ponoszone aktualnie na wszystkie metody leczenia u chorych po zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii (scenariusz aktualny) oraz prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu eltrombopagu. W celu określenia scenariusza aktualnego wykorzystane zostaną wyniki badania ankietowego, opisanego w rozdziale 7.1.

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie wytycznych leczenia dorosłych z ITP wg Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego [20].....	14
Tabela 2.	Podsumowanie wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego [5] .....	19
Tabela 3.	Podsumowanie wytycznych leczenia dorosłych z ITP wg Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów [19].....	23
Tabela 4.	Charakterystyka właściwości specyficznych dla poszczególnych kortykosteroidów [33][34][35] .....	31
Tabela 5.	Wskazania rejestracyjne oraz umiejscowienie poszczególnych procedur stosowanych w terapii ITP.....	37
Tabela 6.	Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie stosowania eltrombopagu w terapii ITP .....	40
Tabela 7.	Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie stosowania romiplostymu w terapii ITP .....	41
Tabela 8.	Schematy stosowane w II i III linii terapii ITP .....	43
Tabela 9.	Dostępność i sposób finansowania leków stosowanych w leczeniu ITP .....	47
Tabela 10.	Charakterystyka kosztów leczenia pacjentów z ITP .....	48
Tabela 11.	Charakterystyka badań RCT dotyczących eltrombopagu .....	52
Tabela 12.	Charakterystyka badań nierandomizowanych dotyczących eltrombopagu .....	52
Tabela 13.	Charakterystyka badań RCT dotyczących romiplostymu.....	55
Tabela 14.	Charakterystyka badań nierandomizowanych dotyczących romiplostymu.....	56
Tabela 15.	Zestawienie badań klinicznych dla opcji aktualnie stosowanych interwencji w leczeniu ITP na podstawie przeglądu systematycznego Vesely 2004 .....	59
Tabela 16.	Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących terapii stosowanych w ITP .....	60
Tabela 17.	Szacunkowa liczebność populacji docelowej.....	63
Tabela 18.	Dostosowanie dawki eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi .....	63
Tabela 19.	Problem decyzyjny dotyczący finansowania eltrombopagu ze środków publicznych .....	66
Tabela 20.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed .....	76
Tabela 21.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL .....	76
Tabela 22.	Metodologia badania ankietowego dotyczącego schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu ITP w Polsce .....	77
Tabela 23.	Wyniki badania ankietowego dotyczącego schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu ITP w Polsce .....	78

## 13. PIŚMIENNICTWO

1. Eltrombopag - charakterystyka produktu leczniczego; FDA. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2008/022291s000\\_SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_SumR.pdf) (15.12.2009).
2. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2005.
3. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and ... [Eur J Haematol Suppl. 2009] - PubMed result. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200301?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=9](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200301?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=9) (17.12.2009).
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. 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.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168–186.
6. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94(3):909–913.
7. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*. 2003; 122(6):966–974.
8. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(11):2377–2383.
9. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
10. Niesiobedzka-Kręzel Joanna. Małopłytkowość samoistna przewlekła: postępowanie standardowe i nowe sposoby leczenia. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17381821> (17.12.2009).
11. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversit... [Blood. 2009] - PubMed result. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=12](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=12) (17.12.2009).
12. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice gu... [Blood. 1996] - PubMed result. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez> (17.12.2009).
13. Management of immune thrombocytopenic purpura in a... [Mayo Clin Proc. 2004] - PubMed result. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15065616?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=3](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15065616?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3) (17.12.2009).
14. Bizzone L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European Journal of Haematology*. 2006; 76(3):210–216.

15. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):535–556.
16. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1):3–40.
17. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9):2549–2554.
18. Cines DB, Wilson SB, Tomaski A, et al. Platelet antibodies of the IgM class in immune thrombocytopenic purpura. *The Journal of Clinical Investigation*. 1985; 75(4):1183–1190.
19. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, et al. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120 (Suppl):
20. Provan D. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2003; 120(4):574–596.
21. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190–4207.
22. Del Vecchio GC, De Santis A, Giordano P, et al. Management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to AIEOP consensus guidelines: assessment of Italian experience. *Acta Haematologica*. 2008; 119(1):1–7.
23. Yetman RJ. Evaluation and management of childhood idiopathic (immune) thrombocytopenia. *Journal of Pediatric Health Care: Official Publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. 2003; 17(5):261–263.
24. NHS. *Eltrombopag (SB 497115) in refractory chronic immune (or idiopathic) thrombocytopenic purpura*. 2007.
25. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005; 106(7):2244–2251.
26. GSK reports Promacta®/Revolade® (eltrombopag) significantly increased platelet counts and reduced bleeding in long-term study of patients with chronic ITP. [http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008\\_pressrelease\\_10135.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008_pressrelease_10135.htm) (16.12.2009).
27. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use summary of positive opinion for REVOLADE.
28. EMA. EPARs for authorised medicinal products for human use - Revolade. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001110/human\\_med\\_001322.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001110/human_med_001322.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true) (9.3.2012).
29. GSK Commercial Sp. z o.o. Eltrombopag - charakterystyka produktu leczniczego, Polska. GSK.

30. Romipolstim - charakterystyka produktu leczniczego; EME. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000942/human\\_med\\_000938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000942/human_med_000938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (9.3.2012).
31. Rituksymab - charakterystyka produktu leczniczego; EMA. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/025998pl1.pdf> (16.12.2009).
32. Morbidity and mortality in adults with idiopathic ... [Blood. 2001] - PubMed result. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313240?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=12](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313240?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=12) (16.12.2009).
33. Prednizon - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=669> (16.12.2009).
34. Metylprednizolon - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. [http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=549&\\_tc=3A5AFCB2979B4381B0819E42443B61AA](http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=549&_tc=3A5AFCB2979B4381B0819E42443B61AA) (16.12.2009).
35. Deksametazon - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=197> (16.12.2009).
36. Immunoglobulina ludzka - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks Lekow MP. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=387](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=387) (26.8.2011).
37. Jan Fibak. *Chirurgia podręcznik dla studentów*. Warszawa 2005.
38. Winkrystyna - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=843](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=843) (26.8.2011).
39. Winblastyna - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=829> (16.12.2009).
40. Danazol - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=193> (16.12.2009).
41. Cyklosporyna - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=180> (16.12.2009).
42. Cyklofosfamid - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=178> (16.12.2009).
43. Azatiopryna - charakterystyka produktu leczniczego; Indeks leków MP. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=98> (16.12.2009).
44. PBAC. Public summary document - Eltrombopag. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/82191315F2AC6D68CA2578BD008356EF/\\$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/82191315F2AC6D68CA2578BD008356EF/$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (9.8.2011).
45. HAS. Commission de la transparence - Revolade. HAS [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/revolade\\_-\\_ct-8151.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/revolade_-_ct-8151.pdf).
46. CADTH. Eltrombopag Olamine - CDEC Final Recommendation. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Revolade\\_Oct-26-11\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Revolade_Oct-26-11_e.pdf) (12.3.2012).



47. Scottish Medicines Consortium. Eltrombopag - rekomendacja Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/eltrombopag\\_Revolade\\_FINAL\\_July\\_2010.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/eltrombopag_Revolade_FINAL_July_2010.pdf) (8.8.2012).
48. NHS. Eltrombopag - rekomendacja (NHS). <http://www.nice.org.uk/media/210/31/2010067EltrombopagForIdiopathicThrombocytopenicPurpura.pdf> (17.6.2010).
49. NICE. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13250/51269/51269.pdf>.
50. NCPE. Cost-effectiveness of eltrombopag (Revolade) for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). NCPE [http://www.ncpe.ie/u\\_docs/doc\\_206.pdf](http://www.ncpe.ie/u_docs/doc_206.pdf).
51. FDA. FDA Drug Safety Communication: Modified Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Nplate (romiplostim) and Promacta (eltrombopag). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm280165.htm> (16.3.2012).
52. EMA. Romiplostim - decyzja o dopuszczeniu do obrotu na terenie UE. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nplate/H-942-en6.pdf> (18.6.2010).
53. AOTM. Romiplostim - rekomendacja (AOTM). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R\\_13\\_2010\\_Nplate\\_SRK\\_19\\_06\\_2010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf) (17.6.2010).
54. PBAC. Romiplostim - rekomendacja (PBAC). [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4422C88738DB0D23CA25765600793A7E/\\$File/Romiplostim%20NPLATE%20Amgen%20PBAC%20PSD%205-13%202009-07%20PBAC%20FINAL%20merged.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4422C88738DB0D23CA25765600793A7E/$File/Romiplostim%20NPLATE%20Amgen%20PBAC%20PSD%205-13%202009-07%20PBAC%20FINAL%20merged.pdf) (17.6.2010).
55. HAS. Commission de la transparence - Nplate. HAS [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_6737/affichage?text=romiplostim&opSearch=OK&catName=true&replaceFileDoc=false&searchInFiles=false&portlet=c\\_39085](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6737/affichage?text=romiplostim&opSearch=OK&catName=true&replaceFileDoc=false&searchInFiles=false&portlet=c_39085).
56. CADTH. Romiplostim - rekomendacja (CADTH). [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf) (17.6.2010).
57. NICE. Romiplostim - rekomendacja (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=45987> (17.6.2010).
58. NICE. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NHS <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf>.
59. Scottish Medicines Consortium. Romiplostim - rekomendacja Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim\\_Nplate\\_FINAL\\_May\\_2009\\_Amended\\_1\\_Sept\\_2009\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim_Nplate_FINAL_May_2009_Amended_1_Sept_2009_for_website.pdf) (8.8.2012).
60. CADTH. CEDAC Final Recommendation - Romiplostim (Nplate - Amgen Canada Inc.) Indication: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. CADTH [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf).
61. PBAC. Public summary document - romiplostim. PBAC [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/449317621D0D7917CA25774D0015BEB0/\\$File/Romiplostim%20Mar%202010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/449317621D0D7917CA25774D0015BEB0/$File/Romiplostim%20Mar%202010.pdf).
62. Opinia eksperta - [REDACTED]



78. Kuter. Long-term efficacy and safety of romiplostim treatment of adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): Final report from an open-label extension study. *53rd ASH Annual Meeting and Exposition*. 2010; Abstract 68:
79. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; 113(10):2161–2171.
80. Bussel J. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study. Abstract no. 681. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 22(114):
81. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Oral Eltrombopag for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):3432.
82. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-Term Treatment with Romiplostim in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): 3-Year Update from An Open-Label Extension Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):402.
83. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European Journal of Haematology*. 2009; 83(2):83–89.
84. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 331(18):1207–1211.
85. Rocznik Demograficzny 2009. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_3697\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_3697_PLK_HTML.htm) (12.2.2010).
86. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9):2549–2554.
87. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
88. „Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)” Terapeutyczny Program Zdrowotny.

## 14. ANEKS

**Tabela 20.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed

Lp.	Zapytanie	Wynik
#01	Werlhof's Disease	5906
#02	Disease, Werlhof's	5906
#03	Werlhofs Disease	5701
#04	Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune	6572
#05	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	5701
#06	Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras	5701
#07	Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic	5701
#08	Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic	5701
#09	Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic	5701
#10	Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic	5701
#11	Werlhof Disease	5710
#12	Autoimmune Thrombocytopenic Purpura	6572
#13	Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras	5703
#14	Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic	6572
#15	Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic	5703
#16	Thrombocytopenic Purpuras, Autoimmune	5703
#17	Autoimmune Thrombocytopenia	7556
#18	Autoimmune Thrombocytopenias	5750
#19	Thrombocytopenia, Autoimmune	7554
#20	Thrombocytopenias, Autoimmune	5750
#21	Immune thrombocytopenic purpura	2619
#22	Autoimmune thrombocytopenic purpura	6572
#23	ITP	7548
#24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	10684
#25	Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, English, French, German, Polish	914

**Tabela 21.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CENTRAL

Lp	Zapytanie	Wynik
#1	Immune thrombocytopenic purpura	86
#2	Autoimmune thrombocytopenic purpura	24
#3	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	164
#4	(#1 OR #2 OR #3)	209



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 23.  
 Wyniki badania ankietowego dotyczącego schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu ITP w Polsce

Pytanie (N respondentów)*	Odpowiedź
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

