



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 19/06/2010 dnia 15 marca 2010r.  
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu  
produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach  
terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu  
Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

**Uzasadnienie stanowiska**

Świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w samoistnej plamicy małopłytkowej (idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP), a dla dużej grupy chorych z ITP z nawrotem choroby po splenektomii, która powinna być zasadniczą opcją terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego NFZ zagwarantuje utrzymania właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, znak pisma - MZ-PL-460-B365-91/GB/09 z dnia 21 października 2009r.

**Problem zdrowotny**

Pierwotna ITP jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, cechującą się spadkiem liczby płytek w krwi obwodowej  $<100 \times 10^9/L$ , przy braku innych przyczyn lub jednostek chorobowych związanych z trombocytopenią. W ogólnej populacji dorosłych zachorowalność roczna wynosi 3,2–6,6 / 100 000 przypadków i jest największa w wieku 20-50 lat. W Europie rocznie diagnozowanych jest około 20 tys przypadków immunologicznej plamicy małopłytkowej. ITP występuje częściej u kobiet, u 10% pacjentów ulega samoistnej remisji.

Główny problem kliniczny związany z pierwotną ITP to zwiększone ryzyko krwawień. Obraz kliniczny obejmuje występowanie wybroczyn skórnych, krwawienie z nosa i dziąseł, długie i obfite krwawienia menstruacyjne, oraz rzadziej krwawienia z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania choroby: nowo zdiagnozowana ITP (do 3 miesięcy od diagnozy); postać uporczywa (3-12 miesięcy od diagnozy); obejmuje pacjentów, u których objawy nie ustąpiły samoistnie oraz u których nie utrzymała się odpowiedź po zaprzestaniu leczenia; ze względu na duże szanse na spontaniczną remisję, zastosowanie agresywniejszych opcji terapeutycznych w tej populacji często ulega odroczeniu; przewlekła ITP (okres trwania



> 12 miesięcy); ostra postać ITP (występowanie istotnych klinicznie krwawień - widoczne symptomy krwawienia wymagające leczenia lub nowe symptomy krwawienia wymagające zwiększenia dawki lub zastosowania dodatkowej interwencji terapeutycznej z innym czynnikiem zwiększającym poziom płytek krwi).<sup>1,2,3,4,6</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

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 znaczące działania uboczne. Stosuje się następujące leki: prednison, danazol, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, rytuksymab. Ponadto, w krwawieniach zagrażających życiu stosowane są: dożylnie immunoglobuliny, duże dawki metyloprednizolonu, toczenia koncentratu płytek, rekombinowany czynnik VII. W najbardziej opornych przypadkach stosowane jest skojarzone leczenie immunosupresyjne: (cyklofosfamid, winkrystyna, prednison, winkrystyna z azatiopryną lub etopozydem, alemtuzumab) oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych.<sup>1,2,3,4</sup>

### **Proponowana terapia**

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje, za pomocą receptora trombopoetyny, wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną. Nplate® powinien być podawany raz w tygodniu, podskórnie. Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem faktycznej masy ciała. Przy obliczaniu dawki romiplostymu należy wziąć pod uwagę zawsze faktyczną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Późniejsze dostosowania dawki są dokonywane tylko na podstawie zmian w liczbie płytek krwi.<sup>5</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analizę efektywności klinicznej oparto na wynikach dwóch badań RCT: W porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, w grupie przyjmującej romiplostym zaobserwowano istotną statystycznie większą szansę: wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie, wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem, wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie po otrzymaniu stałej dawki leku, dłuższego średniego czasu trwania odpowiedzi na leczenie (pacjenci po i bez splenektomii), wyższego odsetka pacjentów, u których zaprzestano leczenia wspomagającego, niższego odsetka pacjentów z krwawieniami w stopniu  $\geq 2$  (pacjenci bez splenektomii).<sup>6</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Bezpieczeństwo oceniano na podstawie obserwowanych działań niepożądanych, utraty pacjentów z badania oraz zgonów. W populacji pacjentów po splenektomii, w grupie stosującej romiplostym, w porównaniu z placebo, zaobserwowano istotny statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon ( $p=0,05$ ) oraz istotnie większy odsetek pacjentów z bólem mięśni i zawrotami głowy, niż w grupie przyjmującej placebo. W obydwu analizowanych subpopulacjach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły pozostałe uwzględnione w analizie działania niepożądane tj. biegunka, bezsenność, bóle stawów, gorączka, ból gardła i krtani. Autorzy analizy zwrócili uwagę iż romiplostym wywołuje niewielki wzrost poziomu retikuliny w szpiku kostnym niektórych pacjentów z przewlekłą ITP, efekt ten jest odwracalny i zanika po zaprzestaniu leczenia.<sup>6</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analizę koszty-użyteczność wykazała, iż wprowadzenie romiplostymu do schematu terapii ITP wiąże się z większym kosztem, jednakże daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa. Współczynnik ICER wynosił 33 tys. zł/QALY w populacji pacjentów po splenektomii oraz 181 tys. zł/QALY w populacji pacjentów bez splenektomii. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu romiplostymu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego spowoduje wzrost

wydatków płatnika. Koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniesie 2,95 mln zł w pierwszym roku i 3,92 mln zł w drugim roku refundacji<sup>6</sup>.

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko eksperckie prof. dr hab. n. med. Bożeny Mariańskiej - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii (województwo mazowieckie)
2. Stanowisko eksperckie prof. dr hab. n. med. Tadeusza Robaka - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii (województwo łódzkie)
3. Stanowisko eksperckie prof. dr hab. n. med. Andrzeja Hellmanna - Prezesa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
4. Stanowisko eksperckie prof. dr hab. n. med. Krystyny Zawilskiej - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii (województwo lubuskie)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego
6. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny