

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	8
2. INDEKS SKRÓTÓW	9
3. STRESZCZENIE	12
4. METODYKA	17
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	17
4.2. Pytanie kliniczne	19
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	19
4.4. Metody identyfikacji badań	21
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	21
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	22
4.5. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	24
4.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	25
4.7. Ocena jakości danych	26
4.7.1. Wiarygodność wewnętrzna	26
4.7.2. Wiarygodność zewnętrzna	28
4.8. Analiza ilościowa	29
4.8.1. Parametry efektywności klinicznej	29
4.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	29
4.9. Metaanaliza statystyczna	30
4.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	30
4.9.2. Analiza heterogeniczności	30
4.9.3. Wybór modelu oceny efektu	31
4.9.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	31
4.10. Porównanie pośrednie	32
5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROMIPLOSTYMU Z PLACEBO ORAZ TERAPIĄ STANDARDOWĄ W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ	33
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	33
5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej	33
5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	36
5.3.1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	36
5.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań.....	37
5.4. Opis heterogeniczności klinicznej	38
5.5. Charakterystyka interwencji	39
5.6. Skuteczność kliniczna	41
5.6.1. Skuteczność kliniczna w 24–tygodniowym okresie obserwacji	41
5.6.2. Skuteczność kliniczna w 52–tygodniowym okresie obserwacji	50
5.7. Bezpieczeństwo	55

5.7.1.	Bezpieczeństwo w 24–tygodniowym okresie leczenia	55
5.7.2.	Bezpieczeństwo w 52–tygodniowym okresie leczenia	61
6.	ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU Z PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ	65
6.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	65
6.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	67
6.2.1.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	67
6.2.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań.....	68
6.3.	Charakterystyka interwencji	69
6.4.	Skuteczność kliniczna.....	69
6.4.1.	Długotrwała odpowiedź na leczenie.....	70
6.4.2.	Odpowiedź na leczenie ogółem	72
6.4.3.	Odpowiedź na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów	73
6.4.4.	Redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego	73
6.4.5.	Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	74
6.4.6.	Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	75
6.4.7.	Jakość życia.....	76
6.5.	Bezpieczeństwo	77
6.5.1.	Zgony.....	77
6.5.2.	Krwawienia.....	78
6.5.3.	Rezygnacje z badania	79
6.5.4.	Działania niepożądane	80
7.	POŚREDNIA ANALIZA PORÓWNAWCZA ROMIPLOSTYMU Z ELTROMBOPAGIEM W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ	83
7.1.	Heterogeniczność metodologiczna	83
7.2.	Heterogeniczność kliniczna	86
7.3.	Skuteczność kliniczna.....	88
7.4.	Bezpieczeństwo	90
8.	WYNIKI INNYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	94
8.1.	<i>Zeng 2011</i>	95
8.2.	NICE (TA 221, TA 205)	96
9.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	110
9.1.	Cel	110
9.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	110
9.3.	Wybór uwzględnionych w analizie działań niepożądanych	111
9.4.	PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>) [5]	117
9.5.	Profil bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT (<i>fazy extension</i>)	119
9.5.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	120

9.5.2.	Charakterystyka interwencji.....	121
9.5.3.	Bezpieczeństwo kliniczne	122
9.6.	Profil bezpieczeństwa w oparciu o badanie I-II fazy	126
9.6.1.	<i>Bussel 2006</i> [16]	126
9.6.2.	<i>Newland 2006</i> [17].....	130
9.7.	Profil bezpieczeństwa w oparciu o nierandomizowane badania III fazy.....	134
9.7.1.	<i>NCT 00508820</i> [18]	134
9.8.	Profil bezpieczeństwa w oparciu o badanie postmarketingowe	138
9.8.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	138
9.8.2.	Charakterystyka interwencji.....	139
9.8.3.	Bezpieczeństwo	140
10.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	142
11.	OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE	153
12.	WNIOSKI.....	165
12.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badań RCT	165
12.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	166
12.3.	Wnioski z innych przeglądów systematycznych	168
13.	OGRANICZENIA	170
13.1.	Ograniczenia wyników	172
14.	DYSKUSJA	176
14.1.	Wyszukiwanie.....	176
14.2.	Wybór komparatora	178
14.3.	Wiarygodność zewnętrzna	180
14.4.	Wiarygodność wewnętrzna	183
14.5.	Zestawienie wyników i wniosków z innymi przeglądami	184
14.6.	Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej.....	185
14.6.1.	<i>NCT 00116688</i> [26]	185
14.6.2.	<i>NCT 00508820</i> [30]	186
15.	ZAŁĄCZNIKI	187
15.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	187
15.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	188
15.3.	Diagram wyszukiwania publikacji	190
15.4.	Opis arkusza Jadad	191
15.5.	Opis arkusza Jadad	192
15.5.1.	Ocena wiarygodności badań w skali Jadad	193
15.6.	Checklista oceny badań nierandomizowanych wg ADA (<i>American Dietetic Association</i>).....	197
15.6.1.	Ocena wiarygodności według ADA.....	198

15.7.	Kwestionariusz oceny jakości życia	199
15.7.1.	Przykładowy kwestionariusz oceny jakości życia ITP-PAQ	199
15.7.2.	Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D (wersja polska)	201
15.7.3.	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36	202
15.7.4.	Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-fatigue.....	204
15.7.5.	Kwestionariusz oceny psychometrycznej MEI-SF.....	205
15.7.6.	Kwestionariusz FACT-Th (wersja polska) [].....	205
15.8.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	208
15.9.	Formularze ekstrakcji danych	216
16.	PIŚMIENNICTWO	220
16.1.	Metodyka	220
16.2.	Badania włączone do analizy głównej	220
16.3.	Wnioski z innych przeglądów systematycznych	221
16.4.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	222
16.5.	Ograniczenia i dyskusja	223
16.6.	Badania wyłączone z analizy głównej	225
17.	SPIS TABEL	228
18.	SPIS WYKRESÓW	233

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: styczeń 2012 r.

Dane kontaktowe:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2. INDEKS SKRÓTÓW

ACD	<i>Appraisal Consultation Document</i>
AE	działania niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
bd	brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CIS	skala oceny klinicznej badacza (ang. <i>clinical investigator scale</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
FACIT-F	kwestionariusz jakości życia stosowany u pacjentów z chorobami przewlekłymi dotycząca zmęczenia (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)
FACT-Th6	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GSK	<i>GlaxoSmithKline</i>
HCP	<i>Health Care Professionals</i>
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQL	jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>

■	■
IBD	<i>International Birth Date</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
Int.	interwencja
IS	istotne statystycznie
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>immune thrombocytopenic purpura</i>)
ITP-PAQ	<i>Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire</i>
ITT	<i>intention-to-treat</i>
IVIG	dożylne preparaty immunoglobulin (<i>intravenous immunoglobulin</i>)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i>)
Jadad	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
L	ujęte w karcie ChPL (ang. <i>listed</i>)
LI	literatura
MAH	<i>Marketing Authorisation Holder</i>
MDS	zespoły mielodysplastyczne
MEI-SF	<i>Motivation and Energy Inventory: Short Form</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
m-c	miesiąc
MD	różnica średniej zmiany (<i>mean difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCI CTC	<i>National Cancer Institute of Common Toxicity Criteria</i>
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (<i>number needed to treat</i>)

NS	<i>non-study</i>
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
PASS	<i>post authorization safety studies</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PL	placebo
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
pts	<i>pacjenci</i>
RA	<i>Regulation Authority</i>
RB	względna korzyść (ang. <i>relative benefit</i>)
RBI	względne zwiększenie korzyści (ang. <i>relative benefit increase</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ROM	romiplostym
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
r.ż.	rok życia
S	<i>study</i>
SAE	poważne działania niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-36v2	kwestionariusz jakości życia (ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
SOC	<i>System Organ Class</i>
STA	<i>Single Technology Appraisal</i>
U	nie ujęte w karcie ChPL (ang. <i>unlisted</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
vs	<i>versus</i>
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
ww.	wyżej wymienione
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszego przeglądu jest ocena efektywności klinicznej romiplostymu (Nplate®) w porównaniu z eltrombopagiem, terapią standardową oraz placebo w leczeniu 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);

- nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

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

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie

z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń statystycznych dokonano przy użyciu programu *Review Manager* wersja 5.1.

W przypadku porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną wykorzystano zmodyfikowaną metodę Buchera (1997) opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009*.

Analiza efektywności klinicznej romiplostymu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono łącznie trzy badania spełniające kryteria włączenia do analizy.

Dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*) oraz podwójnym zaślepieniem (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) porównują skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu (ROM) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z ITP (w każdej z grup pacjenci otrzymywali terapię standardową).

Oprócz tego zidentyfikowano badanie *NCT 00415532* z randomizacją, typu *open-label* bezpośrednio oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w porównaniu ze standardową opieką (SC) w leczeniu ITP.

Ze względu na różny okres obserwacji w odnalezionych próbach klinicznych, analiza została przeprowadzona w dwóch horyzontach czasowych tj.: w 24 tyg. (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) i 52 tyg. okresie leczenia (*NCT 00415532*).

Z uwagi na różny stopień ryzyka pacjentów z ITP w kontekście przebytego lub nie zabiegu splenektomii, niniejsza analiza została przeprowadzona oddzielenie dla trzech subpopulacji pacjentów: po splenektomii (*NCT 00102323*), bez splenektomii (*NCT 00102336*) oraz w populacji łącznej (zsumowane dane z w/w badań) celu uogólnienia wyników na populację całkowitą.

Z uwagi na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność romiplostymu z eltrombopagiem w leczeniu pacjentów z ITP zdecydowano o przeprowadzeniu analizy pośredniej metodą Buchera dla w/w leków.

W tym celu zestawiono wyniki analizy efektywności klinicznej romiplostymu z placebo (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) oraz wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej eltrombopagu z placebo (*RAISE*). Okres obserwacji wynosił 24 – 26 tyg.

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu z eltrombopagiem

Wyniki przeprowadzonej analizy pośredniej wskazują na różnice w skuteczności między romiplostymem a eltrombopagiem na korzyść romiplostymu.

Przeprowadzona analiza porównawcza wykazała, iż w łącznej populacji pacjentów (po i bez splenektomii) szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w grupie romiplostymu jest istotnie większa w porównaniu do eltrombopagu, [REDACTED]

Ponadto, odnotowano istotnie dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących terapię romiplostymem w porównaniu do pacjentów przyjmujących eltrombopag [REDACTED]

Przeprowadzona pośrednia analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości wystąpienia działań niepożądanych, wykazała znamienne różnice na korzyść komparatora w przypadku częstości wystąpienia zawrotów głowy [REDACTED] oraz bezsenności [REDACTED]. Większość odnotowanych działań niepożądanych w grupie interwencyjnej miała charakter łagodny lub umiarkowany. Ponadto, odnotowano istotne różnice w częstości rezygnacji z badania ogółem, wskazujące na lepszy profil bezpieczeństwa romiplostymu [REDACTED]. W przypadku pozostałych punktów końcowych rozpatrywanych w analizie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie wyników. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu RAISE

u [REDACTED]% pacjentów leczonych eltrombopagiem w porównaniu z [REDACTED]% w grupie placebo, zaobserwowano wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej [REDACTED]. Wzrost poziomu bilirubiny całkowitej ponad [REDACTED] razy powyżej górnej granicy normy wystąpił u [REDACTED] pacjentów otrzymujących eltrombopag, w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku. Stwierdzono, że przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i pośrednio stężenia bilirubiny, może być związane z metabolizmem eltrombopagu. Należy zatem kontrolować u pacjentów poziom ALT przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Podczas gdy w badaniach nad romiplostymem nie odnotowano tego typu związku.

Podsumowując, przeprowadzona analiza pośrednia wykazała większą skuteczność romiplostymu nad eltrombopagiem, a profil bezpieczeństwa porównywanych leków można uznać za zbliżony.

Przeprowadzona analiza pośrednia stanowi aktualnie jedyną metodę pozwalającą na porównanie dwóch ww. interwencji (leki sieroce) oraz stanowi najlepszy dostępny dowód naukowy (*ang. best evidence possible*).

Wyniki analizy pośredniej pochodzące z przeglądu NICE TA 205, który porównuje efektywność kliniczną eltrombopagu z romiplostymem, są zbliżone z wynikami uzyskanymi w opracowaniu [REDACTED]

Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu z terapią standardową

Przeprowadzona ocena skuteczności klinicznej wśród pacjentów bez splenektomii w długim horyzoncie czasowym (52 tyg.), potwierdziła wyższą skuteczność romiplostymu w porównaniu ze standardową opieką w szansie wystąpienia odpowiedzi na [REDACTED]

Dodatkowo, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie [REDACTED] oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu splenektomii [REDACTED]. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego był istotnie wyższy w

grupie terapii standardowej w porównaniu do grupy interwencyjnej [REDACTED]

W toku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa w długim horyzoncie czasowym, wykazano znaczące różnice na korzyść romiplostymu w szansie wystąpienia: rezygnacji z badania ogółem [REDACTED], poważnych działań niepożądanych ogółem [REDACTED], trombocytopenii [REDACTED] oraz transfuzji krwi [REDACTED]). Powyższe różnice pozwalają stwierdzić, iż oceniana interwencja stanowi leczenie lepiej tolerowane od standardowej terapii.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu z placebo

Przeprowadzona analiza wykazała wysoką skuteczność romiplostymu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w 24-tygodniowym okresie leczenia (wszyscy pacjenci otrzymywali terapię standardową).

Odnotowano istotne statystycznie wyniki zarówno w szansie wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie (populacja po splenektomii: [REDACTED]; populacja bez splenektomii: [REDACTED]; populacja łączna: [REDACTED]) jak i odpowiedzi na leczenie ogółem (populacja po splenektomii: [REDACTED]); populacja bez splenektomii: [REDACTED]; populacja łączna: [REDACTED]).

Uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść ROM w przypadku długotrwałej odpowiedzi na leczenie definiowanej niezależnie od przyjmowanej przez pacjentów terapii ratującej życie. Policzone parametry ilorazu szans wyniosły odpowiednio u pacjentów po splenektomii OR [REDACTED] ([REDACTED]) bez splenektomii [REDACTED] ([REDACTED]) oraz w populacji łącznej [REDACTED] ([REDACTED]).

Ponadto średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był istotnie dłuższy w grupie ROM w porównaniu z grupą PL [REDACTED] ([REDACTED]) populacja bez splenektomii: [REDACTED]; populacja łączna: [REDACTED]. Uzyskane wyniki potwierdzają wyższą korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania romiplostymu w porównaniu do placebo.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ROM vs PL) odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ROM w prawdopodobieństwie redukcji i/lub zaprzestania leczenia wspomagającego w subpopulacji pacjentów po splenektomii OR=91.67

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że romiplostym podawany drogą iniekcji podskórnych jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną

[REDACTED]
[REDACTED]
Wykazano, iż w każdej z analizowanych subpopulacji szansa zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego jest znacznie niższa w grupie romiplostymu w porównaniu z placebo (populacja po splenektomii: [REDACTED]; populacja bez splenektomii: [REDACTED]; populacja łączna: [REDACTED]).

Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza ITP-PAQ po 24 tygodniach terapii romiplostymem wykazała znaczącą poprawę w porównaniu do grupy placebo w przypadku [REDACTED] (kwestionariusza ITP-PAQ u pacjentów po splenektomii (symptomy: [REDACTED]; niepokój: [REDACTED]; aktywność społeczna: [REDACTED] i zdrowie reprodukcyjne kobiet [REDACTED]); wśród pacjentów bez splenektomii w domenie aktywność fizyczna [REDACTED] w łącznej populacji poprawę uzyskano w obrębie 6 domen tj.: symptomy, niepokój, aktywność fizyczna, uczucie lęku, społeczna jakość życia oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet).

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D wykazała poprawę względem wartości wyjściowych w każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów otrzymujących romiplostym.

Odnotowane działania niepożądane miały zwykle charakter przejściowy o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała podobieństwo porównywanych interwencji z wyjątkiem szansy wystąpienia krwawień ≥ 2 stopnia w skali oceny badacza (*clinical investigator scale*) w subpopulacji bez splenektomii [REDACTED] ([REDACTED]) oraz w populacji łącznej [REDACTED] ([REDACTED]), gdzie otrzymane wyniki potwierdziły lepszy profil bezpieczeństwa romiplostymu w porównaniu do placebo.

małopłytkowością immunologiczną.

Zgodnie z ChPL do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) zaliczono wystąpienie bólu głowy. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) mogą

wystąpią również takie działania niepożądane jak: łagodne zwiększenie ilości włókien retikuliny w szpiku kostnych, małopłytkowość po odstawieniu leczenia, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność.

Z zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wymienione zostały także takie działania niepożądane jak: uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania. U pacjentów odnotowywano także: bóle mięśni, stawów, kończyn, pleców, zawroty głowy i migreny, parestezję, bezsenność, zatorowość płucna, świąd, wybroczyny i wysypka, stłuczenia, nagłe uderzenia gorąca. Dodatkowo, w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nplate® zamieszczono informacje dotyczącą wystąpienia zaburzeń naczyniowych (tj. erytromelalgii) pochodzącą ze zgłoszeń spontanicznych, których częstość występowania określono, jako nieznaną.

Na podstawie ostatniego Okresowego Raportu Bezpieczeństwa (PSUR 6) można stwierdzić, że w analizowanym okresie sprawozdawczym (od 01.02.2011 r. do 31.07.2011 r.) nie zidentyfikowano szczególnych dodatkowych zagrożeń wynikających z leczenia preparatem Nplate®, a pozytywny stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla romiplostymu w oparciu o badania *extension* (*Grensheimer 2010* i *NCT00116688*) nie potwierdziła wystąpienia działań niepożądanych innych niż zidentyfikowanych w krótkim okresie leczenia. Ponadto nie zaobserwowano nasilenia działań

niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

Odnotowane w praktyce klinicznej działania niepożądane stanowią uzupełnienie danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania romiplostymu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Na podstawie danych przedstawionych w próbie klinicznej *Khellaf 2011*, można stwierdzić, iż romiplostym podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne w dawce początkowej 1 µg/kg jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną przez pacjentów z ITP.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Nplate® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą. Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku długiego okresu obserwacji (5 – 6 lat) terapia z udziałem romiplostymu nie wpływa na wystąpienie dodatkowych działań niepożądanych. Analizowana interwencja okazała się lekiem bardzo dobrze tolerowanym w analizowanej grupie pacjentów.

