

**Analiza problemu decyzyjnego**  
**Wniosek refundacyjny Nplate<sup>®</sup>**

██████████  
██████████████████  
██████████████  
████████████████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]



## SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	6
2. INDEKS SKRÓTÓW .....	7
3. STRESZCZENIE .....	10
4. PROBLEM DECYZYJNY .....	12
4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	12
4.1.1. Populacja .....	12
4.1.1.1. Problem zdrowotny .....	13
4.1.1.2. Istniejąca praktyka [10] .....	17
Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego .....	19
Polskie wytyczne postępowania klinicznego [10] .....	22
4.1.2. Interwencja oceniana [1] .....	24
4.1.2.1. Wskazania.....	24
4.1.2.2. Dawkowanie.....	25
4.1.2.3. Przeciwwskazania .....	25
4.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Nplate® .....	26
4.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji .....	26
4.1.2.6. Decyzje refundacyjne .....	30
4.1.3. Interwencja alternatywna .....	30
4.1.3.1. Eltrombopag [53, 54] .....	33
4.1.3.2. Terapia standardowa.....	34
Dożylna immunoglobulina .....	35
Kortykosteroidy .....	35
Rytuksymab .....	36
Azatiopryna .....	36
Cyklosporyna .....	37
Cyklofosfamid .....	37
Mykofenolan mofetylu.....	38
Danazol.....	38
Alkaloidy <i>vinca</i> .....	39
4.1.4. Efekty zdrowotne .....	39
4.1.5. Typ badania .....	40
4.1.6. Omówienie rekomendacji NICE.....	40
5. ZAŁĄCZNIK .....	45
5.1. PLATE- Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Płamicy Małopłytkowej w Polsce....	45

---

5.2. <i>Grades of recommendation for antithrombotic agents -American College of Chest Physicians of evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)</i> .....	48
5.3. Poziomy dowodu i siły zaleceń (PAMW 2010) .....	49
5.4. Wykaz refundowanych technologii opcjonalnych w ramach terapii standardowej z określeniem sposobu oraz poziomu finansowania ....	50
6. SPIS TABEL .....	62
7. PIŚMIENICTWO .....	63

# 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Lista osób zaangażowanych w tworzenie analizy problemu decyzyjnego stanowiącego część raportu HTA w 2009 roku

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

Lista osób obecnie zaangażowanych w tworzenie analizy problemu decyzyjnego (2011/2012 r.)

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

Data zakończenia analizy: kwiecień 2012 r.

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



---

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>American Society of Hematology</i> )
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CD</b>	antygen różnicowania komórkowego ( <i>cluster of differentiation</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FACIT</b>	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
<b>FACT-Th6</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia</i>
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FSH</b>	hormon folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> )
<b>GnRH</b>	gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HRQL</b>	jakość życia zależna od stanu zdrowia ( <i>health-related quality of life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b><i>i.m.</i></b>	domięśniowo ( <i>intra-muscular</i> )
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>ITP</b>	pierwotna małopłytkowość immunologiczna ( <i>immune thrombocytopenic purpura</i> )
<b>ITP-PAQ</b>	<i>Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire</i>
<b><i>i.v.</i></b>	dożylnie ( <i>intra-venous</i> )

---

<b>IVIG</b>	dożylnie preparaty immunoglobulin ( <i>intravenous immunoglobulin</i> )
<b>LH</b>	hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone</i> )
<b>MDS</b>	zespoły mielodysplastyczne ( <i>myelodysplastic syndrome</i> )
<b>MEI-SF</b>	<i>Motivation and Energy Inventory: Short Form</i>
<b>MPA</b>	kwas mykofenolowy
<b>MPAG</b>	glukuronid kwasu mykofenolowego
<b>MPV</b>	średnia objętość płytek ( <i>mean platelet volume</i> )
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
<b>PL</b>	placebo
<b>p.o.</b>	doustnie ( <i>per os</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>pts</b>	pacjenci
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RMI</b>	romiploctym
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>s.c.</b>	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TCGF</b>	czynnik wzrostu komórek
<b>TPO</b>	trombopoetyna
<b>TPO-R</b>	receptor dla trombopoetyny

---

<b>vs</b>	<i>versus</i>
<b>wg</b>	według
<b>ww.</b>	wyżej wymienione

### 3. STRESZCZENIE

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla romiplostymu (Nplate®) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu. Analiza jest ograniczona do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Nplate®.

W analizie przedstawiono ogólne zasady postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu, jakim jest ITP, w oparciu o aktualne polskie i zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego oraz istniejącą praktykę. Zawarto również informacje odnośnie krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

Romiplostym (Nplate®) należący do grupy agonistów receptora TPO z dniem 27 maja 2005 roku zakwalifikowany został przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*) w ramach zarejestrowanego wskazania.

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Jak dotąd w pięciu krajach (Polsce, Wielkiej Brytanii, Szkocji, Australii oraz Szwecji) wydano pozytywną rekomendację dla leku Nplate® w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP. Z uwagi na wagę oraz wysoką przydatność rekomendacji NICE (Wielka Brytania), mającej równocześnie status przeglądu systematycznego, została szczegółowo

przeanalizowana. Weryfikacja przeglądu NICE posłużyła wytyczeniu kierunku analitycznego, jak również zakresu analizy w ocenie rozpatrywanej technologii medycznej.

Obecnie w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną postacią ITP stosowane są takie leki jak: prednizon, danazol, azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, które wykazują jednak ograniczoną skuteczność i powodują obecność istotnych działań niepożądanych. Ponadto, w krwawieniach zagrażających życiu stosowane są również: dożylnie immunoglobuliny, duże dawki metylprednizolonu, przetoczenie koncentratu płytek, koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa. W najbardziej opornych przypadkach stosowane jest skojarzone leczenie immunosupresyjne oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Natomiast zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi postępowania klinicznego opcją skuteczną, jak również rekomendowaną jest zastosowanie leczenia z udziałem romiplostymu.

Uwzględniając polskie oraz zagraniczne standardy leczenia omawianej jednostki chorobowej oraz wytyczne AOTM za potencjalny komparator dla ocenianej interwencji uznano terapię standardową, w skład której wchodzi m.in.: leczenie *Watchful Waiting* oraz terapia aktywna (rytuksymab, leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, cyklofosfamid), danazol oraz alkaloidy *vinca*). Biorąc pod uwagę art. 25 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zasadnym jest przeprowadzenie dodatkowego porównania romiplostymu z eltrombopagiem.

Na podstawie powyższych informacji sformulowano następujące pytanie badawcze:

- **Populacja (P):** dorośli pacjenci z ITP, u których:
  - 1) wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
  - 2) nie wykonano splenektomii, z uwagi na przeciwwskazanie do jej

przeprowadzenia. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku oraz z populacją, której dotyczy wnioskowany program lekowy;

- **Interwencja (I):** romiplostym podawany w cotygodniowych wstrzyknięciach podskórnych w dawce początkowej w wysokości 1 µg/kg masy ciała pacjenta;
- **Komparatory (C):** eltrombopag (Revolade®), terapia standardowa; placebo - w razie konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego lub braku możliwości porównania z aktywnymi komparatorami;
- **Punkty końcowe (O):** długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego, zastosowanie doraźnego leczenia wspomagającego, jakość życia, zgony, rezygnacje z leczenia, krwawienia, inne działania niepożądane;
- **Rodzaj badania (S):** badania z randomizacją (typu RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Na podstawie analizy rekomendacji NICE (TA 221, TA 205) oraz przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego wytyczono następujące kierunki analizy klinicznej:

1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zostanie wykonana metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* oraz wytycznych AOTM dla następujących porównań:
  - a. Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu z eltrombopagiem

przez wspólną grupę referencyjną przy wykorzystaniu metody Buchera;

- b. Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej romiplostymu z terapią standardową;
  - c. Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej romiplostymu z placebo, przy założeniu, że wszyscy pacjenci dodatkowo otrzymują terapię standardową.
2. Ocena efektywności praktycznej zostanie wykonana w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
  3. Przeprowadzona również zostanie poszerzona ocena bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie produktu leczniczego (*Periodic Safety Update Report*).

Z uwagi na różny stopień ryzyka pacjentów z ITP w kontekście przebytego lub nieprzebytego zabiegu splenektomii, analiza powinna zostać przeprowadzona dla trzech subpopulacji pacjentów: po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej.

Powstały w oparciu o APD przegląd systematyczny, analiza efektywności ekonomicznej oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinny zawierać porównanie wskazanych technologii odpowiednio pod względem efektywności klinicznej, efektywności kosztowej (opłacalności) oraz wpływu na budżet płatnika publicznego. Tak przeprowadzony raport HTA będzie spełniać kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

---

## 4. PROBLEM DECYZYJNY

### 4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest sprecyzowanie pytania badawczego (schemat PICO) oraz zakresu analizy efektywności klinicznej dla romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (idiopatycznej), a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Nplate®).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Sp. z o.o.*

#### 4.1.1. Populacja

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których:

- wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- nie wykonano splenektomii, z uwagi na przeciwwskazanie do jej przeprowadzenia [1].

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku oraz z populacją, której dotyczy wnioskowany program lekowy [1].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą rzadką, na którą chorują zwykle osoby w wieku 30 – 60 lat, z zachorowalnością roczną w ogólnej populacji dorosłych szacowaną na 3,5 przypadków na 100 000 [2, 3]. Według badania przeprowadzonego w latach 1979 - 1999 w Danii zachorowalność na ITP rośnie wraz z wiekiem (roczna zachorowalność na ITP w populacji osób w wieku > 15 lat wynosiła 2,64/100 000, a w wieku > 60 lat przekraczała 4,5/100 000) i jest nieznacznie większa u kobiet (w populacji > 60 lat różnice zależne od płci zanikały) [4]. W innym badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w północnej Anglii, w latach 1993 - 1999 nie stwierdzono różnic zależnych od płci, z wyjątkiem grupy osób w wieku 45 - 59 lat, cechującej się większą zachorowalnością wśród kobiet [5]. ITP ulega samoistnej remisji u 5-11% dorosłych pacjentów [2, 3, 5]. W Europie, co roku stwierdza się ok. 20 863 przypadków pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [6].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość

---

dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Dane epidemiologiczne dotyczące Polski oszacowano na podstawie projektu badawczego PLATE „Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Plamicy Małopłytkowej w Polsce” [3, 7]. Projekt badawczy PLATE zawiera dane odnośnie liczby pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, sposobów rozpoznania i leczenia chorych z ITP objętych opieką w [REDACTED] ośrodkach w Polsce podczas 12-msc. okresu obserwacji (01.10.2007-30.09.2008). Pytania ankiety (patrz Załącznik, rozdział 5.1) dotyczące dorosłych chorych leczonych w ośrodkach (poradnia, oddział/klinika) oraz niebiorących udziału w badaniach klinicznych zostały podzielone na dwie części. Pierwsza nich dotyczy nowych chorych, którzy zgłosili się do ośrodka w ostatnim roku (liczba nowych pacjentów zgłaszających się do ośrodka, najczęstsze powody zgłaszania się, liczba płytek krwi z jaką chorzy zgłaszają się do ośrodka), natomiast druga część odnosi się do wszystkich chorych, leczonych w ośrodku w ciągu ostatniego roku (łączna liczba pacjentów leczonych w ośrodku w ciągu ostatniego roku, podział procentowy chorych w zależności od etapu choroby, metody leczenia: terapia kortykosteroidami, splenektomia, stosowanie niestandardowych metod leczenia).

Liczba noworozpoznanych pacjentów z ITP zgłaszających się w ciągu analizowanego roku (01.10.2007 r. - 30.09.2008 r.) do placówki medycznej (poradni hematologicznej lub oddziału hematologicznego) oszacowana na podstawie powyższych danych wyniosła [REDACTED] pacjentów, natomiast łączna liczba pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną zarejestrowanych w badanych [REDACTED] ośrodkach wynosi [REDACTED]. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000 [3, 7].

Zachorowalność na ITP w Europie wykazuje niewielką tendencję wzrostową, zatem różnica pomiędzy rokiem 2008, w którym zakończono badanie a rokiem 2012 nie powinna być istotnie różna. Zgodnie z opinią [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **4.1.1.1. Problem zdrowotny**

##### **Definicja**

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), zwana dawniej samolstną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową lub chorobą Werlhofa, stanowi istotny problem kliniczny [2, 8]. Jest to bowiem schorzenie hematologiczne o podłożu autoimmunologicznym polegające na niszczeniu płytek krwi. Układ odpornościowy osoby chorej wytwarza przeciwciała przeciw antygenom płytkowym, powodując niszczenie płytek krwi oraz zahamowanie ich produkcji w szpiku kostnym. Dlatego też osoby chore na ITP są obciążone ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów krwotocznych. Dodatkowo, u osób dorosłych częściej występuje przewlekła postać ITP, wymagająca zindywidualizowanego monitorowania oraz leczenia

---

w celu utrzymania liczby płytek krwi na bezpiecznym poziomie, co zapobiega wystąpieniu ww. poważnym incydentom krwotocznym [9].

Zgodnie z definicją, pierwotna małopłytkowość immunologiczna to choroba przebiegająca ze zmniejszeniem liczby płytek krwi obwodowej do wartości poniżej  $100 \times 10^9/l$ , przy braku znanych czynników indukujących chorobę i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością [10]. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową” (ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*). Nazwę tę zmieniono na „pierwotną małopłytkowość immunologiczną”, uwzględniając fakt, że u wielu pacjentów nie dochodzi do wystąpienia plamicy, a w większości przypadków choroba ma charakter (auto)immunologiczny, a nie idiopatyczny [11]. Pierwotnie sądzono, że jedynym mechanizmem leżącym u podłoża ITP jest niszczenie płytek krwi przez przeciwciała. Niemniej jednak, coraz więcej dowodów wskazuje na to, że patofizjologia obejmuje inne mechanizmy, takie jak niszczenie płytek za pośrednictwem limfocytów T oraz suboptymalne wytwarzanie płytek krwi w szpiku kostnym [9].

Podsumowując, ITP to choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się przyspieszonym niszczeniem płytek krwi przez autoprzeciwciała przeciwplatekcyjne należące do klasy IgG skierowane przeciwko glikoproteinom występującym na powierzchni płytek krwi i skracające ich czas życia [2]. Mechanizm powstawania małopłytkowości jest procesem złożonym, w którym rolę odgrywają również limfocyty T oraz upośledzone wytwarzanie płytek krwi [10].

Leczenie schorzenia ma zatem na celu utrzymanie liczby płytek krwi na dostatecznie wysokim poziomie, by zapobiec występowaniu klinicznie istotnych krwawień [2, 8].

Pierwotną małopłytkowość immunologiczną można podzielić na dwie grupy, biorąc pod uwagę następujące kryteria: wiek pacjentów (dorośli i dzieci) oraz czas trwania choroby (ostra, przetrwała lub przewlekła). Dziecięca małopłytkowość immunologiczna jest zwykle ostrą (choć zdarzają się również przypadki przewlekłe) samoistnie ustępującą chorobą występującą zazwyczaj 2–3 tygodnie po infekcji wirusowej lub szczepieniu. W odróżnieniu od dziecięcej, ITP dorosłych ma trudny do wykrycia początek i chroniczny przebieg. Nie jest wywołana przez wcześniejsze infekcje lub inne choroby [12]. Biorąc pod uwagę kryterium, jakim jest czas trwania choroby, ITP klasyfikuje się jako:

- nowo rozpoznaną (czyli do 3 miesięcy od momentu rozpoznania);
- przetrwałą (trwającą od 3 do 12 miesięcy);
- przewlekłą (trwającą  $\geq 12$  miesięcy) [10].



---

### **Etiologia i patogeneza**

Dokładna etiologia choroby nie jest znana. Wiadomo jednak, że rolę w powstawaniu ITP odgrywają autoprzeciwciała przeciw płytkowe, które powodują niszczenie płytek krwi lub upośledzenie ich wytwarzania w szpiku kostnym. Przeciwciała te należą zwykle do klasy IgG rzadziej IgM lub IgA, i są skierowane przeciwko płytkowym glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom błonowym występującym na powierzchni płytek krwi. Przyczyny takiego stanu rzeczy dotychczas nie ustalono [6]. Przypuszcza się, że wcześniejsze infekcje wirusowe i zakażenia *Helicobacter pylori* mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność. Miejscem wytwarzania autoprzeciwciał skierowanych przeciwko płytkowym glikoproteinom jest głównie śledziona, a po kilku tygodniach trwania choroby także szpik kostny. Oplaszczone przeciwciałami płytki krwi są fagocytowane przez makrofagi, posiadające na swojej powierzchni receptor dla fragmentu Fc przeciwciał. U około 40% chorych na ITP nie wykrywa się przeciwciał przeciw płytkowych [2]. Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości może być liza płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8). Stwierdzono także, że u osób chorujących na ITP poziom trombopoetyny (TPO) mierzony w plazmie lub surowicy jest zawsze niższy w porównaniu z osobami z innymi odmianami trombocytopenii [6].

Przebieg kliniczny choroby zależy m.in. od: stężenia przeciwciał przeciw płytkowych, aktywności receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin na makrofagach oraz od intensywności wytwarzania płytek. Zwiększona ekspresja receptora dla fragmentu Fc na makrofagach może być wynikiem działania toksyn bakteryjnych a także cytokin uwalnianych podczas zakażeń, np. interferonu gamma [2].

### **Rokowanie**

Rokowanie w przypadku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej uzależnione jest głównie od wieku pacjentów. Ponad 50% dzieci zdrowieje w przeciągu 4-8 tygodni od momentu rozpoczęcia choroby. Zgony z powodu ITP u dzieci notuje się w ok. 2% przypadków.

Odsetek spontanicznych remisji w populacji dorosłych chorych na ITP waha się od 5% do 11% [2, 5, 3]. W prospektywnej obserwacji trwającej 60 miesięcy, w której brało udział 245 nowo zdiagnozowanych chorych (wśród nich 45 bez leczenia), remisja wystąpiła u 5 osób [5]. W innych badaniach obserwowano 5,5% remisji (spośród 51% nieleczonych chorych obserwowanych przez około 43 miesiące) oraz 9% remisji (spośród 208 dorosłych z ITP podczas długotrwałej obserwacji) [3, 10].

W retrospektywnej analizie 17 badań (*Cohen 2010*) obejmującej 1817 chorych, ryzyko zgonu z powodu ciężkiego krwawienia wyniosło 49/1258-3023 pacjento-lat. Ryzyko to było zależne od wieku i wahało się od 0,4% dla chorych w wieku < 40 lat, 1,2% w wieku 40-60 lat, do 13% w wieku > 60 lat. Śmiertelność 5-letnią określono na 2% dla młodszych chorych, a 48% dla starszych. Rokowanie dla postaci opornych ITP nie jest dobre – przewidywany czas życia 30-letniej kobiety ulega skróceniu o 20,4 lat [13]. Pacjenci, u których po 2 latach od rozpoznania liczba płytek krwi wynosi < 30 x 10<sup>9</sup>/l, są szczególnie narażeni na ciężkie powikłania krwotoczne, zwiększające śmiertelność 4,2-krotnie (95% CI: 1,7; 10) [14].

---

Rokowanie u pacjentów z ITP, u których przeprowadzono zabieg splenektomii jest trudne do określenia. Nie da się przewidzieć efektów splenektomii. Zestawienie zbiorcze wyników 47 badań obejmujących 2599 dorosłych chorych na ITP poddanych splenektomii wykazało 66% remisji, przy czym średni czas obserwacji wynosił 29 miesięcy. Do najczęstszych powikłań należą zakażenia i pooperacyjna zakrzepica żylna. Po splenektomii około 30% chorych wymaga dalszego leczenia ze względu na utrzymującą się lub nawracającą małopłytkowość [2].

### **Rozpoznanie**

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ustala się na podstawie wykluczenia innych stanów lub chorób za pomocą wybiórczych badań diagnostycznych [8].

Zgodnie z polskimi zaleceniami z 2010 roku, do badań podstawowych zalicza się:

- wywiad rodzinny i medyczny;
- badanie przedmiotowe;
- morfologia krwi i retikulocytów;
- badanie rozmazu krwi obwodowej;
- ocena biopsji szpiku kostnego – u chorych po 60 roku życia w celu wykluczenia zespołów mielodysplastycznych (MDS); u chorych z nieprawidłowościami i objawami ITP; przed splenektomią;
- test określający grupę krwi;
- bezpośredni test antyglobulinowy;
- badanie w kierunku zakażenia HIV;
- badania w kierunku zakażenia HCV;
- test w kierunku obecności *Helicobacter pylori* (ograniczone zastosowanie w Polsce; zamiast testu immunologicznego polecany jest mocznikowy test oddechowy lub badanie na obecność antygenu w kale) [10].

Do badań o potencjalnej przydatności w diagnostyce ITP należą:

- test na przeciwciała dla specyficznych glikoprotein;
- test na przeciwciała antyfosfolipidowe (włączając antykardiolipinowe i antykoagulant toczniowy);
- test na przeciwciała przeciwtruczycowe oraz ocena czynności tarczycy;
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
- test na przeciwciała przeciwjądrowe;
- badanie reakcji łańcuchowej polimerazy dla parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii.

Wśród dodatkowych badań, których przydatność w diagnostyce nie została udowodniona lub jest niepewna, można wymienić:

- badanie stężenia trombopoetyny w surowicy;
- badanie płytek retikularnych (cytometria przepływowa);
- badanie stężenia immunoglobuliny G towarzyszącej płytkom krwi (PaIgG);

- 
- badanie przeżywalności płytek krwi;
  - czas krwawienia;
  - aktywność dopełniacza w surowicy krwi [10].

#### **Obraz kliniczny**

ITP może mieć charakter ostry lub przewlekły. Objawia się najczęściej:

- krwawieniami z nosa, dziąseł;
- obfitymi i przedłużającymi się krwawieniami miesiączkowymi;
- powstawaniem wybroczyn skórnych (skłonność do siniaczenia się);
- rzadko krwotokami do przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego;

Obrazowi klinicznemu mogą towarzyszyć/towarzyszą następujące odchylenia w badaniach dodatkowych:

- liczba płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ;
- obecność płytek olbrzymich;
- zwiększona objętość krwinek płytkowych;
- zwiększona liczba megakariocytów bez cech dysplazji w biopsji szpiku;
- nieprawidłowy czas krwawienia;
- nieprawidłowy wskaźnik zużycia protrombiny [2, 10].

#### **4.1.1.2. Istniejąca praktyka [10]**

Celem leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest ochrona chorego przed wystąpieniem niebezpiecznych krwawień poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Ryzyko wystąpienia krwawienia ocenia się na podstawie liczby płytek krwi (z badań wynika, iż pacjenci z liczbą płytek krwi  $< 30 \times 10^9/l$  są szczególnie narażeni na ciężkie powikłania krwotoczne) oraz subiektywnie (z doświadczenia lekarza) na podstawie obrazu klinicznego. W oparciu o powyższą ocenę wdraża się leczenie planowe lub ratujące życie.

Zatem, przy podejmowaniu decyzji o wyborze właściwego postępowania należy uwzględnić czynniki wpływające na częstość i nasilenie powikłań krwotocznych tj. liczba płytek krwi, wiek pacjenta, zakażenia, niewydolność nerek, stosowanie leków upośledzających hemostazę lub powodujących uszkodzenie śluzówki żołądka oraz styl życia.

Leczenia wymagają zwykle chorzy z liczbą płytek krwi  $< 20-30 \times 10^9/l$  i/lub objawami skazy krwotocznej. U pacjentów, u których liczba płytek jest większa niż  $50 \times 10^9/l$  leczenie jest rzadko wskazane (za wyjątkiem wystąpienia innych okoliczności zwiększających ryzyko krwawień).

W pierwszej kolejności w leczeniu ITP stosuje się leczenie farmakologiczne polegające m.in. na podawaniu kortykosteroidów, zwykle prednizonu stosowanego doustnie w dawce początkowej

---

1–1,5 mg/kg mc./d, aż do uzyskania zwiększenia liczby płytek krwi  $> 50 \times 10^9/l$  (zwykle od kilku dni do kilku tygodni). Następnie stopniowo zmniejsza się dawki i w większości przypadków całkowicie odstawia lek. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, w ciągu 4 tygodni należy zakończyć terapię. Innymi stosowanymi kortykosteroidami są deksametazon oraz metylprednizolon. U ok. 80% chorych zastosowanie kortykosteroidów prowadzi do zwiększenia liczby płytek. Oporność na leczenie kortykosteroidami występuje u ok. 20% pacjentów.

W leczeniu ITP pierwszej linii stosuje się również dożylne immunoglobuliny (IVIG) w następujących schematach: 0,4 g/kg mc./d przez 5 dni lub 1 g/kg mc./d przez 1-2 dni. Najczęściej po 2-4 dniach występuje zwiększenie liczby płytek krwi, które utrzymuje się przez 1-4 tygodni (możliwość odpowiedzi na leczenie już w pierwszej dobie przy dawce IVIG równej 1g/kg/d). Równoczesne zastosowanie kortykosteroidów może u niektórych pacjentów wzmacniać odpowiedź na IVIG, a także zmniejszać reakcje związane z wlewem i zapobiegać aseptycznemu zapaleniu opon mózgowych.

W leczeniu ITP stosuje się także terapię lekami immunosupresyjnymi: cyklofosfamidem, azatiopryną, gdy istnieją przeciwwskazania do kortykoterapii lub splenektomii. Mechanizm działania tych leków polega na hamowaniu wytwarzania przeciwciał przeciwplatek. Ponieważ terapia lekami immunosupresyjnymi jest terapią cechującą się znaczną toksycznością, wskazania należy ustalać ostrożnie, szczególnie u chorych w młodym wieku. Po leczeniu powyższymi lekami immunosupresyjnymi (cyklofosfamid, azatiopryna) uzyskuje się poprawę kliniczną u ok. 25% pacjentów opornych na inne metody leczenia.

Do innych leków stosowanych w leczeniu ITP w przypadku nieskuteczności kortykoterapii i splenektomii lub w przypadku wyraźnych przeciwwskazań do stosowania wyżej wymienionych metod można zaliczyć terapię cyklosporyną A, mykofenolanem mofetylu, rytuksymabem, danazolem czy alkaloidami *Vinca* (winkrystyną).

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna może być leczona przy zastosowaniu inwazyjnych metod polegających na chirurgicznym usunięciu śledziony (splenektomia).

Wskazaniami do splenektomii są:

- ITP pierwotnie oporna na stosowanie kortykosteroidów przez 4-6 tygodni (utrzymywanie się liczby płytek  $< 30 \times 10^9/l$ );
- konieczność podawania prednizonu w dawce dobowej  $\geq 10$  mg w celu utrzymania „bezpiecznej liczby” płytek krwi [10].

W celu przygotowania pacjenta do splenektomii podaje się dożylnie immunoglobuliny (IVIG) oraz szczepionkę przeciwko pneumokokom, meningokokom i *Haemophilus influenzae*. Odsetek remisji ITP po splenektomii w kilku badaniach wynosił 80%, przy czym u 66% chorych remisja utrzymywała się przez co najmniej 5 lat bez konieczności stosowania dodatkowych leków. U pozostałych 34% pacjentów odnotowano całkowitą nieskuteczność splenektomii (14%) lub przejściowe zwiększenie liczby płytek krwi (20%).

Oporność na splenektomię i/lub leki pierwszego i drugiego wyboru odnotowuje się u około 20% chorych z ITP, a dodatkowo 10-20% chorych po zabiegu usunięcia śledziony ma nawrót

małopłytkowości. Ci chorzy z oporną na leczenie ITP często byli kwalifikowani do leczenia eksperymentalnego związanego z dużą toksycznością. Chorzy, u których nie występowały ciężkie krwawienia i/lub istotne objawy skazy krwotocznej często byli pozostawiani bez leczenia (nawet w przypadku, gdy liczba płytek krwi wynosiła u nich  $10 \times 10^9/l$ ) [10].

Podsumowując, pacjenci w Polsce z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) nie mają obecnie dostępu do aktywnego oraz skutecznego leczenia z użyciem agonistów receptora TPO.

### Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zależne jest od częstości i natężenia występowania krwawień oraz liczby płytek krwi w krwi obwodowej [15].

Starsze wytyczne dotyczące leczenia ITP opierały się głównie na seriach przypadków oraz opiniach ekspertów, opublikowanych przez *American Society of Hematology* (ASH) w 1996 r. [16] oraz przez *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) w 2003 roku [17].

21 października 2009 roku *American Society of Hematology* opublikowało (*prepublished online*) międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia pacjentów z rozpoznaniem ITP: „*International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*” [18], który jest źródłem nowych danych oraz rekomendacji. W oparciu o powyższy dokument zaleca się stosowanie romiplostymu (Nplate®), u dorosłych pacjentów z ITP, jako terapii drugiego rzutu po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami (I rzut leczenia ITP u pacjentów nowo zdiagnozowanych) oraz po niepowodzeniu pierwszej i drugiej linii leczenia (pacjenci, u których zabieg splenektomii okazał się nieskuteczny).

Szczegółowe dane dotyczące postępowania terapeutycznego w ITP opracowane na podstawie powyższych wytycznych ASH przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
Międzynarodowy konsensus opublikowany w roku 2009/2010: „*International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*” dotyczące w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [18]

<b>„International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia” 2009/2010 [18]</b>	
<b>Grupa chorych</b>	<b>Zalecenia wraz z siłą dowodów</b>
<b>Pierwszy rzut leczenia ITP (leczenie wstępne nowo zdiagnozowanych pacjentów)</b>	W pierwszej kolejności w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów z ITP stosuje się leczenie farmakologiczne polegające m. in. na podawaniu glikokortykosteroidów, zwykle prednizonu w dawce 0,5-2 mg/kg/d. Podawanie prednizonu w pełnej dawce powinno być kontynuowane przez okres 10-28 dni, a następnie dawka powinna być stopniowo zmniejszana. Zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIG) lub surowicy anty-D może być odpowiednie u pacjentów z ITP z dużym ryzykiem krwawień, a także u pacjentów nie odpowiadających na prednizon. W populacji pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii sterydami w wysokich dawkach (np. cukrzyca insulinozależna), jako leczenie pierwszego rzutu zalecane jest stosowanie IVIG oraz surowicy anty-D.

Grupa chorych	Zalecenia wraz z siłą dowodów
<b>Leczenie ITP w nagłych przypadkach (leczenie doraźne)</b>	<p>W ITP leczenie obejmujące wysokie dawki dożylnych kortykosteroidów oraz immunoglobulin IVIG powinno zostać wdrożone jako doraźny środek ratunkowy u pacjentów w stanie zagrożenia życia, u których istnieje pilna potrzeba zwiększenia liczby płytek krwi w ciągu 24 godzin (poziom dowodu C1 zalecenia klasy IV). Zasadne może być również przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, gdy ryzyko krwawienia jest duże lub gdy liczba płytek wynosi poniżej <math>10 \times 10^9/l</math>. Dodatkową opcją terapeutyczną może być podanie dożylnej surowicy anti-D, winkrystyny, antyfibrynolityków w skojarzeniu z terapią pierwszego rzutu (C2) oraz usunięcie śledziony (splenektomia).</p>
<b>Leczenie drugiego rzutu u pacjentów z ITP (farmakoterapia)</b>	<p>W leczeniu drugiego rzutu u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ITP, u których wykonano splenektomię, jak również pacjentów, u których nie przeprowadzono takiego zabiegu (A1, Ib) zaleca się stosowanie romiplostymu-agonisty receptora TPO będącego przedmiotem niniejszej analizy.</p> <p>Ponadto, dowody naukowe pochodzące z przeglądu systematycznego (badania kliniczne bez grupy kontrolnej) wykazały, że ponad połowa pacjentów z ITP opornych na kortykosteroidy uzyskała odpowiedź na terapię rytuksymabem. Odpowiedź długotrwała (liczba płytek <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> utrzymująca się przez 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia) wystąpiła u 15-20% pacjentów (B2, IIa).</p> <p>Rytuksymab posiada poziom rekomendacji C (klasa IV).</p> <p>W leczeniu ITP, przy niepowodzeniu powyższych metod leczenia, stosuje się terapię lekami immunosupresyjnymi obejmującymi mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i azatioprynę. Stosowanie danazolu lub dapsonu w skojarzeniu z kortykosteroidami pozwala na zmniejszenie ich dawki, stąd może być korzystne u pacjentów w podeszłym wieku oraz u chorych, u których zabieg splenektomii jest przeciwwskazany (B2, IIa/IIb). Cyklosporyna (2,5-3 mg/kg/d) stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem wpływa na wzrost liczby płytek krwi u pacjentów z ITP. U niektórych pacjentów niekorzystny profil bezpieczeństwa ogranicza stosowanie cyklosporyny (B2).</p>
<b>Leczenia drugiego rzutu u dorosłych pacjentów z ITP (zabieg operacyjny)</b>	<p>Obecnie, zabieg splenektomii jest najskuteczniejszym sposobem uzyskania trwałego wzrostu liczby płytek krwi, dającym największe prawdopodobieństwo wyleczenia ITP. Zalecany czas leczenia zachowawczego przed podjęciem decyzji przeprowadzenia zabiegu splenektomii u pacjentów z ITP wynosi minimum 6 miesięcy od momentu postawienia diagnozy, w związku z szansą spontanicznej remisji, która może wystąpić nawet 6-12 miesięcy po diagnozie, a sporadycznie nawet później (C2, III). W celu przygotowania pacjenta do splenektomii podaje się dożylnie immunoglobuliny (IVIG) lub surowicę anti-D oraz szczepionkę przeciwko pneumokokom, meningokokom i <i>Haemophilus influenzae</i> typu b. Skuteczność szczepionki może być osłabiona podczas podawania rytuksymabu. Niektóre badania donoszą, iż najbardziej czułym parametrem predykcyjnym odnośnie skuteczności usunięcia śledziony może być wykonanie badania diagnostycznego z użyciem płytek znakowanych indem (ang. <i>indium-labeled autologous platelet scanning</i>) (B3, III) – badanie wykonywane jedynie w kilku centrach na świecie.</p>
<b>Leczenie pacjentów z ITP po niepowodzeniu terapii pierwszego i drugiego rzutu</b>	<p>U pacjentów, u których wystąpiła jedynie krótkotrwała odpowiedź na leczenie po zabiegu usunięcia śledziony zalecane jest badanie w kierunku obecności tkanek śledzion dodatkowych (C2).</p> <p>Romiplostym jest wysoce skutecznym lekiem stosowanym po niepowodzeniu pierwszego i drugiego rzutu leczenia u dorosłych chorych z ITP, u których wykonano splenektomię, jak również pacjentów, u których nie przeprowadzono takiego zabiegu, opornych na zastosowane wcześniej metody leczenia (A1, Ib).</p> <p>Innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w ostateczności jest chemioterapia złożona (cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna, azatiopryna i etopozyd), Campath-1H i HSCT. Duże ryzyko działań niepożądanych związanych z innymi opcjami terapeutycznymi wymienionymi powyżej oraz brak badań klinicznych odnośnie tych leków ograniczają ich użycie (B3, IIb).</p>

Poziom dowodu A – dowody naukowe pochodzące z przynajmniej jednego badania kontrolowanego z randomizacją (zalecenie klasy Ib) lub z metaanalizy badań RCT (zalecenie klasy Ia).

Poziom dowodu B – dowody naukowe pochodzące z przynajmniej jednego dobrze zaplanowanego badania kontrolowanego bez randomizacji (zalecenie klasy IIa) lub badania quasi-eksperymentalnego (zalecenie klasy IIb) lub z dobrze zaplanowanego nieeksperymentalnego badania opisowego (zalecenie klasy III).

Poziom dowodu C – dowody oparte na opinii panelu ekspertów i/lub doświadczeniu klinicystów (zalecenie klasy IV).

---

Ostatnio wydane wytyczne ASH dotyczące postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z ITP pochodzą z 2011 r. Wytyczne *ASH 2011* [15] rekomendują wykonanie testów diagnostycznych na HCV i HIV u nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z ITP (1B). Sugerowane jest również: wykonanie dalszych badań w przypadku wystąpienia nieprawidłowości w liczbie płytek krwi (2C), natomiast nie konieczne jest badanie szpiku kostnego u pacjentów z typową ITP niezależnie od wieku chorego (2C). Szczegółowe informacje dotyczące uwzględnionych oznaczeń (siły dowodów) przedstawiono w załączniku 5.2.

Jak wspomniano powyżej, autorzy wytycznych *ASH 2011* [15] rekomendują zastosowanie leczenia, jedynie w przypadku wystąpienia liczby płytek krwi  $< 30 \times 10^9/l$  (2C). W powyższym przypadku rekomenduje się zastosowanie następujących schematów leczenia w zależności od konkretnej grupy chorych [15]:

- Leczenie ITP u dorosłych pacjentów nowo zdiagnozowanych (I rzut leczenia) obejmuje:
  - zastosowanie dłuższych cykli kortykosteroidów, wykazuje przewagę nad krótszymi cyklami kortykosteroidów lub IVIG (2B);
  - zastosowanie IVIG z kortykosteroidami w przypadku wymaganego wzrostu szybszego zwiększenia liczby płytek krwi (2B);
  - w przypadku przeciwwskazania do terapii kortykosteroidami rekomenduje się zastosowanie IVIG lub anty-D (u określonych pacjentów) (2C);
  - w przypadku stosowania IVIG wskazana dawka początkowa wynosi 1 g/kg i jest podawana jednorazowo; dawka może być stosowana ponownie w razie potrzeby (2B).
- Leczenie ITP u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi lub wystąpił nawrót po terapii kortykosteroidami:
  - rekomenduje się wykonanie splenektomii u pacjentów po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami (1B);
  - rekomenduje się zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny u pacjentów z ryzykiem wystąpienia krwawienia, u których wystąpił nawrót po splenektomii lub którzy mają przeciwwskazania do wykonania splenektomii i którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na co najmniej jedną inną terapię (1B);
  - można rozważyć terapię agonistami receptora trombopoetyny u pacjentów z ryzykiem wystąpienia krwawienia, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na jedną linię terapii np. kortykosteroidami, IVIG lub splenektomię (2C);
  - można rozważyć terapię rytuksymabem u pacjentów z ryzykiem wystąpienia krwawienia, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na jedną linię terapii np. kortykosteroidami, IVIG lub splenektomię (2C).
- Autorzy wytycznych rekomendują, iż usunięcie śledziony (zabieg splenektomii) techniką laparoskopową wykazuje podobną skuteczność, co metodą otwartą (1C).
- U dorosłych pacjentów po splenektomii zaleca się przerwać leczenie, w przypadku braku objawów choroby (pacjenci bezobjawowi) przy liczbie płytek krwi  $> 30 \times 10^9/l$  (1C).

Należy podkreślić, iż klasa agonistów receptora TPO, do której należy romiplostym, to jedyna opcja terapeutyczna stosowana w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu ITP, posiadająca siłę zaleceń A.

Romiplostym - agonista receptora TPO jest wysoce skuteczny w leczeniu drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, jak również pacjentów, u których nie wykonano splenektomii (siła zaleceń A, klasa Ib) [18]. Należy podkreślić, iż podczas stosowania agonistów receptora TPO odpowiedź na leczenie utrzymuje się do 5 lat w przypadku romiplostymu [19] oraz do 3 lat dla eltrombopagu [20, 21]. W większości przypadków zaprzestanie leczenia prowadzi do nawrotu trombocytopenii.

Romiplostym jest wysoce skuteczny w zwiększaniu liczby płytek zarówno u zdrowych ochotników, jak i pacjentów z ITP po niepowodzeniu terapii pierwszego i drugiego rzutu. Romiplostym jest zalecaną opcją terapeutyczną u pacjentów, u których wykonano splenektomię, jak również pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, opornych na zastosowane wcześniej metody leczenia (poziom dowodu A, klasa Ib) [18].

Dodatkowo należy podkreślić, iż produkt leczniczy Nplate<sup>®</sup> jest rekomendowany w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej na terenie Unii Europejskiej, Australii, Kanady, Stanów Zjednoczonych oraz Rosji. Nplate<sup>®</sup> został zakwalifikowany za lek sierocy stosowany w leczenie przewlekłej ITP w Stanach Zjednoczonych (2003), Szwajcarii (2005) oraz Japonii (2006) [22]. 27 maja 2005 roku romiplostym został oznaczony przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*) wskazany w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) i został wpisany do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/05/283 [23, 24].

### **Polskie wytyczne postępowania klinicznego [10]**

Aktualne polskie wytyczne (PAMW 2010) dotyczące leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną pochodzą z 2010 r. (*Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów*). W powyższych wytycznych określono, iż nadrzędnym celem leczenia chorych z ITP jest ochrona chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami bez narażenia na niebezpieczne krwawienia. Zlecenia PAMW 2010 r. są następujące (szczegółowy opis zastosowanych oznaczeń dotyczący zastosowanej siły zaleceń i poziomu dowodów przedstawiono w załączniku 5.3):

- 1) Pierwsza linia leczenia (początkowe leczenie nowo rozpoznanych przypadków ITP):
  - a) kortykosteroidy (prednizon 1-1,5 mg/kg/d) – standardowe leczenie dorosłych chorych, wymagających terapii i niemających przeciwwskazań do ich stosowania;
  - b) pełna, początkowa dawka prednizonu powinna być kontynuowana przez 10-21 dni, a następnie zmniejszana;