Wnioski z przeglądów systematycznych

W wyniku systematycznego przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano i szczegółowo przeanalizowano 2 badania wtórne (NICE: TA 221, TA 205) spełniające formalne wymogi przeglądu systematycznego, w których oceniano efektywność kliniczną romiplostymu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej. Zakres czasowy wyszukiwania w odnalezionych przeglądach obejmował badania opublikowane do października 2008 r. (TA 221) oraz do czerwca 2009 (TA 205). Do NICE TA 221 włączono 2 randomizowane próby

kliniczne (*NCT 00102323*, *NCT 001023361*), w których bezpośrednio porównywano ROM vs PL/SC. Natomiast do opracowania NICE TA 205 włączono: w obrębie porównania ELT vs PL/SC 3 badania RCT (*RAISE*, *TRA100773A*, *TRA100773B*) oraz dla porównania ROM vs PL/SC dwie próby kliniczne (*NCT 00102323*, *NCT 001023361*). Zgodnie z wnioskami zamieszczonymi w systematycznym 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. Istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu uzyskano w szansie wystąpienia długotrwałej i ogólnej odpowiedzi na leczenie, częstości stosowania doraźnego leczenia ratunkowego i czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Ponadto odnotowano poprawę jakości życia pacjentów przyjmujących romiplostym wg kwestionariusza ITP-PAQ i EQ-5D. 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. Romiplostym uznano za lek skuteczny w leczeniu pacjentów z ciężką postacią choroby ITP.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej romiplostymu z eltrombopagiem potwierdzono istotnie większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem oraz dłuższy czas utrzymywania się tej odpowiedzi wśród osób przyjmujących romiplostym.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, iż romiplostym stanowi terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z placebo oraz terapią standardową. Uzyskane wyniki wykazały istotnie wyższą korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania romiplostymu niemal w każdym z analizowanych punktów końcowych.

Analiza pośrednia z eltrombopagiem pozwala wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych, a częstość i nasilenie działań niepożądanych można uznać za akceptowalne.

Romiplostym należący do grupy agonistów receptora trombopoetyny nie posiada właściwości immunosupresyjnych w przeciwieństwie do większości leków stosowanych w ITP.

W przeglądzie NICE TA 205 zostały przedstawione wyniki dotyczące pośredniej analizy ELT vs ROM dla dwóch punktów końcowych: długotrwała odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź na leczenie ogółem. Przedstawione dane wykazały różnicę znamioną statystycznie na korzyść romiplostymu w łącznej populacji pacjentów w przypadku odpowiedzi na leczenie ogółem.

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż romiplostym stanowi terapię dobrze tolerowaną o lepszym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo (w częstości wystąpienia krwawień o ≥ 2 stopień nasilenia) i terapii standardowej (w częstości wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, poważnych działań niepożądanych ogółem, trombocytopenii, oraz transfuzji krwi).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa nie potwierdziła wystąpienia działań niepożądanych innych niż zidentyfikowanych w krótkim okresie leczenia. Ponadto nie zaobserwowano nasilenia działań niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.

Na podstawie przeprowadzonej analizy romiplostym można uznać za lek o udowodnionej skuteczności leczenia pacjentów z ITP, a zarazem lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną grupę pacjentów.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA* – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (*PSUR* – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);

-
- (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

6. Analiza jakościowa:

- ocena wiarygodności dowodów naukowych przy pomocy programu *Review Manager* wersja 5.1 (*Risk of bias*);
- tabelaryczna/narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji i definicji ocenianych punktów końcowych oraz wyników skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) wykonana w programie *Review Manager* wersja 5.1.

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

4.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie romiplostymu (Nplate[®]) w leczeniu 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 pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z eltrombopagiem, terapią standardową oraz placebo?

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

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Włączanie/wykluczanie badań przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- **Populacja (P):** dorośli pacjenci (powyżej 18 roku życia) z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), 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;
- **Interwencja (I):** romiplostym podawany jest w cotygodniowych wstrzyknięciach podskórnych. Leczenie rozpoczyna się od dawki początkowej (ang. *initial dose*) w wysokości 1 µg/kg masy ciała pacjenta. Kolejne dawki leku powinny być zwiększane o 1 µg/kg m. c. tygodniowo do czasu uzyskania przez chorego liczby płytek krwi powyżej 50 000/µl.
- **Komparatory (C):** 1) eltrombopag (Revolade[®]) w postaci tabletek podawanych doustnie raz na dobę. Dawkę dostosowuje się indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi chorego. Wyjściową wielkością dawki jest 50 mg i należy ją dostosowywać poprzez zmianę o 25 mg na dobę, nie przekraczając maksymalnej dozwolonej wielkości 75 mg; 2) Terapia standardowa 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), terapia aktywna w postaci takich leków jak: rytuksymab, leków immunosupresyjnych

(azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna), danazol, leków cytotoksycznych (cyklofosamid, alkaloidy Vinca); 3) Placebo (ze względu na ewentualność realizacji porównania pośredniego lub brak możliwości porównania w innych metodami leczenia);

- **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; działania niepożądane;
- badania *head-to-head* z grupami równoległymi (ROM vs ELT; ROM vs SC; ROM vs PL);
- badania typu RCT;
- liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 10 osób;
- okres obserwacji \geq 24 tyg.;
- język publikacji: polski, angielski, niemiecki oraz francuski (wytyczne AOTM);

W przypadku nie odnalezienia porównań typu *head-to-head* autorzy raportu posłużyli się analogicznym zestawem kryteriów włączenia, celem przeprowadzenia analizy pośredniej poprzez wspólny komparator – placebo.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (romiplostym, eltrombopag) niezgodny z wskazaniem;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Nplate®;
- \leq 10 pacjentów w ramieniu terapeutycznym;
- okres obserwacji < 24 tyg.;
- badania ukierunkowane na populację pacjentów o rasie wschodnio – azjatyckiej;
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań *head-to-head* porównujących romiplostym z eltrombopagiem. W związku z tym autorzy niniejszego

przeglądu zdecydowali się na wykonanie analizy pośredniej poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo.

Celem uzupełnienia informacji zawartych w analizie głównej dotyczących stosowania romiplostymu w porównaniu m.in. z leczeniem standardowym, raport poszerzono o dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w długim okresie obserwacji w oparciu o badania randomizowane typu *extention* oraz obserwacyjne.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano romiplostym.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W obrębie żadnej z przeszukiwanych baz medycznych nie zastosowano filtrów na którymkolwiek z etapów tworzenia strategii wyszukiwania.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects);
 - NHS EED (NHS Economic Evaluation Database);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*).

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

-
- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
 - inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazie *Cochrane* zamieszczono w załączniku. „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 12-04-2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 8 („Wyniki innych przeglądów systematycznych”).

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline* przez *PubMed*;
 - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.). W strategii wyszukiwania badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji (*Pubmed, Embase*).

W obrębie żadnej z przeszukiwanych baz medycznych nie zastosowano filtrów na którymkolwiek z etapów tworzenia strategii wyszukiwania.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] wyszukiwanie badań pierwotnych powinno dotyczyć publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappi wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 12-04-2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „*Wyszukiwanie badań pierwotnych*”.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;

-
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 osoby, które w przypadku wystąpienia niezgodności wyników selekcji ustalały wspólne stanowisko (w przypadku braku porozumienia korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Na etapie analizy tytułów i streszczeń nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM). Na etapie selekcji badań na podstawie pełnych tekstów zastosowano szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań opisane w rozdziale 4.3.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących ROM vs ELT.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 1173 publikacji (Pubmed: 284, Embase: 762, Cochrane: 82, *clinicaltrials.gov*: 31, inne źródło: 5 oraz w obrębie bazy opracowań wtórnych CRD: 9 publikacji), z których w ramach analizy badań pierwotnych 4 spełniały kryteria włączenia do analizy głównej.

Spośród wszystkich odnalezionych badań, 4 spełniało kryteria włączenia do analizy głównej, z czego do analizy bezpośredniej włączono 3 badania (ROM vs PL: 2 badania; ROM vs SC – 1 badanie), natomiast do analizy pośredniej włączono 1 próbę kliniczną (ELT vs PL: 1 badanie).

Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

4.5. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisywano słowa kluczowe: *romiplostim*, *Nplate*, *AMG531*. Spośród 31 odnalezionych badań w ramach analizowanej jednostki chorobowej 3 eksperymenty miały status „zakończonych prób klinicznych”: 1 badanie typu *open-label* (faza III) odnosiło się do interwencji z użyciem romiplostymu (wyniki przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa); 1 eksperyment przedstawiał porównanie pośrednie (analiza retrospektywna) romiplostymu i eltrombopagu poprzez wspólną grupę referencyjną; trzecia próba kliniczna stanowiła badania obserwacyjne, kohortowe (obserwacyjne) z użyciem romiplostymu i eltrombopagu.

Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyka badań nieopublikowanych

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT 00508820	<i>An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With ITP</i>	Osoby dorosłe > 18 r.ż.	Romiplostim	<i>Open-label; faza III</i>	Zakończone (wyniki)
NCT 00907478	<i>A Prospective, Study Evaluating Changes in Bone Marrow Morphology in Adult Subjects Receiving Romiplostim for the Treatment of Thrombocytopenia Associated With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP)</i>	Osoby dorosłe > 18 r.ż.	Romiplostim	<i>Open-label; faza IV</i>	Trwające; rekrutacja zakończona
NCT 01236014	<i>Indirect Comparison Between Eltrombopag & Romiplostim</i>	Osoby dorosłe > 18 r.ż.	Eltrombopag Romiplostim Placebo	Analiza pośrednia; retrospektywna	Zakończone
NCT 01439321	<i>Outcomes Comparison of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Switched to Eltrombopag and Romiplostim</i>	Osoby dorosłe > 18 r.ż.	Eltrombopag Romiplostim	Obserwacyjne; kohortowe; retrospektywne	Zakończone
NCT 01443351	<i>Long-term Safety Study of Treatment With the Thrombopoietin Agonists Eltrombopag and Romiplostim in Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP)</i>	Osoby dorosłe > 18 r.ż.	Eltrombopag Romiplostim	Obserwacyjne; prospektywne; opis przypadków	Nierozpoczęta rekrutacja

Data wyszukiwania 12.04.2012 r.

4.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji (procedur, którym zostały poddane osoby badane) oraz metodyki badań pierwotnych (wraz z opisem procedury przypisania osób badanych do technologii, informacjami na temat

odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem oraz wskazaniem źródeł finansowania badania).

W publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - zmienne ciągłe.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

4.7. Ocena jakości danych

4.7.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Analiza wiarygodności danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych została przeprowadzona przy zastosowaniu kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* [6] przy użyciu programu *RevMan* wersja 5.1. Każde badanie oceniano pod kątem:

- **Reguła alokacji pacjentów**
(ang. *sequence generation*);
Czy zasada kolejności przydziału pacjentów do grup była na tyle precyzyjnie opisana, aby możliwa była jej ocena pod kątem zdolności uzyskania w badaniu grup o zrównoważonej charakterystyce wyjściowej.
- **Utajnienie reguły alokacji**
(ang. *allocation concealment*);
Czy i jaka metoda została zastosowana, aby ukryć regułę alokacji pacjentów do grup; czy możliwa była ocena, czy przypisanie pacjenta mogło zostać przewidziane przed lub w trakcie włączania go do badania.
- **Zaślepienie uczestników/personelu medycznego**
(ang. *blinding*)
Czy podjęto środki w celu ukrycia przed pacjentami i personelem wiedzy, która interwencja została zastosowana. Uwzględnienie wszystkich informacji mogących świadczyć o tym, w jakim stopniu zaślepienie było skuteczne.
- **Niekompletność wyników**
(ang. *incomplete outcome data*)
Stopień kompletności prezentacji danych wynikowych dla każdego z punktów końcowych, z uwzględnieniem utraty pacjentów w trakcie badania i przypadków wykluczenia z analizy. Czy utrata i wykluczenia zostały opisane w publikacji, podano liczbę pacjentów w każdej z grup włączonych do analizy (w porównaniu z liczbą pacjentów poddanych randomizacji), czy podano przyczyny utraty/wykluczenia oraz przypadki włączenia po randomizacji lub wcześniejszym wykluczeniu.
- **Wybiórczość raportowania**
(ang. *selective reporting*)
Czy w prezentowanej analizie efektywności klinicznej sprawdzono czy raportowanie wyników nie było wybiórcze.
- **Inne źródła wypaczeń**
(ang. *other sources of bias*)
Jakiegokolwiek istotne przesłanki wystąpienia ryzyka wypaczeń z przyczyn innych niż wyżej wymienione.

We wszystkich przypadkach stwierdzenie "Tak" oznacza niskie ryzyko wypaczeń, natomiast stwierdzenie "Nie" wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W przypadku nieprecyzyjnych lub niewystarczających danych na temat omawianego kryterium istniała możliwość stwierdzenia „Niejasne”, która wskazywała na trudne do oceny ryzyko wystąpienia błędu. Zebrane dane wykorzystano do utworzenia diagramów oceny wiarygodności badań.

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [7].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;

-
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011, rozdz. 8)* [6] podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [4] i zamieszczono w podsumowaniu.

4.7.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

4.8. Analiza ilościowa

4.8.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *RevMan*[®], wersja [REDACTED]. Ze względu na sposób generowania obliczeń przez program *RevMan*[®], w którym separatorem liczb dziesiętnych jest kropka, w analizie nie modyfikowano zapisu liczb. Natomiast graficzna prezentacja wyników w rozdziale podsumowanie wyników (rozd. 9), została wykonana przy użyciu programu *StatsDirect*[®] wersja [REDACTED] który generuje poprawny (w Polsce) zapis tj. z przecinkiem, jako separatorem liczby dziesiętnej.

4.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB–*relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* [2].

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

4.9. Metaanaliza statystyczna

4.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

4.9.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2, 8]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych

badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q , w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

4.9.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 9].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

4.9.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

4.10. Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator planowano wykorzystać uogólnioną metodę Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [10].

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu OR_{AC} porównania pośredniego obliczono iloraz wartości oczekiwanych OR_{AB} przez OR_{CB} . Przedział ufności dla OR_{AC} obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z OR_{AB} oraz OR_{CB} mają rozkłady normalne [11].

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROMIPILOSTYMU Z PLACEBO ORAZ TERAPIĄ STANDARDOWĄ W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych oraz selekcji odnalezionych badań pierwotnych ostatecznie do analizy włączono dwa badania randomizowane z podwójnym zaślepieniem oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romiplostymu w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których splenektomia nie przyniosła poprawy (*NCT 00102323*) oraz, u których nie wykonano splenektomii (*NCT 00102336*).

Dodatkowo, zidentyfikowano badanie *NCT 00415532* oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w porównaniu ze standardową opieką medyczną (*standard of care, SC*) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Włączona próba kliniczna jest badaniem typu RCT, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open label*).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych prób klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (*NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532*)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zaślepienie	Ocena w skali Jadad
<i>NCT 00102323 (II A)</i>	<i>Kuter 2008 NCT 00102323 NCT 00102336</i>	■	■	■	■
<i>NCT 00102336 (II A)</i>	<i>George 2008 Gernsheimer 2010</i>	■	■	■	■
<i>NCT 00415532 (II A)</i>	<i>Kuter 2010</i>	■	■	■	■

Badania *NCT 00415532* nie analizowano pod kątem agregacji danych łącznie z wynikami z badań *NCT 00102323* i *NCT 00102336* ze względu na istotne różnice kliniczne i metodologiczne pomiędzy badaniami. Wyniki z badania *NCT 00415532* potraktowano, jako uzupełnienie danych na temat efektywności klinicznej romiplostymu w długim horyzoncie czasowym (52 tygodnie).

5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

Włączone do analizy badania *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* cechuje wysoka wiarygodność, uzyskały maksymalną liczbę punktów w skali JADAD (5/5).

W badaniach *NCT 00102323* i *NCT 00102336* zastosowano randomizację blokową (2:1) oraz stratyfikację pacjentów ze względu na stosowane wcześniej leczenie wspomagające (Tak/Nie).

W omawianych próbach klinicznych badaniach przedstawiono opis losowej alokacji pacjentów do grup metodą randomizacji blokowej przy użyciu systemu IVRS (*interactive voice response system; IVRS*).

W badaniu *NCT 00102323* zachowano analizę ITT w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Wyjątek stanowi punkt końcowy: redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego, przedstawiony tylko dla populacji pacjentów, którzy otrzymywali leczenie wspomagające (analiza ITT niezachowana).

W badaniu *NCT 00102336* analiza ITT nie została zachowana zarówno w ocenie skuteczności, jak również w ocenie bezpieczeństwa. W wyniku błędu, jeden z pacjentów losowo przydzielony do grupy placebo, otrzymał 3 dawki romiplostymu. W związku z tym, w analizie skuteczności klinicznej pacjent ten został uwzględniony w grupie PL [REDACTED] natomiast w analizie bezpieczeństwa tylko w grupie ROM ([REDACTED]).

Na podstawie długotrwałej odpowiedzi na leczenie, obserwowanej we wcześniej przeprowadzonych badaniach, oszacowana wielkość próby zastosowana w eksperymentach *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* powinna wynosić co najmniej [REDACTED] w grupie romiplostymu [REDACTED] w grupie placebo), aby z 90% mocą testu wykazać różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami. Ostatecznie do prób klinicznych *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* włączono odpowiednio [REDACTED].

Okres obserwacji w obydwu analizowanych badaniach *NCT 00102323* i *NCT 00102336* był równy 24 tygodnie.