- 
- c) IVIG lub IV-anty-D<sup>1</sup> mogą być wskazane u pacjentów z czynnym krwawieniem, z dużym ryzykiem krwawień i nieodpowiadających na leczenie prednizonem;
  - d) IVIG lub IV anty-D<sup>2</sup> mogą być stosowane jako jedyne metody leczenia pierwszej linii u pacjentów z przeciwwskazaniami do kortykosteroidów.
- 2) Druga (farmakologiczna) linia leczenia dorosłych pacjentów z ITP:
- a) agoniści receptora trombopoetyny (TPO-R) mają udowodnioną skuteczność zarówno u pacjentów poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną (A, Ib);
  - b) odpowiedź na agonistów TPO-R utrzymuje się w czasie przewlekłego leczenia, co potwierdzają 5-letnie obserwacje dla romiplostymu, i często umożliwia redukcję dawki lub odstawienie innych leków stosowanych w terapii ITP; przerwanie leczenia prowadzi w większości przypadków do nawrotu małopłytkowości;
  - c) rytuksymab jest skuteczny u ponad połowy chorych w nawrocie ITP lub w przypadkach opornych na wcześniejsze leczenie (dowody oparte na analizie licznych niekontrolowanych badań); długotrwałe remisje występują u 15-20% pts (B, IIa); przed włączeniem leczenia należy wykluczyć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (C, IV);
  - d) leki immunosupresyjne tj. mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności innych sposobów leczenia ITP; wskazania do danazolu i dapsonu<sup>2</sup> dotyczą przede wszystkim pacjentów w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii (B, IIa/IIb);
  - e) cyklosporyna podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem zwiększa liczbę płytek; objawy niepożądane mogą ograniczać jej zastosowanie u części chorych (B).
- 3) Leczenie pacjentów opornych na pierwszą i drugą linię leczenia:
- a) agoniści TPO-R mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub odpornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia (A, Ib);
  - b) inne metody stosowane jako ostatnia linia leczenia obejmują wielolekową chemioterapię, campath-1H i przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych; toksyczność tych metod leczenia może być duża, a dowody na ich skuteczność są ograniczone.
- 4) Zalecenia odnośnie splenektomii:
- a) spośród wszystkich sposobów leczenia ITP, splenektomia stwarza największe szanse trwałego wyleczenia; uważa się, że przed przeprowadzeniem zabiegu warto odczekać co najmniej 6 m-cy od ustalenia rozpoznania ITP, gdyż u części pts z ITP obserwuje się późne remisje choroby (C, IV);
  - b) w podjęciu decyzji o przeprowadzeniu splenektomii pomocne może być wykazanie w scyntygraficznym badaniu obrazowym, iż autologiczne płytki krwi znakowane izotopem <sup>111</sup>In są niszczone głównie w śledzionie (B, III);

---

<sup>1</sup> Zgodnie z wytycznymi PAMW 2010 oraz opinią eksperta medycznego do tej pory w Polsce nie są dostępne preparaty IV anty-D

<sup>2</sup> Zgodnie z wytycznymi PAMW 2010 oraz opinią eksperta medycznego lek ten nie jest dostępny w Polsce

- c) u pacjentów z ITP poddanych splenektomii, u których bezpośrednio po zabiegu zanotowano zwiększenie liczby płytek krwi, a następnie w różnym czasie od zabiegu wystąpił nawrót małopłytkowości, należy poszukiwać śledziona dodatkowej (C);
  - d) każdego pacjenta poddanego planowanemu zabiegowi usunięcia śledziona należy zaszczerpić przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*; szczepienie może okazać się nieskuteczne, jeśli w ostatnim czasie chory otrzymywał rytuksymab.
- 5) Odnośnie postępowania w przypadkach stanów nagłych w ITP:
- a) w sytuacji, w której należy zwiększyć liczbę płytek w ciągu 24h, należy stosować leki pierwszego rzutu w terapii skojarzonej: duże dawki kortykosteroidów drogą dożylną i preparaty IVIG (C);
  - b) konieczne może być równoczesne przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych; dodatkowe możliwości leczenia stwarzają: immunoglobulina anty-RhD, alkaloidy *vinca rosea* i leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z lekami pierwszego rzutu (C) i splenektomia ze wskazań nagłych.

#### 4.1.2. Interwencja oceniana [1]

Interwencję ocenianą stanowi romiplostym (Nplate®). Romiplostym (AMG 531) to lek należący do klasy mimetyków trombopoetyny (TPO). AMG 531 jest białkiem stymulującym trombopoezę, zbudowanym z fragmentu Fc przeciwciała IgG1 oraz związanej z nim kowalencyjnie domeny białkowej odpowiedzialnej za przyłączenie cząsteczki leku do receptora trombopoetyny. Mechanizm działania romiplostymu jest podobny do mechanizmu działania występującej naturalnie w ludzkim organizmie trombopoetyny, która łącząc się ze swoim receptorem inicjuje w szpiku kostnym proces trombopoazy [1, 25].

Romiplostym występuje w postaci białego, liofilizowanego, pozbawionego konserwantów proszku. Fiolki jednorazowego użytku zawierają odpowiednio 250 lub 500 µg leku przeznaczonego do iniekcji podskórnych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (analiza BIA) refundacja romiplostymu (produkt leczniczy Nplate®) jest rozpatrywana w ramach programu lekowego leczenia ITP.

##### 4.1.2.1. Wskazania

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

Nplate® można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

#### 4.1.2.2. Dawkowanie

Dawka początkowa romiplostymu wynosi 1 µg/kg masy ciała tygodniowo. W momencie rozpoczęcia terapii aktualna masa ciała służy do dokładnego określenia odpowiedniej dawki romiplostymu. Następnie ustala się tygodniowe dawki romiplostymu w przyrostach 1 µg/kg aż do momentu, gdy liczba płytek krwi osiągnie wartość większą niż  $50 \times 10^9/l$ . Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/L$ , utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki).

Nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki leku, która wynosi 10 µg/kg masy ciała. Następnie dostosowywanie dawki leku należy przeprowadzać raz w miesiącu.

Dostosowanie odpowiednich dawek odbywa się w następujący sposób:

- jeżeli liczba płytek krwi wynosi  $< 50 \times 10^9/l$  zwiększa się cotygodniową dawkę o 1 µg/kg;
- jeżeli przez 2 kolejne tygodnie liczba płytek krwi wynosi  $> 150 \times 10^9/l$  należy zmniejszyć cotygodniową dawkę romiplostymu o 1 µg/kg;
- jeżeli liczba płytek wzrośnie do wartości  $> 250 \times 10^9/l$  należy przerwać podawanie romiplostymu i co tydzień oceniać liczbę płytek. Należy wznowić podawanie leku, jeżeli liczba płytek krwi spadnie do wartości  $< 150 \times 10^9/l$ , dawka po wznowieniu podawania romiplostymu powinna być zredukowana o 1 µg/kg na tydzień (względem ostatniej przyjętej przez pacjenta dawki leku).

W przypadkach, w których po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia dochodzi do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości  $50 \times 10^9/l$ , o ile jest to uzasadnione klinicznie, u tych pacjentów należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych (zmniejszenie dawki przy  $> 200 \times 10^9/l$ , przerwanie leczenia przy  $> 400 \times 10^9/l$ ).

Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 µg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Romiplostym może być stosowany wraz z innymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej takimi, jak: kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylna immunoglobulina (IVIg) oraz immunoglobulina anty-D. W trakcie leczenia skojarzonego romiplostymem z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy kontrolować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do jej wykroczenia poza zalecany zakres wartości. W trakcie leczenia skojarzonego z romiplostymem można zmniejszyć lub przerwać stosowanie kortykosteroidów, danazolu oraz azatiopryny. Aby uniknąć zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej zalecanej normy, ich liczba powinna być kontrolowana podczas zmniejszania dawek lub po zaprzestaniu podawania innych leków stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

#### 4.1.2.3. Przeciwwskazania

Nie istnieją dokładne informacje odnośnie stosowania romiplostymu przez kobiety w ciąży i matki karmiące. Stosowanie romiplostymu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia z powodu braku wystarczających danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa leku

w populacji pacjentów  $\leq 18$  roku życia. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie romiplostymu. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub białka produkowane przez *E. coli* [24].

#### 4.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Nplate®

27 maja 2005 roku romiplostym został oznaczony przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy wskazany w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) i został on wpisany do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/05/283 [23, 24].

Nplate® jest produktem firmy *Amgen Europe B.V.* i 04 lutego 2009 r. decyzją Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) preparat został dopuszczony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Nplate® można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, i u których splenektomia jest przeciwwskazana [24].

**Tabela 2.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Nplate® [1]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Nplate
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Wygląd proszku	biały, liofilizowany, pozbawiony konserwantów
Zawartość opakowania	Fiolki jednorazowego użytku zawierają odpowiednio 250 lub 500 µg leku przeznaczonego do iniekcji podskórnych. Fiolka 5 ml (bezbarwne szkło Typu I) z korkiem (guma z chlorobutyłu), kapsłem (aluminium) oraz zamknięciem typu flip-off (polipropylen). Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 4 fiołki z 250 µg romiplostymu.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenia nr: EU/1/08/497/001 EU/1/08/497/003
Kod ATC	B02BX04

#### 4.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – romiplostymu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [26], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [27],

---

*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [28], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [29], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [30], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [31], Szwedzkiego TLV (ang. Dental and Pharmaceutical Benefits Board) [32] i Haute Autorité de Santé (HAS) [33].* W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę odnalezionych zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla romiplostimu.

Tabela 3.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Nplate® w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)</b> [34]	Polisa/ 15 marzec 2010	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) (ITP), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami)	Pozytywna	Nplate® stanowi jedyną opcję terapeutyczną w samoistnej plamicy małopłytkowej, a jego sfinansowanie w ramach programu terapeutycznego NFZ dla tak zdefiniowanej populacji, zapewni utrzymanie prawidłowej praktyki klinicznej, uwzględniającej splenektomię. Jest to lek sierocy - w analizie kosztów użyteczności wykazano lepszy efekt zdrowotny w porównaniu z terapią standardową i dobry profil bezpieczeństwa nawet w długim horyzoncie czasowym. Brak innej skutecznej opcji terapeutycznej dostępnej w Polsce dla tej grupy chorych.
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE TA 221)</b> [35]	Wielka Brytania/ kwiecień 2011	Leczenie pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują oporność na standardowe leczenie aktywne oraz ratujące życie lub którzy mają ciężką postać choroby z dużym ryzykiem krwawienia wymagającym częstych terapii ratujących życie oraz jeśli producent udostępni lek z zaakceptowanymi zniżkami	Pozytywna	W dostępnych badaniach wykazano skuteczność kliniczną leku u pacjentów z ciężką postacią ITP, którzy są narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia krwawień wymagających powtarzających się i częstych terapii ratujących życie. Odnotowano, iż zastosowany model ekonomiczny wskazuje na wydłużenie się życia pacjentów stosujących terapię przy użyciu romiplostymu o 2-3 lata co wynika ze zmniejszenia się liczby krwawień zagrażających życiu pacjenta. Producent udostępnił lek w schemacie ze zniżkami dla pacjenta. Komitet <i>NICE</i> uznał, że romiplostym posiada nowatorski mechanizm działania (jako agonista receptora trombopoetyny) i stanowi "dużą zmianę" w leczeniu ITP, ponieważ nie posiada właściwości immunosupresyjnych.
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b> [36]	Szkocja/ 4 wrzesień 2009	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) (ITP), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (kortykosteroidy, immunoglobuliny) oraz jako leczenie drugiej linii u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, a u których zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany. Lek jest ograniczony do użytku dla pacjentów z ciężką postacią objawowej ITP lub pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia krwawień	Pozytywna	Wykazano znacząco lepszą skuteczność leku w porównaniu z placebo w utrzymywaniu liczby płytek krwi na (lub powyżej) minimalnym docelowym poziomie u uprzednio leczonych pacjentów z ITP. Zaznaczono, że w rzeczywistości tylko niewielka grupa pacjentów będzie mogła otrzymywać romiplostym. Podczas leczenia romiplostymem należy zachować szczególną ostrożność, u pacjentów z ostrą objawową postacią ITP lub u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień. Szkockie Konsorcjum ds. Leków uznało produkt Nplate® za lek sierocy 01 października 2009 roku.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b> [37]	Australia/ marzec 2010	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) (ITP), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na splenektomię oraz leczenie pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, a którzy wykazują niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję zarówno na terapię kortykosteroidami jak i immunoglobulinami	Pozytywna	Wystawiona przez PBAC początkowo negatywna rekomendacja dotycząca finansowania leku Nplate <sup>®</sup> ze środków publicznych wynikała ze zbyt szerokiej wnioskowanej populacji, uwzględniającej również pacjentów bez przeciwwskazania do splenektomii. Po zawężeniu populacji PBAC wydał rekomendację pozytywną.  Wykazano wysoką, lecz akceptowalną efektywność kosztową leku w porównaniu do placebo, ale wyższą częstość wystąpienia łagodnych do umiarkowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b> [38]	Kanada/ 27 maj 2010	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) (ITP), u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na splenektomię oraz leczenie pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, a którzy wykazują niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję zarówno na terapię kortykosteroidami jak i immunoglobulinami	Negatywna	CEDAC rekomenduje niefinansowanie leku Nplate <sup>®</sup> ze środków publicznych gdyż Nplate <sup>®</sup> nie jest efektywny kosztowo, a szkody wynikające z jego stosowania są niepewne. Należy jednak zauważyć, że populacja, dla której wnioskowano o refundację jest szersza od populacji, dla której ten produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych w innych krajach. Obejmuje, bowiem również pacjentów bez splenektomii, którzy nie mieli przeciwwskazań do tego zabiegu.
<b>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)</b> [39]	Szwecja/ kwiecień 2010	Leczenie pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy mają przeciwwskazania do splenektomii, a wykazują niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję na leczenie kortykosteroidami i/lub immunoglobulinami oraz po splenektomii, po niepowodzeniu leczeniem kortykosteroidami i/lub immunoglobulinami.	Pozytywna	TLV rekomenduje finansowanie leku Nplate <sup>®</sup> , gdyż koszty leku są dopuszczalne z medycznego, humanitarnego i ekonomicznego punktu widzenia, oraz nie ma innych, dostępnych terapii, które byłyby bardziej odpowiednie.

Odnaleziono sześć rekomendacji leku Nplate® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną plamicą małopłytkową (ITP), u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (oraz pacjentów bez splenektomii, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję na leczenie kortykosteroidami i immunoglobulinami). W pięciu krajach wydano pozytywną rekomendację: w Polsce (AOTM), Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC), Australii (PBAC) i Szwecji (TLV). Natomiast jedną negatywną rekomendację odnaleziono na stronie Kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii Medycznych (CADTH), przy czym warto zauważyć, iż wnioskowana o refundację populacja była szersza od populacji, dla której lek został finansowany w innych krajach.

Jak dotąd w Nowej Zelandii (PTAC) oraz Francji (HAS) nie wydano rekomendacji odnośnie analizowanej interwencji w terapii przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Ze względu na wagę oraz przydatność rekomendacji NICE (TA 221), mającej równocześnie status przeglądu systematycznego, zasadnym jest szczegółowe jej przeanalizowanie. A zatem po zdefiniowaniu problemu decyzyjnego (PICO) zostanie on dokładnie omówiony w rozdziale 4.1.6. Podejmując weryfikację przeglądu NICE, kierowano się możliwością wytyczenia kierunku własnej analizy.

#### **4.1.2.6. Decyzje refundacyjne**

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [40], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [27], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [41], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [42], Szwedzkiego TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [32], *Danish Medicines Agency* (Dania) [43], *Medical Product Database (Kela)* (Finlandia) [44], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [45], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [46], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [47] oraz *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [48].

Produkt leczniczy Nplate® jest finansowany ze środków publicznych w większości krajów europejskich, także w krajach o zbliżonym do Polski produkcie krajowym brutto (PKB) na jednego mieszkańca, oraz w krajach borykających się obecnie z kryzysem.

Obecnie produkt leczniczy Nplate® jest objęty refundacją w 22 państwach. Lista państw refundujących oceniany produkt jest następująca: Słowacja, Grecja, Hiszpania, Norwegia, Bułgaria, Węgry, Czechy, Portugalia, Słowenia, Dania, Irlandia, Belgia, Holandia, Szwajcaria, Francja, Austria, Szwecja, Finlandia, Niemcy, Włochy, Wielkiej Brytanii oraz Luksemburg [49].

#### **4.1.3. Interwencja alternatywna**

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez



---

ocenianą technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [50].

Romiplostym (Nplate<sup>®</sup>) należy do grupy agonistów receptora TPO, który z dniem 27 maja 2005 roku zakwalifikowany został przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*) [23, 24]. Oceniana interwencja stosowana jest u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana. W celu udowodnienia jego efektywności klinicznej powinien być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniu oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Terapia pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wymaga wieloaspektowego podejścia, co skutkuje brakiem jednej zdefiniowanej metody postępowania terapeutycznego u tych chorych. Standardy postępowania leczniczego u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną sprowadzają się do dopasowania stosowanych terapii do indywidualnych potrzeb chorego, w zależności od epizodów krwawień, poziomu płytek krwi, ryzyka wystąpienia krwotoku związanego ze stylem życia, oraz działań niepożądanych uzależnionych od zastosowanego leczenia. Ponadto postępowanie terapeutyczne powinno uwzględniać preferencje pacjenta, co do zastosowanych metod leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [17, 18].

Obecnie w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną postacią ITP po splenektomii albo u pacjentów z przeciwwskazaniem do splenektomii wszystkie stosowane metody leczenia wykazują ograniczoną skuteczność i powodują obecność istotnych działań niepożądanych. Stosowane są takie leki jak: prednizon, danazol, azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab. Ponadto, w krwawieniach zagrażających życiu stosowane są również: dożylna immunoglobulina, duże dawki metylprednizolonu, przetoczenie koncentratu płytek, koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa. W najbardziej opornych przypadkach stosowane jest skojarzone leczenie immunosupresyjne oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych [10, 51]. Natomiast zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego opcją najskuteczniejszą, jak również rekomendowaną jest zastosowanie leczenia z udziałem romiplostymu. Stosowanie romiplostymu jest zalecane zarówno u pacjentów, u których wykonano splenektomię, jak również u pacjentów, u których nie wykonano tego zabiegu czy u pacjentów opornych na zastosowane wcześniej metody leczenia (poziom dowodu A, klasa Ib). Romiplostym jest zatem lekiem wysoce skutecznym w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem ITP po niepowodzeniu terapii pierwszego i drugiego rzutu [15, 18].

**Podsumowując, nie można zatem mówić o jego zastąpieniu przez interwencję alternatywną, lecz o postępie w leczeniu oraz nowych możliwościach terapeutycznych z udziałem ww. leku.**

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat polskich oraz zagranicznych standardów leczenia omawianej jednostki chorobowej [10, 15, 17, 18, 51] oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTM za potencjalny komparator dla ocenianej interwencji można uznać terapię standardową. Leczenie standardowe w skład, którego wchodzi m.in.: leczenie *Watchful Waiting* (monitorowanie stanu pacjenta bez leczenia aktywnego lub w razie potrzeby terapia *Watch&Rescue* obejmująca zastosowanie immunoglobulin IVIG, dożylnych sterydów) oraz terapia aktywna w postaci takich leków, jak: rytuksymab, leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, cyklofosfamid), danazol oraz alkaloidy *vinca*, jest powszechnie stosowaną praktyką w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak również pacjentów, u których nie wykonano tego zabiegu. Spośród prezentowanych leków tylko agoniści receptora trombopoetyny oraz azatiopryna mają we wskazaniach rejestracyjnych leczenie ITP.

Na podstawie danych zebranych w ■ poradniach i oddziałach hematologicznych w Polsce prowadzących pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (w ramach projektu badawczego PLATE „Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Plamicy Małopłytkowej w Polsce”), postępowanie lecznicze uwzględnione w ramieniu komparatora obejmuje leki najczęściej stosowane w terapii dorosłych pacjentów z immunologiczną plamicą małopłytkową o charakterze przewlekłym [3, 7]. Szczegółowe dane zostały zawarte w poniższej tabeli.

**Tabela 4**  
Dane odnośnie produktów leczniczych najczęściej stosowanych w ośrodkach leczniczych w Polsce (poradnie/ oddziały/ kliniki hematologiczne) prowadzących pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną [3, 7]

Produkt leczniczy	Liczba stosujących ośrodków	% stosujących ośrodków	Liczba leczonych pacjentów
Rytuksymab	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■
Mykofenolan mofetylu	■	■	■
Danazol	■	■	■
Winkrystyna	■	■	■
IVIG (IgG dożylnie)	■	■	■
Surowica anty-D*	■	■	■

\*Zgodnie z wytycznymi PAMW 2010 oraz opinią eksperta medycznego do tej pory w Polsce nie są dostępne preparaty IV anty-D [10]

Natomiast, biorąc pod uwagę art. 25 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [52] zasadnym jest

---

przeprowadzenie dodatkowego porównania romiplostymu z eltrombopagiem, jako możliwej do zastosowania w rozważanej populacji procedury medycznej. A zatem, wybranym komparatorem dla romiplostymu jest również eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) - niebiałkowy agonista receptora trombopoetyny przyjmowany w postaci doustnych tabletek o zalecanej dawce początkowej wynoszącej 50 mg/dobę, nie znajdujący się obecnie na wykazie leków refundowanych.

W związku z powyższym, terapia standardowa oraz eltrombopag stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla ocenianej przez nas interwencji. Wybór komparatorów jest zgodny z wymogami AOTM oraz ustawą refundacyjną.

Należy nadmienić, iż w razie konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego lub braku możliwości porównania z aktywnymi komparatorami, będzie zrealizowane także porównanie z placebo.

#### **4.1.3.1. Eltrombopag [53, 54]**

Eltrombopag to niebiałkowy agonista receptora trombopoetyny. Oddziałując na jego przezbłonową domenę, powoduje inicjację kaskad sygnałowych podobnych do tych, które indukuje endogenna trombopoetyna. W efekcie dochodzi do proliferacji i różnicowania megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym, a więc zwiększenia liczby płytek krwi. Po podaniu *p.o.*  $t_{max}$  wynosi 2–6 h. Jednoczesne podanie ze środkami zobojętniającymi sok żołądkowy lub innymi substancjami (nabiał, suplementy mineralne) zawierającymi wielowartościowe kationy istotnie zmniejsza ekspozycję na eltrombopag. Lek silnie wiąże się z białkami osocza, jest substratem dla BCRP. Metabolizm przebiega w wyniku oksydacji (izoenzymy CYP1A2 i CYP2C8), glukuronidacji (transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa UGT1A1 i UGT1A3) i rozszczepienia cząsteczki (bakterie dolnego odcinka przewodu pokarmowego) [54].

Produkt leczniczy Revolade® (substancja czynna: eltrombopag) wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą 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 oraz, u których operacja ta jest przeciwwskazana.

Revolade® ma postać tabletek podawanych raz na dobę, doustnie. Dawkę dostosowuje się indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi chorego, a także w zależności od genotypu pacjenta (stosuje się zmniejszenie dawki u pacjentów wschodnioazjatyckich). Wyjściową wielkością dawki jest 50 mg i należy ją dostosowywać poprzez zmianę o 25 mg na dobę, nie przekraczając maksymalnej dozwolonej wielkości 75 mg.

Sposób podawania produktu jest dość skomplikowany i stanowi niemały problem dla chorych. Leku nie należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: nabiał, produkty z wapniem, suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen, cynk. Wymienione produkty i kationy znacząco zmniejszają wchłanianie substancji czynnej eltrombopagu w wyniku chelatowania. Zaleca się opracowanie wspólnie z lekarzem „schematu dnia” pacjenta, a także

przestrzeganie diety. Oznacza to, że pacjenci zakwalifikowani do leczenia preparatem Revolade® są zmuszeni do całkowitej zmiany trybu życia, a przede wszystkim do zmiany nawyków żywieniowych.

W ChPL Revolade® szeroko opisane są interakcje z innymi lekami. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania substancji czynnej eltrombopagu wraz z: substratami OATP1B1 (np. metotreksat), BCRO (topotekan, metotreksat), substratami cytochromu P450. Należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn i ściśle monitorować pacjentów w przypadku jednoczesnego podawania eltrombopagu i inhibitorów reduktazy HMG CoA. Podawanie wraz z lekami przeciwwirusowymi: lopinawir, rytonawir może powodować zmniejszenie stężenia eltrombopagu. Należy uważnie kontrolować liczbę płytek krwi, aby właściwie zaplanować dawkę Revolade®, gdy rozpoczyna się lub przerywa stosowanie lopinawiru/rytonawiru. Środki zobojętniające kwas żołądkowy i inne produkty zawierające wielowartościowe kationy, takie jak suplementy mineralne – mogą powodować zmniejszenie wchłaniania eltrombopagu. Pacjenci muszą stosować się do schematu zażywania Revolade® opracowanego z lekarzem.

W ChPL Revolade® znajdują się wytyczne dotyczące szeregu badań, jakie należy wykonywać u chorego przed rozpoczęciem oraz podczas trwania terapii eltrombopagiem. Przed podjęciem decyzji o leczeniu trzeba zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi. W okresie dostosowywania dawki co tydzień należy wykonywać pełną morfologię krwi (płytki krwi i rozmaz) i co 2 tygodnie oznaczać ALT, AST, bilirubinę. Podczas trwania terapii pełną morfologię wykonuje się raz w miesiącu i z taką samą częstotliwością bada się ALT, AST, bilirubinę. Zaleca się także rutynowe badania okulistyczne pacjentów w celu stwierdzenia czy nie występuje zaćma.

Terapia Revolade® stwarza ryzyko hepatotoksyczności. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz asparaginianowej (AST) i stężenia bilirubiny w surowicy. Z tych powodów należy szczególnie kontrolować te parametry podczas leczenia, co pociąga za sobą kolejne wizyty w placówkach służby zdrowia.

Produkt leczniczy Revolade® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 11 marca 2010 roku. W USA eltrombopag zarejestrowany został 20 listopada 2008 roku, pod nazwą handlową Promacta® (GSK), a w Australii 2 lipca 2010 roku pod nazwą handlową Revolade®.

3 sierpnia 2007 roku eltrombopag został oznaczony przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*) wskazany w leczeniu idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ITP) i został wpisany do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/07/467 [55].

#### **4.1.3.2. Terapia standardowa**

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [56] w załączniku 5.4 przedstawiono wykaz leków stosowanych oraz refundowanych w Polsce w ramach terapii standardowej wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

---

## Dożyłne immunoglobuliny

Preparat otrzymuje się z puli osocza co najmniej 1 000 zdrowych krwiodawców przebadanych w kierunku obecności antygenów HBs, przeciwciał anty-HIV1, anty-HIV2, anty-HCV i antygenów 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 dożylnego składają się z co najmniej 95% immunoglobuliny G (IgG) i niewielkiej ilości IgA i IgM, nie zawierają substancji konserwujących. Preparat stosuje się leczniczo w ciężkich zakażeniach lub profilaktycznie w celu dostarczenia pacjentowi gotowych przeciwciał. Immunoglobuliny mają również działanie immunoregulujące. Szczyt stężenia przeciwciał występuje po 2-3 dniach po podaniu immunoglobuliny *i.m.*, a po podaniu *s.c.* - po ok. 4 dniach. Preparaty do stosowania dożylnego (*i.v.*) są zalecane głównie w profilaktyce zakażeń bakteryjnych i wirusowych u osób z hipo- i agammaglobulinemią oraz leczniczo w samoistnej plamicy małopłytkowej, chorobie Kawasaki, zakażeniu HIV u dzieci, przewlekłej białaczce komórek B, po przeszczepieniu szpiku kostnego u dorosłych, przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinacyjnej oraz w innych chorobach autoimmunologicznych, a także w ciężkich zakażeniach bakteryjnych i wirusowych łącznie z leczeniem przyczynowym [57]. W leczeniu ITP stosuje się dwa schematy podawania IVIG: 0,4 g/kg/d przez 5 dni lub 1 g/kg/d przez 1-2 dni. Równoczesne zastosowanie kortykosteroidów może zmniejszać reakcje związane z wlewem i zapobiegać aseptycznemu zapaleniu opon mózgowych, oraz u niektórych pacjentów może wzmocnić odpowiedź na IVIG [10].

## Kortykosteroidy

Kortykosteroidy należą do grupy leków o działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym i immunosupresyjnym, mają silny wpływ na gospodarkę węglowodanową, białkową, lipidową, wodno-elektrolitową organizmu. Kortykosteroidy zmieniają czynności wielu narządów i wpływają na przebieg reakcji odpornościowych. Zmniejszają zużycie glukozy w tkankach i jednocześnie nasilają glukoneogenezę, co prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia). W tym zakresie wzmacniają działanie adrenaliny.

W terapii immunopresyjnej i przeciwzapalnej ma zastosowanie podgrupa tych hormonów nazywana glikokortykosteroidami. Glikokortykosteroidy znajdują zastosowanie w leczeniu stanów po uszkodzeniu kory nadnerczy przebiegających z niedoborem kortykosterydów, wstrząsu anafilaktycznego, astmy oskrzelowej, chorób autoimmunologicznych takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, niedokrwistość hemolityczna, toczeń rumieniowaty, chorób rozrostowych, miejscowych zmian zapalnych w dermatologii. Glikokortykoidy są również lekami immunosupresyjnymi, stosowanymi w zapobieganiu odrzucania przeszczepów [58].