Na podstawie powyższych charakterystyk, próby kliniczne *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* można uznać za zbieżne w kontekście rozpatrywanej heterogeniczności metodologicznej.

Dodatkowo, do analizy głównej włączono również badanie *NCT 00415532* stanowiące wieloośrodkową, randomizowaną (2:1) próbę kliniczną typu *open label* (brak zaślepienia). Istotnym jest fakt, iż pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na położenie geograficzne. Zgodnie z oceną wiarygodności w skali JADAD, omawiane badanie uzyskało 2/5 punktów, a zatem charakteryzuje się niską wiarygodnością wewnętrzną. Powyższa ocena wynika, z faktu, iż w omawianym eksperymencie nie zastosowano maskowania oraz nie przedstawiono zastosowanej metody randomizacji. Wielkość próby została oszacowana na poziomie 210 pacjentów poddanych randomizacji w proporcji 2:1, odpowiednio do grupy ROM i SC, aby z 90% mocą wykryć różnicę pomiędzy grupami w częstości wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie i odpowiednio z 90% mocą wykazać różnicę w częstości przeprowadzenia operacji splenektomii (przy użyciu testu χ^2 i poziomie istotności 0,025). Analiza skuteczności nie została przeprowadzona zgodnie z analizą ITT. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wśród pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (*safety population*). Po zakończeniu 52-tygodniowej terapii pacjentów włączano do fazy *post treatment* trwającej 6 miesięcy i oceniającej bezpieczeństwo kliniczne leku.

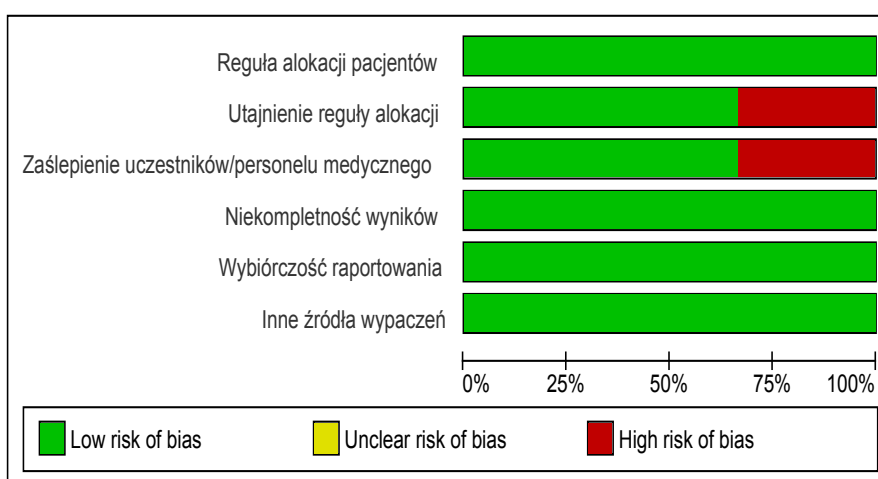
Przeprowadzona dodatkowa analiza wiarygodności włączonych badań została wykonana na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*. W przypadku badań

NCT 00102323 oraz NCT 00102336 nie stwierdzono żadnych czynników mogących obniżyć wiarygodność ocenianych badań. Za potencjalne źródło wypaczeń w badaniu NCT 00415532 uznano brak informacji na temat utajnienia reguły alokacji oraz brak zaślepienia uczestników badania oraz personelu medycznego mogące prowadzić do przeszacowania wyników.

Wykres 1
Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532)

	Reguła alokacji pacjentów	Utajnienie reguły alokacji	Zaślepienie uczestników/personelu medycznego	Niekompletność wyników	Wybiórczość raportowania	Inne źródła wypaczeń
NCT00102323	+	+	+	+	+	+
NCT 00102336	+	+	+	+	+	+
NCT 00415532	+	-	-	+	+	+

Wykres 2
Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532)



5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

5.3.1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizy porównawczej romiplostymu z placebo w 24–tygodniowym (*NCT 00102323* oraz *NCT 00102336*) i 52–tygodniowym (*NCT 00415532*) okresie obserwacji.

Tabela 3
Charakterystyka pacjentów włączonych do badań (*NCT 00102323*, *NCT 00102336* *NCT 00415532*)

Kryteria		<i>NCT 00102323 (II A)</i>		<i>NCT 00102336 (II A)</i>		<i>NCT 00415532 (II A)</i>	
		ROM	PL	ROM	PL	ROM	SC
Liczba pacjentów, N		■	■	■	■	■	■
Liczba kobiet, n (%)		■	■	■	■	■	■
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		■	■	■	■	■	■
Rasa, n (%)	biała	■	■	■	■	■	■
	czarna lub afroamerykańska	■	■	■	■	■	■
	latynoska lub latynoamerykańska	■	■	■	■	■	■
	azjatycka	■	■	■	■	■	■
	inna	■	■	■	■	■	■
Splenektomia, n (%)		■	■	■	■	■	■
Liczba płytek krwi, zakres (10 ⁹ /L)		■	■	■	■	■	■
Waga pacjentów w kg, mediana (zakres)		■	■	■	■	■	■
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)		■	■	■	■	■	■
Stężenie trombopoetyny, mediana (zakres) [pg/mL]		■	■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające, n (%)		■	■	■	■	■	■
Wcześniej za terapia wspomagająca, n (%)	więcej ≥ 2 terapie	■	■	■	■	■	■
	więcej ≥ 3 terapie	■	■	■	■	■	■

*Dane pochodzące z publikacji *Kuter 2008*;

^Wyjściowa liczba płytek krwi jest średnią z trzech pomiarów wykonanych 8. i 2. dnia przed rozpoczęciem udziału w badaniu oraz pierwszego dnia, w którym pacjenci otrzymali początkową dawkę leku.

5.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań

Kolejna tabela prezentuje kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (NCT 00102323; NCT 00102336; NCT 00415532) włączonych do głównej analizy.

Tabela 4
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu (NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532)

Kryteria	NCT 00102323 (II A)	NCT 00102336 (II A)	NCT 00415532 (II A)
Kryteria włączenia			
Wiek	≥ 18 roku życia	≥ 18 roku życia	-
Rozpoznanie	ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH); pacjenci > 60 lat z potwierdzoną w obrazie szpiku chroniczną ITP	ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH); pacjenci > 60 lat z potwierdzoną w obrazie szpiku chroniczną ITP	ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH); pacjenci > 60 lat z potwierdzoną w obrazie szpiku chroniczną ITP.
Liczba płytek krwi	≤ 30 000 per μL (średnia z 3 pomiarów podczas skriningu oraz okresu wstępnego); nie większa niż 35 000 per μL z pojedynczego pomiaru	≤ 30 000 per μL (średnia z 3 pomiarów podczas skriningu oraz okresu wstępnego); nie większa niż 35 000 per μL z pojedynczego pomiaru	< 50 000/ μL podczas włączania do badania;
Poprzednie leczenie ITP	-	-	co najmniej jedna wcześniejsza terapia;
Splenektomia	pacjenci, u których wykonano splenektomię w ciągu ≥ 4 tygodni przed skriningiem pacjentów	pacjenci bez splenektomii i zaburzeń komórek macierzystych szpiku stwierdzonych w wywiadzie	pacjenci bez splenektomii;
Inne	prawidłowa funkcja nerek oraz wątroby; stężenie hemoglobiny > 9,0 g/dL; stężenie kreatyniny < 176,8 $\mu\text{mol/L}$; stężenie bilirubiny ≤ 1,5 x górnej granicy normy *;	prawidłowa funkcja nerek oraz wątroby; stężenie hemoglobiny > 9,0 g/dL; stężenie kreatyniny < 176,8 $\mu\text{mol/L}$; stężenie bilirubiny ≤ 1,5 x górnej granicy normy;	-
Kryteria wykluczenia			
Udział w innych próbach klinicznych	bd	bd	pacjenci otrzymujący terapię eksperymentalną ITP;
Choroby współistniejące	choroba nowotworowa	choroba nowotworowa	współistniejąca lub przeżyta choroba nowotworowa lub zaburzenie komórek pnia; pacjenci, u których wykonano splenektomię;

Kryteria	<i>NCT 00102323 (II A)</i>	<i>NCT 00102336 (II A)</i>	<i>NCT 00415532 (II A)</i>
Przebyte choroby/leczenie	zaburzenia komórek macierzystych szpiku stwierdzone w wywiadzie	splenektomia, zaburzenia komórek macierzystych szpiku stwierdzone w wywiadzie	
Kobiety w ciąży	bd	bd	ciąża, okres laktacji;
Inne	bd	bd	przyjmowanie mimetyków tromboopoetyny;

5.4. Opis heterogeniczności klinicznej

W badaniu *NCT 00102323* populację całkowitą stanowili pacjenci po splenektomii natomiast w badaniu *NCT 00102336* osoby, u których zabieg ten nie został przeprowadzony.