Zdaniem eksperta lekiem z grupy glikokortykosteroidów stosowanym w leczeniu ITP jest między innymi prednizon podawany w dawce 1-2 mg/kg/d. Działanie prednizonu polega na osłabianiu reakcji immunologicznych organizmu poprzez zmniejszanie liczby limfocytów, eozynofiliów, leukocytów a także zahamowania procesu fagocytozy oraz syntezy cytokin pro-zapalnych takich jak

IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF alfa, IFN gamma. Do innych glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu ITP należy deksametazon podawany w dawce 40 mg/d przez 4 kolejne dni oraz metyloprednizolon *i.v.* stosowany w dawce 30 mg/kg/d z redukcją dawki co trzeci dzień do 1 mg/kg [58].

### **Rytuksymab**

Rytuksymab to chimeryczne 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 nieobecnym na pozostałych komórkach [57]. Rytuksymab przez wpływ na limfocyty B hamuje produkcję autoprzeciwciał odpowiedzialnych za obraz kliniczny wielu schorzeń o podłożu immunologicznym. Lek jest obecnie szeroko stosowany w leczeniu chorób autoimmunologicznych w dermatologii, nefrologii i reumatologii. Znalazł też zastosowanie w leczeniu chorób o tym samym podłożu w hematologii. Większość dotychczasowych analiz ma charakter retrospektywny, obejmuje małe grupy chorych i dotyczy leczenia idiopatycznej płamicy małopłytkowej, zakrzepowej płamicy małopłytkowej, niedokrwistości autoimmunohemolitycznych i wtórnej hemofilii.

Rytuksymab stosowano najczęściej w przypadku oporności na terapię standardową. W leczeniu ITP jest stosowany dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powtarzanej co tydzień przez 4 tygodnie, obserwując odpowiedź u większości chorych, bez poważnych powikłań toksycznych [10, 59]. Mniejsze dawki (100 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 4 tyg.) mogą być również skuteczne, ale czas do uzyskania odpowiedzi jest dłuższy [10].

Zwiększenie liczby płytek występuje zwykle od 1-2 tyg. do 6-8 tyg. po podaniu pierwszej dawki leku. Lek ten jest przeciwwskazany u osób z potwierdzonym aktywnym zapaleniem wątroby typu B [10].

### **Azatiopryna**

Azatiopryna, heterocykliczna pochodna 6-merkaptopuryny o silnym działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym. Prowadzi do zaburzenia syntezy DNA poprzez wbudowywanie do łańcucha DNA tioanalogów puryn, a w konsekwencji hamuje biosyntezę kwasów nukleinowych i zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Z białkami osocza wiąże się w 30%. T<sub>1/2</sub> wynosi 4,5 h. Ulega biotransformacji w wątrobie i nerkach. 6-merkaptopuryna ulega przemianie do tioanalogów purynowych, gdzie ulega przemianie do nieczynnego metabolitu - kwasu tiomoczowego, który jest wydalany z moczem. Azatiopryna jest wydalana w ok. 12% z kałem w postaci niezmienionej, natomiast dalsze 20-50% jest usuwane przez nerki w postaci niezmienionej lub metabolitów.

Azatioprynę stosuje się obecnie w zapobieganiu reakcji odrzucania przeszczepów i w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Wskazaniem do zastosowania leku jest reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna, autoimmunologiczna niedokrwistość

---

hemolityczna, przewlekła oporna małopłytkowość immunologiczna, przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Preparat stosowany jest także we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego niepoddającym się innym sposobom leczenia, zespole nerczycowym. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub 6-merkaptopurynę. Ze względu na upośledzenie metabolizmu nie należy stosować leku u osób z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej. Należy ostrożnie stosować lek w przypadku osób w podeszłym wieku lub z upośledzoną czynnością nerek albo wątroby. Preparat nasila działanie leków mielosupresyjnych. Najczęściej lek jest stosowany w dawce jednorazowej 1-2 mg/kg lub 150 mg/d. Odpowiedź na leczenie średnio występuje po 4 m-cach i przed tym okresem nie należy wnioskować o nieskuteczności azatiopryny [10, 57].

### **Cyklosporyna**

Cyklosporyna jest to cykliczny polipeptyd złożony z 11 aminokwasów wytwarzany przez grzyb *Tolypocladium inflatum*. Jest silnym lekiem o działaniu immunosupresyjnym. Zapobiega odrzucaniu alogenicznych przeszczepów serca, nerek, wątroby, trzustki, jelita cienkiego, płuc i skóry; osłabia reakcję GvH (przeszczep przeciw biorcy) po przeszczepieniu szpiku. Hamuje humoralne i komórkowe reakcje immunologiczne, modyfikuje przewlekłe procesy zapalne, zmniejsza wytwarzanie i wydzielanie limfokin (m.in. IL-2), czynnika wzrostu komórek (TCGF), wpływa na limfocyty typu pomocniczego (Th). W leczeniu ITP cyklosporyna A jest stosowana w dawce 5 mg/kg (pierwsze 6 dni), a następnie 2,5 – 3,0 mg/d (stężenie leku we krwi wynosi 200-400 ng/ml). Stosowana w monoterapii oraz w skojarzeniu z prednizonem daje odpowiedź u ok. 50-83% chorych z ITP. Zwiększenie liczby płytek występuje najczęściej po 3-4 tyg. terapii. Z uwagi na działania niepożądane ww. lek nie powinien być stosowany u osób z niewydolnością nerek i w starszym wieku [10, 57].

### **Cyklofosfamid**

Cytostatyk z grupy oksazofosforyn o działaniu alkilującym. Działanie cytotoksyczne leku polega na interakcji alkilujących metabolitów cyklofosfamidu z DNA, co prowadzi do fragmentacji łańcuchów DNA i rozerwania wiązań krzyżowych DNA-białko. Cyklofosfamid bardzo słabo się wiąże z białkami osocza, niektóre jego metabolity wiążą się w 60%. Lek jest nieaktywny *in vitro*, ulega w wątrobie aktywacji przez układ oksydaz cytochromu P-450 do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosfamidem. T<sub>max</sub> metabolitów cyklofosfamidu wynosi 2-3 h, a t<sub>1/2</sub> wynosi 7 h u dorosłych i 4 h u dzieci. Cyklofosfamid i jego metabolity wydalane są głównie z moczem; 5-25% dawki wydalone jest w postaci niezmienionej. Wydalone z moczem metabolity cyklofosfamidu są odpowiedzialne za urotoksyczne działanie leku [57]. Cyklofosfamid jest stosowany w terapii ITP doustnie w dawce 1-2 mg/kg/d lub dożylnie w dawce 0,3-1,0 g/m<sup>2</sup> co 2-4 tyg. (1-3 dawki). Szacuje się odpowiedź u 24-85% chorych opornych na kortykosteroidy i/lub splenektomię. Zwiększenie liczby płytek następuje w czasie 1-16 tyg. po podaniu dożylnym i 2-10 tyg. przy stosowaniu doustnym [10].

## Mykofenolan mofetylu

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. Mykofenolan mofetylu metabolizowany jest szybko i całkowicie do czynnego metabolitu MPA, a następnie do nieaktywnego glukuronianu (MPAG). W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego ok. 6-12 h po podaniu mykofenolanu mofetylu oraz 6-8 h po podaniu kwasu mykofenolowego dochodzi do powtórnego zwiększenia stężenia leku w osoczu. MPA łączy się w 97% z białkami osocza. Metabolizm zachodzi głównie z udziałem glukuronylotransferazy do nieaktywnego fenylowego glukuronidu (MPAG). Hemodializa nie usuwa istotnych ilości leku z osocza. Omawiany lek jest zwykle dobrze tolerowany, a jego dawkowanie wynosi 1,5-2,0 g/d. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdza się odpowiedź w 39-78% przypadkach. Zwiększenie liczby płytek następuje zwykle po 4-6 tyg. leczenia [10, 57].

## Danazol

Danazol, syntetycznie otrzymywana pochodna 17- $\alpha$ -etynylotestosteronu, analog steroidowy o silnych właściwościach przeciwagonadotropowych. Preparat hamuje pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyny (GnRH) w podwzgórzu i wtórnie syntezę oraz wydzielanie lutropiny (LH) i folitropiny (FSH) z przysadki oraz estradiolu przez jajniki. Danazol wykazuje słabe działanie przeciwestrogenowe, przeciwprogestagenne, androgenowe i anaboliczne. Preparat dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, uzyskując maksymalne stężenie w surowicy ok. 2 h po podaniu. Metabolizm danazolu przebiega w wątrobie, a jego wydalanie odbywa się przez nerki.  $T_{1/2}$  wynosi ok. 4,5 h [58, 60].

Wskazaniem do zastosowania leku jest leczenie endometriozy, dysplazji włóknisto-torbielowatej sutka, dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, niepłodności na tle endometriozy.

A zatem, głównym wskazaniem do jego stosowania pozostaje endometrioza. Mechanizm działania danazolu w przewlekłej idiopatycznej małopłytkowości nie został dokładnie poznany, jednakże stosowany u pacjentów dorosłych przynosi poprawę u blisko 40% z nich podnosząc liczbę płytek krwi powyżej  $50 \times 10^9/L$ . Danazol podawany w skojarzeniu z kortykosteroidami pozwala na zmniejszenie ich dawki i wywoływanych skutków ubocznych steroidoterapii. Podawane dawki danazolu w ITP to 200 mg 2-4 razy dziennie [10].

Do przeciwwskazań stosowania leku należą: nadwrażliwość na lek; krwawienia z dróg rodnych o nieustalonej etiologii, ostre i przewlekłe czynne choroby wątroby, hiperbilirubinemia wrodzona, żółtaczką cholestazy, niewydolność nerek, choroby serca, porfirię. Ostrożnie stosować w przypadku chorych na migrenę, padaczkę, hemofilię, cukrzycę, osób z zaburzeniami czynności wątroby oraz zaburzeniami krzepnięcia krwi. Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią [58, 60].



---

Danazol nasila działanie leków przeciwzakrzepowych, zwiększa zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe u chorych na cukrzycę, stężenie karbamazepiny w surowicy, nasila toksyczność cyklosporyny. Leki przeciwpadaczkowe przyspieszają metabolizm danazolu [58, 60].

### **Alkaloidy *vinca***

Alkaloidy *vinca* należą do leków przeciwnowotworowych hamujących mitozę. Mechanizm ich działania jest prawdopodobnie związany z hamowaniem fagocytozy płytek. Winkrystyna jest stosowana dożylnie w dawce 1-2 mg/tyd (całkowita dawka 6 mg). Zwiększenie liczby płytek obserwowano zwykle ok. 7-10 dnia i dotyczy 10-75% pts. Zazwyczaj poprawa jest krótkotrwała (utrzymuje się 3-8 tyg.), więc leki te są rzadko stosowane w leczeniu ITP [10].

#### **4.1.4. Efekty zdrowotne**

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [50] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego). We włączonych publikacjach oceniano również surogaty, gdy wykazano ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.

Na podstawie materiałów zamieszczonych na stronach agencji FDA (*Romiplostim – FDA Oncologic Drugs Advisory Committee 12 March 2008*) [61] efektywność danej interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), powinna być oceniana głównie w oparciu o odpowiedź na leczenie. W oparciu o dane odnalezione na stronie FDA autorzy niniejszego raportu zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie;
- Długotrwała odpowiedź na leczenie;
- Odpowiedź na leczenie ogółem;
- Brak odpowiedzi na leczenie;
- Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;

- Redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego;
- Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego;
- Jakość życia oceniana przy użyciu następujących kwestionariuszy:
  - ITP-PAQ (ang. *Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*),
  - SF-36v2 - jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *Health-related quality of life - HRQL*),
  - Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Chronicznych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue- FACIT - Fatigue*),
  - Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – Trombocytopenia (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia - FACT-Th6*) - wpływ krwawień na jakość życia,
  - MEI-SF (ang. *Motivation and Energy Inventory: Short Form*) - zmiany energii fizycznej, psychicznej oraz motywacji społecznej;
- Zgony;
- Rezygnacje z leczenia;
- Działania niepożądane (tj. krwawienia, poważne działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem etc).

A zatem, decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

#### **4.1.5. Typ badania**

Do analizy włączono badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Dane odnośnie bezpieczeństwa w tym dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przedstawiono w oparciu o wyniki badań innych niż RCT np. wyniki badań postmarketingowych czy badań obserwacyjnych.

#### **4.1.6. Omówienie rekomendacji NICE**

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki płynące z rekomendacji NICE (TA 221) [35, 62, 63], mającej równocześnie status przeglądu systematycznego. Podejmując weryfikację i analizę przeglądu NICE, kierowano się możliwością wytyczenia kierunku własnej analizy.

---

W wyniku wstępnego wyszukiwania odnaleziono również rekomendację NICE (TA 205) [64, 65, 66], w której romiplostym stanowił interwencję alternatywną. W związku z powyższym, podjęto decyzję o zaprezentowaniu wyników płynących z ww. przeglądów (TA 221, TA 205).

Celem odnalezionych przeglądów systematycznych NICE (TA 221 oraz TA 205) była ocena efektywności klinicznej oraz kosztowej odpowiednio dla romiplostymu (TA 221) oraz dla eltrombopagu (TA 205) w leczeniu pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP).

Po wstępnej analizie uznano, iż oba wyżej wymienione przeglądy są zbieżne z rozpatrywanym w niniejszym raporcie problemem decyzyjnym (kryteria PICO). Analiza sposobu przeprowadzania oceny efektywności klinicznej przeglądów NICE (TA 221, TA 205) stanowi opracowania wysokiej wiarygodności i spełnia wszystkie formalne wymogi stawiane wobec przeglądów systematycznych określone kryteriami *Cooka* [67].

Do ww. przeglądów systematycznych (TA 221, TA 205) planowano włączyć wszystkie eksperymenty, w których populację stanowią osoby dorosłe z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których:

- wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- nie wykonano splenektomii, z uwagi na przeciwwskazanie do jej przeprowadzenia.

A zatem, populacja docelowa określona kryteriami włączenia analizowanych opracowań wtórnych (TA 221, TA 205) jest zgodna z rozpatrywaną populacją docelową niniejszego raportu.

Autorzy ww. przeglądów w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukiwali m.in. takie bazy informacji medycznych jak: *MEDLINE*, *MEDLINE In Process*, *EMBASE*, *Cochrane Library* i inne.

Zakres czasowy wyszukiwania w odnalezionych przeglądach systematycznych obejmował badania opublikowane do października 2008 r. (TA 221) oraz do czerwca 2009 (TA 205).

W obu przeglądach systematycznych poddano analizie takie punkty końcowe jak: odpowiedź na leczenie ogółem, długotrwała odpowiedź na leczenie, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zmniejszenie konieczności zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego lub terapii przewlekłej; krwawienie, działania niepożądane, zgony, jakość życia. Wszystkie wymienione punkty końcowe są zbieżne z zidentyfikowanymi punktami końcowym na etapie analizowanego problemu decyzyjnego.

Do systematycznego przeglądu NICE TA 221 włączono 2 randomizowane, wieloośrodkowe próby kliniczne: *NCT 00102323*, *NCT 001023361*, w których bezpośrednio porównywano romiplostym z placebo podawanym w skojarzeniu z leczeniem standardowym.

Natomiast w przypadku opracowania NICE TA 205 włączono: w obrębie porównania ELT vs PL 3 badania RCT: *RAISE*, *TRA100773A*, *TRA100773B* oraz dla porównania ROM vs PL dwie próby kliniczne: *NCT 00102323*, *NCT 001023361*.

Do analizowanych przeglądów systematycznych (NICE: TA 221, TA 205) włączono również badania inne niż randomizowane, istotne z punktu dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

---

W przeglądzie TA 221 uwzględniono badania dotyczące romiplostymu dla długiego okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie do 96 tyg. (brak wyników). Natomiast w przeglądzie TA 205 włączono długoterminowe badania oceniające eltrombopag dla 15-miesięcznego okresu obserwacji (55 tyg.). Z kolei badania zidentyfikowane na etapie tworzenia analizy problemu decyzyjnego dotyczą znacznie dłuższego okresu obserwacji, wynoszącego do 277 tyg. dla romiplostymu [19] oraz do 156 tyg. dla eltrombopagu [20, 21].

Zgodnie z wnioskami zamieszczonymi w przeglądzie NICE TA 221, romiplostym należy uznać za lek o udowodnionej skuteczności klinicznej mierzonej m.in. na podstawie odpowiedzi na leczenie zarówno w populacji pacjentów po splenektomii, jak i u osób, u których zabieg ten jest przeciwwskazany. Liczba odnotowanych działań niepożądanych została uznana za niewielką, tym samym terapię z zastosowaniem romiplostymu można uznać za terapię bezpieczną. Ponadto, podkreślono istotną redukcję częstości występowania epizodów krwawień o umiarkowanym i poważnym nasileniu odnotowanych w grupie romiplostymu.

W przeglądzie NICE TA 221 zwrócono uwagę na brak porównania z aktywną substancją oraz na fakt, iż analiza została oparta o mało liczne próby kliniczne. Jednak po konsultacji ze specjalistą klinicznym zwrócono uwagę, iż ITP stanowi chorobę rzadką. Ponadto populację pacjentów włączonych do badania stanowią osoby z najcięższą postacią choroby, z wysokim ryzykiem krwawień (reprezentujących 1-4% pacjentów z chroniczną ITP), wymagające tym samym częstego zastosowania doraźnej terapii ratunkowej. Podsumowując, mając świadomość małej liczebności populacji włączonych do badań, romiplostym uznano za lek skuteczny w leczeniu pacjentów z ciężką postacią choroby ITP. Komitet NICE (TA 221) uznał romiplostym za lek, który posiada nowatorski mechanizm działania w grupie agonista receptora trombopoetyny z uwagi na brak właściwości immunosupresyjnych.

W opracowaniu NICE (TA 205) potwierdzono skuteczność kliniczną eltrombopagu w porównaniu do placebo w zakresie ocenianych punktów końcowych. Ponadto podkreślono, iż odnotowano istotnie niższą liczbę krwawień ogółem (1-4 WHO) oraz krwawień klinicznie istotnych (2-4 WHO) w grupie ELT w porównaniu do grupy PL. Jednak Komitet NICE stwierdził brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupą eltrombopagu, a grupą placebo w ocenie poważnych krwawień (3-4 WHO).

*The Evidence Review Group* zaznacza, że do głównego badania rejestracyjnego *RAISE* oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo eltrombopagu w porównaniu z placebo, zostali włączeni pacjenci z brakiem przeciwwskazania do splenektomii, co jest niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Różnica między populacją włączoną do badania oraz populacją rejestracyjną jest zarzutem wielokrotnie powtarzającym w ocenie leku eltrombopag przygotowanej przez NICE (TA 205). Komitet NICE stwierdza, że jakość badania *RAISE* jest generalnie akceptowalna, ale podkreśla zarzut ERG o różnicach w populacji włączonych do badania pacjentów w porównaniu z populacją we wskazaniu rejestracyjnym – włączeni zostali pacjenci bez przeciwwskazań do splenektomii. Ponadto zauważa, że w populacji włączonej do badania, mała część pacjentów była wcześniej poddana terapii z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin, co również stoi w sprzeczności z populacją rejestracyjną, która obejmuje grupę pacjentów opornych na inne rodzaje leczenia, w tym immunoglobuliny. **Komitet w podsumowanie stwierdza, iż znacząca**

---

**część pacjentów włączonych do badania RAISE nie odpowiada populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym.**

Komitet NICE omówił istotność danych z badania *RAISE* w perspektywie wieloletniego stosowania ocenianego eltrombopagu. Powtórzono wątpliwości dotyczące włączonej populacji, która niedokładnie odzwierciedlała populację rejestracyjną. **Komitet wyraził opinię, że otrzymane wyniki badania *RAISE* wskazują, iż ELT nie nadaje się do zastosowania w długotrwałej terapii. Jednocześnie w końcowej opinii NICE stwierdza, że długotrwała skuteczność eltrombopagu w leczeniu ITP jest niepewna.**

Dodatkowo, w dokumencie NICE TA 205 została przedstawiona analiza pośrednia ELT vs ROM (wyniki bez nałożonej korekty NICE) w przypadku oceny dwóch punktów końcowych: długotrwała odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź na leczenie ogółem. Przedstawione dane nie wykazały różnic znamienych statystycznie dla obu punktów końcowych w przypadku subpopulacji pacjentów po splenektomii oraz bez splenektomii. Jedynie w przypadku populacji ogółem dla odpowiedzi na leczenie ogółem wykazano różnice znamienne statystyczna na korzyść romiplostymu. Powyższa analiza pośrednia została przygotowana przez firmę GSK i nie uwzględniała późniejszej korekty NICE.

Komitet NICE (TA 205) uznał wyniki płynące z ww. analizy pośredniej (wyniki bez nałożonej korekty NICE) za niewiarygodne z uwagi na różnice w populacjach pomiędzy badaniami włączonymi do romiplostymu, a eltrombopagu oraz ze względu na ocenę głównego punktu końcowy rozpatrywanego w ramach analizy *post-hoc* (ELT). Mianowicie, w porównaniu ROM vs PL punkty końcowe takie jak: długotrwała odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź na leczenie ogółem przeprowadzono na podstawie analizy prospektywnej, natomiast w przypadku porównania ELT vs PL na podstawie analizy *post-hoc*. Analizy *post-hoc (posteriori)* stanowią mniej wiarygodne źródło informacji, jako że istnieje prawdopodobieństwo, iż podgrupy pacjentów w nich uwzględnione nie są reprezentatywne.

Pomimo stwierdzonej niepewności Komitet NICE zaznacza, iż otrzymane wyniki dla odpowiedzi na leczenie ogółem w populacji całkowitej (pacjenci z i bez splenektomii) przemawiają na korzyść romiplostymu. Dodatkowo, po zastosowanej przez NICE korekcie założeń/obliczeń uzyskano wyniki wiarygodne, w dalszym ciągu przemawiające na korzyść romiplostymu oraz w pełni zgodne z metodologią NICE.

Podsumowując, w opinii NICE Nplate<sup>®</sup> jest lekiem o potwierdzonej badaniami skuteczności klinicznej, uznanej przez wiodące agencje oceny technologii medycznych na świecie takie jak NICE, SMC, PBAC. Skuteczności leku Revolade<sup>®</sup> budzi wątpliwości ze względu na brak silnych dowodów potwierdzających jego skuteczność, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu, brak wpływu na istotne klinicznie krwawienia oraz różnice między populacją pacjentów w badaniach klinicznych w porównaniu z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym. Przedstawiona wiodącym światowym agencjom oceny technologii medycznych (NICE i PBAC) analiza pośrednia zrównująca skuteczność leku Revolade<sup>®</sup> z lekiem Nplate<sup>®</sup> została uznana za niewiarygodną, opartą na niepewnych założeniach, a oceniane punkty końcowe za przemawiające nawet na korzyść leku Nplate<sup>®</sup>.

---

Przegląd NICE TA 221 stanowił podstawę do uzyskania pozytywnej rekomendacji dla romiplostymu (Nplate<sup>®</sup>), natomiast przegląd NICE TA 205 do uzyskania rekomendacji negatywnej dla eltrombopagu (Revolade<sup>®</sup>).

W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi AOTM, pełna analiza HTA mogłaby zostać oparta o wyniki pochodzące z ww. opracowań (NICE: TA 221, TA 205), stojących najwyżej w klasyfikacji dowodów naukowych. Należy mieć jednak na uwadze, iż potencjalnie istotnym ograniczeniem obu przeglądów jest ich data ostatniego wyszukiwania, określona na rok 2008 w przypadku TA 221 oraz na rok 2009 w przypadku TA 205 (niespełniony wymóg wytycznych AOTM dotyczących danych aktualnych). A zatem, z uwagi na fakt, iż w okresie pomiędzy 2009 r. a 2011 r. mogły pojawić się nowe doniesienia, analitycy przeprowadzą systematyczne wyszukiwanie zarówno badań pierwotnych, jak i wtórnych.

Autorzy niniejszego przeglądu, uznali za zasadne przeprowadzenie własnej analizy statystycznej w oparciu o badania pierwotne, aby potem otrzymane wyniki skonfrontować z wynikami odnalezionych przeglądów NICE.

Należy w tym miejscu także podkreślić, iż w analizie NICE przeprowadzonej dla romiplostymu (TA 221) nie uwzględniono, jako komparatora eltrombopagu (ELT). Dopiero analiza NICE - TA 205, w której ocenianą interwencją był eltrombopag, zakłada przeprowadzenie pośredniego porównania z romiplostymem (brak badań *head to head* dla ROM vs ELT czy ELT vs ROM). Mając powyższe na uwadze, autorzy przeglądu ■ postanowili również, podjąć próbę oceny zasadności przeprowadzenia ewentualnej analizy pośredniej.

Przeprowadzenie porównania pośredniego z aktywną interwencją było istotne z uwagi na potrzebę modelowania przedstawioną w analizie ekonomicznej. Po konsultacji z Firmą Zlecającą powołano się na zaktualizowane dane dla badania *RAISE* z czerwca 2009 r. [*GSK response to ACD - 1 July 2010*] i podjęto próbę przeprowadzenia ww. analizy.

---

## 5. ZAŁĄCZNIK

### 5.1. PLATE- Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Plamicy Małopłytkowej w Polsce

Lekarz zaznacza:

Poradnia

Oddział/klinika

**Poniższa ankieta obejmuje dane orientacyjne obejmujące okres 12 m-cy (01.10.2007-30.09.2008)**

Pytania ankiety dotyczą chorych leczonych w Państwa osrodku i nie biorących udziału w badaniach klinicznych

[Redacted content]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5.2. Grades of recommendation for antithrombotic agents -American College of Chest Physicians of evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)

Table 1—Grading Recommendation

Grade of Recommendation <sup>a</sup>	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Quality of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence, Grade 1A	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Strong recommendation, moderate-quality evidence, Grade 1B	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances; higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Strong recommendation, low or very low-quality evidence, Grade 1C	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances; higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate
Weak recommendation, high-quality evidence, Grade 2A	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values; further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Weak recommendation, moderate-quality evidence, Grade 2B	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patient or society values; higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Weak recommendation, low or very low-quality evidence, Grade 2C	Desirable effects closely balanced with undesirable effects	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable; higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate

<sup>a</sup>We use the wording *we recommend* for strong (Grade 1) recommendations and *we suggest* for weak (Grade 2) recommendations.

---

Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents (American College of Chest Physicians of evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: 123S-131S.

### **5.3. Poziomy dowodu i siły zaleceń (PAMW 2010)**

Klasy jakości danych (poziomy dowodu):

Ia – dane z metaanalizy randomizowanych badań z grupą kontrolną;

Ib – dane z  $\geq 1$  randomizowanego badania z grupą kontrolną;

IIb – dane z  $\geq 1$  badania bez istotnych niedociągnięć metodycznych, bez randomizacji;

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

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

Siła zaleceń została określona na podstawie jakości danych:

- zalecenia „silne” A – wynikają z danych klasy Ia i Ib;
- zalecenia B – wynikają z danych klasy IIa, IIb i III;
- zalecenia „słabe” C – wynikają z danych klasy IV.

---

#### **5.4. Wykaz refundowanych technologii opcjonalnych w ramach terapii standardowej z określeniem sposobu oraz poziomu finansowania**

Poniżej zostały zawarte informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w ramach terapii standardowej. Do oszacowania kosztów leczenia (pogrubiony wiersz w tabeli poniżej) w analizie ekonomicznej oraz BIA wybrano preparaty, najtańsze z punktu widzenia pacjenta.

Stopień oraz poziom finansowania leków w ramach analizowanej ścieżki terapeutycznej zaczerpnięto z:

- „Informatora o lekach refundowanych” zamieszczonego na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 12.04.2012 r. [62]): azatriopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, danazol, metyloprednizolon;
- Załącznika nr 1 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie („Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapie nowotworów” [69]): rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna;
- Załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia („Katalog świadczeń do sumowania” [70]): immunoglobulina dożylna.

W poniższej tabeli przedstawiono sposoby i poziomy finansowania leków refundowanych stosowanych w ramach terapii standardowej (azatriopryny, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny, danazolu, metyloprednizolony) zaczerpnięte z „Bazy Informacji o lekach refundowanych”.

Tabela 5.

Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, danazol, metyloprednizolon) zaczerpnięte z informatora o lekach refundowanych z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 12.04.2012 r. [62])

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Refundowane preparaty zawierające azatioprynę</b>									
Azathioprinum	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,68	30,41	30,41	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Azathioprinum	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,68	30,41	30,41	WZW	IBD, nefropatia IgA, HSP; nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 r.ż.; IBD u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Azathioprinum	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	17,28	22,9	18,25	Nowotwory złośliwe	-	B	4,65
Azathioprinum	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	17,28	22,9	18,25	WZW	IBD, nefropatia IgA, HSP; nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 r.ż.; IBD u dzieci do 18 r.ż.	R	7,85
Azathioprinum	Imuran, tabl. powl., 25 mg	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	31,21	39,53	30,41	Nowotwory złośliwe	-	B	9,12
Azathioprinum	Imuran, tabl. powl., 25 mg	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	31,21	39,53	30,41	WZW	IBD, nefropatia IgA, HSP; nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 r.ż.; IBD u dzieci do 18 r.ż.	R	12,32
Azathioprinum	Imuran, tabl. powl., 50 mg	140.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	50,22	63,09	60,82	Nowotwory złośliwe	-	B	2,27

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
-------------------	----------------------------	----------------	---------------------	-----------------	------------------------------	------------------------------------	--	--------------------	------------------------------------

Azathioprinum<sup>Λ</sup>  
 Imuran, tabl. powl., 50 mg  
 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna

WZW

60,82

63,09

50,22

5,83

R

IBD, nefropatia IgA, HSP; nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 r.ż.; IBD u dzieci do 18 r.ż.

#### Refundowane preparaty zawierające mykofenolanu mofetylu

Mycophenolas mofetil  
 CellCept, tabl., 500 mg  
 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolanowy i jego pochodne

WZW

370,47

370,47

326,39

3,2

R

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.

Mycophenolas mofetil  
 CellCept, kaps. twarde, 250 mg  
 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolanowy i jego pochodne

WZW

370,47

370,47

326,39

3,2

R

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.

Mycophenolas mofetil<sup>Λ</sup>  
 CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml  
 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolanowy i jego pochodne

WZW

336,74

336,74

291,6

3,2

R

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.

Analiza problemu decyzyjnego romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	115,16	144,45	144,45	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas mofetil	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	259,33	316,18	316,18	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	4
Mycophenolas mofetil	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	178,2	211,9	211,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2

Analiza problemu decyzyjnego romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	534,6	610,71	610,71	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	4
Mycophenolas mofetil	Mofimutal, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	167,4	200,35	200,35	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	278,1	318,8	318,8	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	278,1	318,8	318,8	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2



Analiza problemu decyzyjnego romiplostimu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysockość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	114,48	143,72	143,72	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż. Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	162	194,57	194,57	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	162	194,57	194,57	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas	Myfenax, kaps.	134.0, Leki przeciwnowotworowe	326,16	370,22	370,22	Stan po	Steroidzależny	R	3,2

Analiza problemu decyzyjnego romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą plerwowatą małopłytkowością immunologiczną

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wyso-kość dopłaty świadczeniobiorcy
mofetil	twarde, 250 mg	I immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne				przeszczenie narządu unaczynionego o bądź szpiku	I cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.		
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	326,16	370,22	370,22	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas mofetil	Nolfemic, tabl. powł., 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	297	339,02	339,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Mycophenolas mofetil	Nolfemic, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	297	339,02	339,02	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
-------------------	----------------------------	----------------	---------------------	-----------------	------------------------------	------------------------------------	--	--------------------	------------------------------------

narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 r.ż.

**Refundowane preparaty zawierające cyklosporynę**

137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg

Ciclosporinum

WZW

75,17

75,17

59,1

3,2

137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg

Ciclosporinum

WZW

146,85

146,85

122,36

3,2

137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg

Ciclosporinum^

WZW

316,97

316,97

277,61

3,2

Analiza problemu decyzyjnego romiplostimu (Nplate<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,61	316,97	316,97	WZW	1. choroby autoimmunizacyjne, 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 r.ż.	R	3,2
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	104,72	123,98	79,24	WZW	1. choroby autoimmunizacyjne, 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 r.ż.	R	47,94
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	210,86	241,55	158,49	WZW	1. choroby autoimmunizacyjne, 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 r.ż.	R	86,26
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	408,73	457,26	316,97	WZW	1. choroby autoimmunizacyjne, 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 r.ż.	R	143,49
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki	398,08	445,88	316,97	WZW	1. choroby autoimmunizacyjne,	R	132,11

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	doustny, 100 mg/ml	immunosupresyjne - inhibitory kalcineuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne					2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 r.ż.		
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcineuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	50,38	61,76	38,04	WZW	1. choroby autoimmunizacyjne, 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 r.ż.	R	26,92
<b>Refundowane preparaty zawierające danazol</b>									
Danazolium	DANAZOL JELFA, tabl., 200 mg	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	102,76	123,94	123,77	WZW	-	R	3,73
Danazolium^	DANAZOL POLFARMEX, tabl., 200 mg	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	102,6	123,77	123,77	WZW	-	R	3,56
<b>Refundowane preparaty zawierające metyloprednizolon</b>									
Metyloprednisolonum^	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glukokortykoidy - metyloprednizolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,51	8,17	8,17	WZW	-	50%	4,09
Metyloprednisolonum + Lidocainum	Depo-Medrol z Lidokaina, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glukokortykoidy - metyloprednizolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,56	8,22	8,17	WZW	-	50%	4,14

\* Na podstawie decyzji wchodzących w życie z dniem 01.03.2012r. Termin obowiązywania decyzji wynosi 2 lata;

^: IBD - nieswoiste zapalenia jelit (ang. Inflammatory Bowel Diseases); HSP - plamica Schönleina-Henocha (ang. Henoch-Schönlein purpura); B - bezpłatny; R - ryczałt

Tabela poniżej zawiera wycenę punktową i koszt jednostkowy na podstawie załącznika nr 1 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” [69]).

**Tabela 6**  
Wycena punktowa i koszt jednostkowy rytuksymabu, cyklofosfamidu oraz winkrystyny

Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku [pkt.]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
<b>Rytuksymab</b>	iniekcja	1 mg	■	■	■	[69, 71]
<b>Cyklofosfamid</b>	iniekcja	1 mg	■	■	■	[69, 71]
	doustnie	1 mg	■	■	■	
<b>Winkrystyna</b>	iniekcja	1 mg	■	■	■	[69, 71]

Obecnie rytuksymab finansowany jest przez budżet NFZ w ramach chemioterapii nowotworów oraz w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”. Dane dotyczące ceny rytuksymabu zaczerpnięto z aktualnego „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów”. Ponieważ rytuksymab nie ma zarejestrowanego wskazania w leczeniu ITP przyjęto, że będzie finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Cyklofosfamid refundowany jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów. Dane dotyczące ceny cyklofosfamidu zaczerpnięto z aktualnego „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów”. Przyjęto, że cyklofosfamid w leczeniu ITP będzie finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Winkrystyna refundowana jest przez NFZ w ramach „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” również we wskazaniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (rozpoznanie wg ICD-10: D69.3 Samoistna plamica małopłytkowa).

Podanie immunoglobulin (IVIg) jest rozliczane w ramach świadczenia „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”), znajdującego się w „Katalogu świadczeń do sumowania” (załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [70]).

**Tabela 7****Wycena punktowa świadczenia – leczenie przetoczeniami immunoglobulin**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt./g]	Uwagi	Świadczenie dedykowane do sumowania dla określonego świadczenia
5.53.01.0001401	<b>Leczenie przetoczeniami immunoglobulin</b>	6	- za każdy 1 gram immunoglobulin; - zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (z wyłączeniem dzieci leczonych w ramach programu terapeutycznego: „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci immunoglobulinami”)	5.52.01.0001464

Kalkulację kosztu przetoczenia jednego grama immunoglobulin przedstawia poniższa tabela. Średnią wartość punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na poziomie 52 PLN [71].

**Tabela 8****Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin**

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt [PLN/g]	Źródła danych
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	■	■	■	[71, 70]

---

## 6. SPIS TABEL

Tabela 1. Międzynarodowy konsensus opublikowany w roku 2009/2010: <i>"International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia"</i> dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [18] .....	19
Tabela 2. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Nplate® [1] .....	26
Tabela 3. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Nplate® w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną .....	28
Tabela 4 Dane odnośnie produktów leczniczych najczęściej stosowanych w ośrodkach leczniczych w Polsce (poradnie/ oddziały/ kliniki hematologiczne) prowadzących pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną [3, 7] .....	32
Tabela 5. Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (azatriopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, danazol, metyloprednizolon) zaczerpnięte z informatora o lekach refundowanych" z internetowej strony Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 12.04.2012 r. [62]) .....	51
Tabela 6 Wycena punktowa i koszt jednostkowy rytuksymabu, cyklofosfamidu oraz winkrystyny .....	60
Tabela 7 Wycena punktowa świadczenia – leczenie przetoczeniami immunoglobulin .....	61
Tabela 8 Koszt przetoczenia jednego grama immunoglobulin .....	61



---

## 7. PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate®
2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne (Zawilska K. Rozdział: Zaburzenia hemostazy, strony 1645-1650). Stan wiedzy na rok 2011, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
3. Krystyna Zawilska. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. Chronic immune thrombocytopenic purpura: the epidemiology and implications for patients. *Acta Haematologica Polonica*, 2009, 40, 4.
4. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. Aug 1 1999;94(3):909-913.
5. Neylon AJ, Sauders 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. *Br J Haematol*. 2003; 122: 966-974.
6. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts i pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 4-13.
7. Projekt badawczy PLATE „Ocena Częstości Występowania, Stopnia Zaawansowania i Sposobów Leczenia Samoistnej Plamicy Małopłytkowej w Polsce”. Amgen.
8. The Merck Manual. Część 11\_Hematologia i Onkologia. Małopłytkowość i zaburzenia czynności płytek krwi. Wydanie trzecie polskie 2006
9. Małopłytkowość Immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia (2011) European Group for Blood and Marrow Transplantation. [http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Amgen\\_uletka\\_dla\\_pielęgniarek.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Amgen_uletka_dla_pielęgniarek.pdf)
10. 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 (PAMW 2010) *Pol.Arch.Med. Wewn.* tom. 120; maj 2010, suplement
11. Rodeghiero F i wsp. 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.
12. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
13. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12; 160 (11):1630-8.
14. Portielje JE, Westendorp RG, Kluijn-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1; 97(9):2549-54.
15. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther Jr and MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117 (16): 4190-4207.
16. George JNW. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88(1):3-40.

- 
17. Provan D, Newland A, Norfolk 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.
  18. Provan D, Stasi R, Newland AC I wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2):168-186.
  19. 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 Mar 5;113(10):2161-71 (NCT 00116688)
  20. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Oral Eltrombopag for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura 50 ASH Annual Meeting 2008 Oral and Poster Abstracts **(EXTEND)**
  21. Saleh MN, Cheng g Bussel JB EXTEND Study Update: Safety and Efficacy of Eltrombopag In Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) From June 2006 to February 2010 *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010 116: Abstract 67 **(EXTEND)**
  22. <http://www.amgen.com>
  23. Orphanet Report Series. Orphan Drugs collection. Lists of Orphan Drugs in Europe With European orphan designation and European market authorization. With European market authorisation\* without prior orphan designation in Europ. European Community marketing authorisation under the centralised procedure. July 2011. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list\\_of\\_orphan\\_drugs\\_in\\_europe.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf)
  24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate® ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu))
  25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate® ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))
  26. <http://www.aotm.gov.pl>
  27. <http://www.nice.org.uk>
  28. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
  29. <http://www.scottishmedicines.org.uk>
  30. <http://www.health.gov.au>
  31. <http://www.cadth.ca>
  32. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
  33. [http:// www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
  34. AOTM\_Rekomendacja nr 13/2010\_15\_marzec\_2010
  35. NICE technology appraisal guidance 221\_Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura\_kwiecień 2011
  36. SMC\_rekomendacja nr 553/09\_wrzesień\_2009
  37. PBAC\_rekomendacja\_marzec\_2010
  38. CADTH\_rekomendacja\_maj\_2010
  39. TLV\_rekomendacja\_2010
  40. <http://www.bil.aptek.pl>
  41. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>

- 
42. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
  43. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
  44. [http://asiointi.keia.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.keia.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en)
  45. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
  46. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
  47. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
  48. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenciator.jsp>
  49. Informacje dostarczone przez firmę Amgen Sp z o. o.
  50. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
  51. Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych.
  52. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.
  53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®
  54. Medycyna praktyczna – Revolade [[http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=4800](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4800)]
  55. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation eltrombopag olamine for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. 11 June 2010 EMA/COMP/287945/2007 Rev.3 Committee for Orphan Medicinal Products.
  56. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
  57. <http://www.mp.pl/>
  58. Waldemar Janiec red.: Kompendium farmakologii Wydanie II. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006.
  59. Wache A, Gil L, Komarnicki M. Rytuksymab w hematologii i onkologii w perspektywie 10 lat doświadczeń. Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 4 (173–178).
  60. Medycyna Praktyczna – Danazol [<http://indeks.mp.pl/desc.html?id=193>]
  61. Romiplostim – FDA Oncologic Drugs Advisory Committee 12 March 2008  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4345s1-06-Amgen-Core-Backup.pdf>  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b1-01-FDA.pdf>
  62. Aberdeen Health Technology Assessment Group: Mowatt G, Boachie C, Crowther M et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A single technology appraisal. 23 December 2008.

- 
63. NICE: Single Technology Appraisal (STA): Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Romiplostim NICE submission, 16 October 2008.
  64. NICE (TA 205): Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) óine thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance TA 205, październik 2010.
  65. Aberdeen Health Technology Assessment Group: Mowatt G, Boachie C, Crowther M et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal, 17 December 2009.
  66. NICE: Single Technology Appraisal (STA): Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). Eltrombopag NICE submission, 9 October 2008.
  67. Dorota Łucja Jaraczewska, Przemysław Ryś, Robert Plisko, Magdalena Blicharz. Wieża statystyki. Menedżer zdrowia; październik-listopad 8/2007; 56-61.
  68. Baza Informacji o Lekach Refundowanych Ministerstwa Zdrowia (stan na 12.04.2012 r.)  
[http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref\\_start](http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start)
  69. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów”).
  70. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog świadczeń do sumowania”).
  71. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2012 (stan na 19.01.2012 r.). <http://www.nfz.gov.pl/>