W obrębie badania *NCT 00102323* odnotowano relatywnie niższą liczbę płytek krwi (ROM = $14 \times 10^9/L$ vs PL = $15 \times 10^9/L$ porównaniu do analogicznych wartości w badaniu *NCT 00102336* wynoszących odpowiednio: ROM = $19 \times 10^9/L$ vs PL = $19 \times 10^9/L$. Mediana czasu trwania choroby w badaniu *NCT 00102323* zarówno w grupie romiplostymu (7,75 lat) jak i placebo (8,50 lat) była znacznie wyższa w porównaniu do zbieżnych wartości w badaniu *NCT 00102336* wynoszących w grupie interwencyjnej 2,20 lat i w grupie placebo 1,60 lat. Czas trwania choroby miał również przełożenie na odsetek pacjentów stosujących wcześniejsze terapię wspomagającą. W badaniu *NCT 00102323* odsetek pacjentów stosujących ≥ 3 terapie wspomagające był znacznie wyższy (ROM vs PL; 93% vs 95%) w porównaniu z analogicznym odsetkiem pacjentów w badaniu *NCT 00102336* (37% vs 24%). Ponadto 19% różnicę zidentyfikowano w obrębie grup placebo w częstości stosowania leczenia wspomagającego ogółem, wskazując na wyższy odsetek pacjentów w badaniu *NCT 00102336*. Dodatkowo, odnotowano wyższą medianę stężenia tromboopoetyny w badaniu *NCT 00102323* w obydwu grupach terapeutycznych (ROM vs PL; 113 pg/mL vs 124 pg/mL) w porównaniu do próby *NCT 00102336* (94 pg/mL vs 81 pg/mL).

Zarówno kryteria włączenia jak i wykluczenia z badań *NCT 00102323*; *NCT 00102336* były zbieżne za wyjątkiem kryterium, jakim był przebyty zabieg splenektomii.

Włączone dodatkowo badanie *NCT 00415532* oceniające efektywność romiplostymu w długim horyzoncie czasowym obejmowało 234 pacjentów ze zdiagnozowaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie została wykonana operacja splenektomii. Pomiędzy grupami terapeutycznymi (romiplostymu vs standardowa opieka) nie odnotowano istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów. Nieznaczne rozbieżności zaobserwowano jedynie w przypadku odsetka pacjentów, którzy przyjmowali leczenie wspomagające (w grupie ROM = 13% natomiast w grupie SC = 6%) oraz odsetka pacjentów, którzy przyjęli wcześniej ≥ 2 terapie wspomagające (ROM = 70% vs SC = 78%). Mediana wieku pacjentów była równa 57 (zakres: 18-90), 88% chorych było rasy białej, 56% stanowiły kobiety. Mediana wyjściowej liczby płytek krwi była równa 29 000 (zakres: 1 000 - 123 000)/ μL . Mediana długości leczenia ITP wynosiła w przybliżeniu 2 lata, ale u 36% pacjentów (85/234) włączonych do badania, małopłytkowość została zdiagnozowana od roku lub później, mediana długości leczenia ITP dla tej podgrupy

wyniosła 0,25 roku. Terapia glikokortykosteroidami stanowiła najczęstszą (97%) postać leczenia przed włączeniem do badania. Do badania *NCT 00415532* włączono pacjentów bez splenektomii z liczbą płytek krwi < 50 000/ μ L.

Na podstawie przeprowadzonej analizy heterogeniczności klinicznej zdecydowano o przeprowadzeniu analizy w zależności od dostępnych danych oddzielnie dla pacjentów po splenektomii (*NCT 00102323*) i bez splenektomii (*NCT 00102336*), ze względu na różny stopień ryzyka w poszczególnych grupach oraz dla populacji ogółem (zsumowane dane z badań *NCT 00102323* i *NCT 00102336*).

5.5. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych we włączonych badaniach.

Tabela 5
Charakterystyka interwencji (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*, *NCT 00415532*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Terapia wspomagająca	Okres obserwacji
<i>NCT 00102323</i> (II A)	ROM	1 μ g/ kg masy ciała na tydzień*, max. -15 μ g/ kg masy ciała na tydzień	kortykosteroidy, azatiopryna lub danazol	24 tygodnie
	PL	-		
<i>NCT 00102336</i> (II A)	ROM	1 μ g/ kg masy ciała na tydzień*, max. -15 μ g/ kg masy ciała na tydzień		
	PL	-		
<i>NCT 00415532</i> (II A)	ROM	3 μ g do 10 μ g kg masy ciała na tydzień	kortykosteroidy, azatiopryna, danazol, rytuksymab, immunoglobuliny, inne	52 tygodnie
	SC	-		

* Dawka początkowa

W badaniu *NCT 00102336* (populacja pacjentów, u których nie wykonano zabiegu splenektomii) pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup, z których jedna otrzymywała podskórnie raz w tygodniu romiplostym (41 pacjentów) w dawce początkowej 1 μ g/kg masy ciała, a druga placebo (21 pacjentów).

W próbie klinicznej *NCT 00102323* (populacja pacjentów, u których splenektomia okazała się nieskuteczna) łącznie do udziału w badaniu losowo przydzielono 42 pacjentów leczonych romiplostymem oraz 21 pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* dawka początkowa romiplostymu wynosiła 1 μ g/ kg masy ciała. W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi wahającej się w granicy

od 50 000/ μ L do 200 000/ μ L dawka romiplostymu mogła być regulowana według następującego algorytmu:

Start-up (okres wstępny miał na celu osiągnięcie poziomu płytek krwi > 50 000/ μ L):

- jeżeli poziom płytek krwi był \leq 10 000/ μ L dawka ROM była zwiększana co tydzień o 2 μ g/kg;
- dawka ROM była podwyższana o 2 μ g/kg, jeżeli po 2 kolejnych tygodniach poziom płytek krwi oscylował w zakresie od powyżej 10 000/ μ L do 50 000/ μ L, dawka ta mogła być zwiększana co 2 tyg.

Maintenance (stabilizacja liczby płytek krwi po przekroczeniu poziomu 50 000/ μ L):

- dawka była zwiększana o 1 μ g/kg raz w tygodniu, jeżeli liczba płytek wynosiła 10 000/ μ L lub mniej, dawka ta mogła być zwiększana co tydzień;
- jeżeli liczba płytek krwi oscylowała w zakresie od powyżej 10 000/ μ L do 50 000/ μ L przez dwa kolejne tygodnie dawka ROM mogła być zwiększana o 1 μ g/kg (raz na 2 tygodnie);
- przy liczbie płytek > 50 000/ μ L a \leq 200 000/ μ L podawano stałą dawkę ROM wg tygodniowego harmonogramu;
- jeżeli przez kolejne dwa tygodnie liczba płytek wahała się w granicach od 200 000/ μ L do 400 000/ μ L dawkę ROM zredukowano o 1 μ g/kg, dawka mogła być zmniejszana co 2 tygodnie;
- jeżeli liczba płytek była większa niż 400 00/ μ L wstrzymywano podawanie ROM. Gdy liczba płytek krwi osiągnęła ponownie wartość mniejszą niż 200 000/ μ L kontynuowano podawanie ROM w dawce zredukowanej o 1 μ g/kg.

Podczas badania maksymalna dozwolona dawka romiplostymu wynosiła 15 μ g/kg na tydzień. Podczas 24-tygodniowego okresu leczenia średnia dawka romiplostymu potrzebna do utrzymania docelowej liczby płytek krwi wynoszącej od 50 000/ μ L do 200 000/ μ L wśród pacjentów, u których splenektomia nie przyniosła poprawy wynosiła średnio 3 μ g/kg (NTC 00102323) u pacjentów, u których nie wykonano splenektomii wynosiła 2 μ g/kg (NTC 00102336).

Podczas badania w obydwu z analizowanych grup pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające w postaci kortykosteroidów, azatiopryny lub danazolu w stałej dawce i według ustalonego schematu.

Od momentu zakończenia wcześniejszej terapii ITP do momentu rozpoczęcia leczenia (ROM vs PL) zastosowano następujące okresy *washout*:

- 2 tygodnie w przypadku dożylnych immunoglobulin oraz immunoglobuliny anty-D;
- 8 tygodni przy stosowaniu czynników alkilujących,
- 14 tygodni dla rytuksymabu;
- 4 tygodnie w przypadku stosowania innych leków.

W badaniach *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* tylko podczas pierwszych 12 tygodni, możliwe było ograniczenie terapii wspomagającej, u pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 100 000/ μ L.

W badaniu *NCT 00415532* w grupie romiplostymu pacjenci przyjmowali lek w dawce od 3 μ g do 10 μ g/kg masy ciała raz w tygodniu. Terapia romiplostymem była przerywana, gdy w trakcie 4 kolejnych wizyt, podczas terapii stałą dawką (10 μ g) poziom płytek krwi był \leq 20 000/ μ L. Standardowe leczenie było określane przez badacza, w oparciu o standardową praktykę kliniczną i wytyczne dotyczące standardów leczenia. Pacjenci w trakcie leczenia mogli otrzymywać terapię wspomagającą (w tym terapia ratująca życie - dożylnie podawana immunoglobulina, z wykluczeniem innych mimetyków trombopoetyny oraz leków będących w fazie badań). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych mogła zostać przeprowadzona splenektomia. Pacjenci, u których operacja splenektomii okazała się nieskuteczna mogli kontynuować leczenie ROM lub SC wg uznania badacza. W analizie klinicznej dla tych pacjentów uwzględniono jedynie dane od momentu randomizacji do chwili przeprowadzenia splenektomii.

5.6. Skuteczność kliniczna

Ze względu na znaczną różnicę w horyzontach czasowych pomiędzy badaniami włączonymi do raportu ponadto różnice kliniczne i metodologiczne, autorzy przedstawili wyniki dla skuteczności klinicznej odrębnie w 6 miesięcznym horyzoncie czasowym (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) oraz w 52-tygodniowym okresie leczenia (*NCT 00415532*).

5.6.1. Skuteczność kliniczna w 24-tygodniowym okresie obserwacji

W badaniach *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* ocenę skuteczności stosowania romiplostymu wykonywano, co tydzień przez cały okres trwania badania. Odpowiedź na leczenie definiowano, jako liczbę płytek krwi wynoszącą \geq 50 000/ μ L.

Tabela 6
Definicje i sposób oceny punktów końcowych (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*)

Punkt końcowy		<i>NCT 00102323 (II A) / NCT 00102336 (II A)</i>
Długotrwała odpowiedź na leczenie		Wystąpienie odpowiedzi na leczenie (liczba płytek krwi wynosząca \geq 50 000/ μ L), ocenianej co tydzień , w ciągu co najmniej 6 tygodni podczas 8 ostatnich tygodni leczenia, z wykluczeniem pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jednak w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie. Analiza prospektywna
Odpowiedź na leczenie ogółem		Wystąpienie długotrwałej lub przejściowej odpowiedzi na leczenie. Przejściową odpowiedź na leczenie definiowano jako: liczba płytek krwi wynosząca \geq 50 000/ μ L, która wystąpiła co najmniej w ciągu 4 tygodni leczenia z wykluczeniem pacjentów z długotrwałą odpowiedzią na leczenie ocenianą pomiędzy 2 a 25 tygodniem leczenia. Analiza prospektywna
Redukcja lub zaprzestanie leczenia	Redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zredukowali terapię o > 25% co najmniej jednym z leków przyjmowanych w ramach leczenia

Punkt końcowy		NCT 00102323 (II A) / NCT 00102336 (II A)
wspomagającego		wspomagającego.*
	Zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli terapię wspomagającą w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		Średnia skumulowana liczba tygodni (SD) w trakcie, których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$, z wykluczeniem odpowiedzi na leczenie, która wystąpiła w ciągu 8 tygodni po zastosowaniu doraźnego leczenia ratunkowego.
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego		Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy wymagali zastosowania leczenia doraźnego. Leczenie ratujące definiowano poprzez konieczność zwiększenia dozwolonych w protokole dawek leków (leczenie wspomagające) oraz konieczność zastosowania jakiegokolwiek nowego leku w celu zwiększenia poziomu płytek krwi.
Jakość życia		Ocena na podstawie kwestionariusza <i>Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)</i>

*Analizowana grupa pacjentów uwzględnia osoby, które zaprzestały leczenia wspomagającego, redukując tym samym leczenie wspomagające o >25%.

5.6.1.1. Długotrwała odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną długotrwałej odpowiedzi na leczenie w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 7.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – długotrwała odpowiedź na leczenie (NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95%CI)	
Długotrwała odpowiedź na leczenie*^	Pacjenci po splenektomii							
	NCT 00102323 (II A)	ROM	■	██████		██████	██████	██████
		PL	■	█		██████	██████	██████
	Pacjenci bez splenektomii							
	NCT 00102336 (II A)	ROM	■	██████		██████	██████	██████
		PL	■	██████		██████	██████	██████
Populacja po i bez splenektomii								
NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	ROM	■	██████		██████	██████	██████	
	PL	■	██████		██████	██████	██████	

Int. – interwencja; *Dane z publikacji *Kuter 2008*

^Zgodnie z protokołem badania żaden pacjent, który przyjął terapię ratującą życie w trakcie badania, nie może być traktowany jako osoba, u której wystąpił długotrwała odpowiedź na leczenie.

W każdej z analizowanych subpopulacji odsetek pacjentów, u których wystąpiła długotrwała odpowiedź na leczenie w czasie 24-tygodniowego horyzontu czasowego, był istotnie wyższy w grupie romiplostymu w porównaniu do placebo. Najwyższy odsetek długotrwałej odpowiedzi na leczenie odnotowano wśród pacjentów bez splenektomii stosujących ROM (61%).

Obliczone ilorazy szans dla poszczególnych subpopulacji pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej wykazują znamienność statystyczną i są równe: 26.77 (95% CI: (1.52; 472.41), 31.25 (95% CI: 3.81; 256.24) i 40.02 (95% CI: 5.26; 304.70). A zatem, szanse wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie w grupie romiplostymu są odpowiednio 26.77, 31.25 i 31.25 razy wyższe od tych szans w grupie placebo. Otrzymane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść romiplostymu.

Obliczona korzyść względna dla ocenianego punktu końcowego dla pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej jest równa: 16.88 (95% CI: 1.06;268.42), 12.80 (95% CI: 1.86; 88.07), 20.75 (95% CI: 2.96;145.63). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie w każdej z analizowanych subpopulacji jest odpowiednio 16.88, 12.80 i 20.75 razy wyższe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ROM.

Obliczone parametry NNT dla poszczególnych subpopulacji wynoszą 3 (95% CI: 2; 5), 2 (95% CI: 1; 3) 2 (95% CI: 2; 3), tak więc należy leczyć odpowiednio 3, 2 i 2 pacjentów romiplostymem zamiast placebo przez okres 24 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie. Wąskie przedziały ufności dla parametru NNT wskazują na istotność kliniczną uzyskanych wyników. Powyższe wyniki wskazują na wyższą korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania romiplostymu zamiast placebo w leczeniu ITP, mierzoną częstością wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

W publikacji *Kuter 2008* zamieszczono dodatkowe dane na temat częstości wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie niezależnie od przyjmowanej terapii ratującej życie przez pacjentów.

Tabela 8.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – długotrwała odpowiedź na leczenie (NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95%CI)	
Długotrwała odpowiedź na leczenie, nieodnosząc a się do zastosowani a terapii ratunkowej*	Pacjenci po splenektomii							
	NCT 00102323 (II A)	ROM	■	██████	██████████	██████████	██████████	██████
		PL	■	██	██████	██████████	██████████	██████
	Pacjenci bez splenektomii							
	NCT 00102336 (II A)	ROM	■	██████	██████████	██████████	██████████	██████
		PL	■	██████	██████████	██████████	██████████	██████
Populacja po i bez splenektomii								
NCT 00102323	ROM	■	██████	██████████	██████	██████	██████	

	NCT 00102336 (II A)	PL	■	■	■	■	
--	------------------------------------	-----------	---	---	---	---	--

Int. – interwencja; *Dane z publikacji *Kuter 2008*

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła długotrwała odpowiedź na leczenie niezależnie od przyjętej terapii ratującej życie, był znacząco wyższy w grupie ROM w porównaniu do PL. Ponadto odnotowane odsetki były znacznie wyższe w porównaniu do wyników uzyskanych z analizy tego samego punktu końcowego jednak definiowanego w odmienny sposób (patrz wyżej).

Obliczone ilorazy szans dla populacji pacjentów po splenektomii, bez splenektomii i ogółem były równe: 16.52 (95% CI: 2.03, 134.69), 11.57 (95 % C: 2.90, 46.10) oraz 11.81 (95% CI: 3.86, 36.11), zatem szanse wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie (niezależnie od przyjętej terapii ratującej życie) w grupie romiplostymu jest odpowiednio 16.52, 11.57 i 11.81 razy wyższa od analogicznych szans w grupie placebo. Otrzymane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść romiplostymu.

Obliczona korzyść względna dla ocenianego punktu końcowego dla pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej jest równa: 9.50 (95% CI:1.36, 66.20), 4.61 (95% CI: 1.58, 13.45) oraz 5.82 (95% CI: 2.25, 15.08), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie (niezależnie od przyjętej terapii ratującej życie) w każdej z analizowanych subpopulacji jest odpowiednio 9.50, 4.61 i 5.82 razy wyższe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ROM.

Obliczone parametry NNT dla poszczególnych subpopulacji wynoszą 3 (95% CI: 2; 4), 2 (95% CI: 1; 3) 2 (95% CI: 2; 3), tak więc należy leczyć odpowiednio 3, 2 i 2 pacjentów romiplostymem zamiast placebo przez okres 24 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie (niezależnie od terapii ratującej życie). Wąskie przedziały ufności dla parametru NNT wskazują na istotność kliniczną uzyskanych wyników.

5.6.1.1. Odpowiedź na leczenie ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną odpowiedzi na leczenie ogółem w 24–tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 9.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – odpowiedź na leczenie ogółem (NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95%CI)	
Odpowiedź na leczenie ogółem	Pacjenci po splenektomii							
	NCT00102323 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Pacjenci bez splenektomii							
NCT 00102336	ROM	■	■	■	■	■	■	

	(II A)	PL	■	■	■	■	■
	Populacja po i bez splenektomii						
	NCT 00102323	ROM	■	■	■	■	■
NCT 00102336 (II A)*	PL	■	■	■	■	■	

Int. – Interwencja; *Zsumowane dane z badań: NCT 00102323 i NCT 00102336;

^ Obliczono na podstawie dostępnych danych

W każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów odsetek osób, u których zarejestrowano odpowiedź na leczenie ogółem był znacznie wyższy w grupie romiplostymu w porównaniu w grupą placebo. Najwyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem odnotowano w subpopulacji pacjentów bez splenektomii, którzy przyjmowali romiplostymu.

Obliczone ilorazy szans dla poszczególnych subpopulacji pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej wynoszą odpowiednio: 151.63 (95% CI: 8.39; 2741.84), 43.20 (95% CI: 9.27; 201.33 i 64.07 (95% CI: 17.33; 236.82), tak więc szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w grupie romiplostymu jest odpowiednio 151.63, 43.20 i 64.07 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Otrzymane wyniki wykazują istotność statystyczną na korzyść ROM.

Obliczona korzyść względna dla ocenianego punktu końcowego dla pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej jest równa: 34.28 (95% CI: 2.20; 533.41), 6.15 (95% CI: 2.14; 17.63) i 11.64 (95% CI: 3.89; 34.78). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w każdej z analizowanych subpopulacji jest odpowiednio 34.28, 6.15 i 11.64 razy wyższe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Otrzymane wyniki wykazują istotność statystyczną na korzyść romiplostymu.

Obliczone parametry NNT dla poszczególnych subpopulacji wynoszą 1 (95% CI: 1; 2), 1 (95% CI: 1; 2) i 1 (95% CI: 1; 2). Tak więc należy leczyć odpowiednio 1 pacjenta romiplostymem zamiast placebo przez okres 24 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w każdej z analizowanych subpopulacji. Analiza przedziału ufności obliczonego parametru NNT pozwala wnioskować o wysokiej istotności klinicznej wyniku.

5.6.1.2. Redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną redukcji lub zaprzestania leczenia wspomagającego w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów, którzy przyjmowali terapię wspomagającą w trakcie badania.

Tabela 10.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – redukcja leczenia wspomagającego o >25%, zaprzestanie leczenia wspomagającego (NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95%CI)
Redukcja /zaprzestanie leczenia	Pacjenci po splenektomii						
	NCT 00102323	ROM	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95%CI)	
wspomagające	(II A)	PL	■	■	■	■		
	Pacjenci bez splenektomii							
	NCT 00102336 (II A)	ROM	■	■	■	■	-	-
		PL	■	■	■	■	-	-
	Populacja po i bez splenektomii							
NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■	
	PL	■	■	■	■	■	■	
Zaprzestanie leczenia wspomagające	Pacjenci po splenektomii							
	NCT 00102323 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Pacjenci bez splenektomii							
	NCT 00102336 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■
PL		■	■	■	■	■	■	
Populacja po i bez splenektomii								
NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■	
	PL	■	■	■	■	■	■	

Int. – Interwencja

Przedstawione w powyższej tabeli odsetki pacjentów, zarówno w przypadku punktu końcowego redukcja leczenia wspomagającego o >25% jak i zaprzestanie leczenia wspomagającego wskazuje na wyższość romiplostymu nad placebo.

Obliczone parametry OR dla redukcji leczenia wspomagającego o > 25% w subpopulacji pacjentów po splenektomii oraz w populacji łącznej wynoszą odpowiednio: 91.67 (95% CI: 3.20; 2623.35) i 11.11 (95% CI: 2.29; 53.95), tak więc szanse wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie romiplostymu są odpowiednio 91.67 i 11.11 razy wyższe od analogicznych szans w grupie placebo. Otrzymane wyniki wykazują istotność statystyczną na korzyść romiplostymu.

Obliczone parametry OR dla zaprzestania leczenia wspomagającego wykazują istotność statystyczną w subpopulacji pacjentów po splenektomii oraz populacji ogólnej i wynoszą odpowiednio: 24.56 (95% CI: 1.11; 542.41) i 4.73 (95% CI: 1.06; 21.15). Oznacza to, że szanse wystąpienia ocenianego punktu końcowego są odpowiednio 24.56 i 4.73 razy wyższe od tych szans w grupie placebo. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ROM.

Obliczone parametry korzyści względnej dla redukcji leczenia wspomagającego o > 25% w subpopulacji pacjentów po splenektomii oraz w populacji łącznej są równe: 4.49 (95% CI: 1.08; 18.61) i 2.32 (95% CI: 1.21; 4.45). A zatem prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego jest odpowiednio 4.49 i 2.32 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Powyższe wyniki wskazują na znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Korzyść względna obliczona dla zaprzestania leczenia wspomagającego w subpopulacji pacjentów po splenektomii oraz populacji ogólnej nie osiągnęła istotności statycznej.

Obliczony w oparciu o dostępne dane parametr NNT dla redukcji leczenia wspomagającego o > 25% w subpopulacji pacjentów po splenektomii i populacji łącznej wynosi odpowiednio: 1 (95% CI: 1; 2) i 2 (95% CI: 1; 5). Tak więc lecząc odpowiednio 1 i 2 pacjentów romiplostymem zamiast placebo przez okres 24 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku redukcji leczenia wspomagającego o > 25% w subpopulacji pacjentów po splenektomii oraz w populacji całkowitej. Wąski przedział ufności dla obliczonego parametru NNT sugeruje istotność kliniczna uzyskanych wyników.

5.6.1.3. Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę statystyczną dotyczącą zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 11.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n* (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95%CI)	
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	Pacjenci po splenektomii							
	NCT 00102323 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Pacjenci bez splenektomii							
	NCT 00102336 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Populacja po i bez splenektomii							
	NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	ROM	■	■	■	■	■	■
PL		■	■	■	■	■	■	

Int.-Interwencja;

^Dane pochodzą z ChPL dla Nplate® (w publikacji *Kuter 2008* podano błędnie 17%);

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdej z analizowanych subpopulacji odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego był znacznie wyższy w grupie placebo w porównaniu

do interwencyjnej. Najniższy odsetek pacjentów zanotowano w subpopulacji bez splenektomii w grupie romiplostymu (20%)

Obliczone parametry OR wynoszą odpowiednio dla populacji po splenektomii, bez splenektomii oraz łącznej: 0.27 (95% CI: 0.09; 0.80), 0.15 (95% CI: 0.05; 0.48) i 0.20 (95% CI: 0.09; 0.45), tak więc szanse wystąpienia ocenianego punktu końcowego stanowią odpowiednio 27%, 15% i 20% analogicznych szans w grupie placebo. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść romiplostymu.

Obliczone parametry ryzyka względnego wynoszą odpowiednio: 0.46 (95% CI: 0.24; 0.86), 0.32 (95% CI: 0.16; 0.64) i 0.38 (95% CI: 0.24; 0.61), tak więc ryzyko zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego w grupie eksperymentalnej stanowi odpowiednio 46%, 32% i 38% tego ryzyka w grupie placebo.

Parametry NNT dla ocenianego punktu końcowego są równe odpowiednio dla trzech z analizowanych subpopulacji: 3 (95% CI: 2; 17), 2 (95% CI: 2; 6) i 3 (95% CI: 2; 5), tak więc należy leczyć dodatkowo 3, 2 i 3 pacjentów romiplostymem zamiast placebo przez okres 24 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku konieczności zastosowania leczenia ratunkowego odpowiedni w subpopulacji po splenektomii, bez splenektomii oraz łącznej.

5.6.1.4. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie

Ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym wśród pacjentów otrzymujących romiplostym i placebo.

Tabela 12.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w tyg.(SD)	MD* (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Pacjenci po splenektomii				
	NCT 00102323 (II A)	ROM	■	████████	████████
		PL	■	████████	
	Pacjenci bez splenektomii				
	NCT 00102336 (II A)	ROM	■	████████	████████
		PL	■	████████	
	Populacja po i bez splenektomii				
	NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)*	ROM	■	████████	████████
PL		■	████████		

*Różnica pomiędzy ROM i PL

W każdej z analizowanych subpopulacji średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupie interwencyjnej w porównaniu do placebo. W populacji pacjentów bez splenektomii odnotowano najdłuższy średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (15,2 tyg.).

Obliczony parametr różnicy zmian w każdej z analizowanych subpopulacji wykazuje istotność statystyczną na korzyść terapii romiplostymem, wskazując tym samym na istotnie dłuższy okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w populacji leczonej ROM w porównaniu do pacjentów przyjmujących PL.

5.6.1.5. Jakość życia

5.6.1.5.1 Kwestionariusz ITP-PAQ

W publikacji *George 2008* przedstawiono wynik oceny jakości życia pacjentów leczonych romiplostymem w ramach badania *NCT 00102323* i *NCT 00102336*. Jakość życia pacjentów stosujących romiplostym oceniano przy użyciu kwestionariusza *Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)*, składającego się z 44 obszarów tematycznych charakterystycznych dla małopłytkowości immunologicznej, ocenianych w obrębie 10 domen w skali od 0 do 10, gdzie wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.

Po 24 tygodniach terapii romiplostymem, u pacjentów po splenektomii stwierdzono znaczną poprawę w porównaniu z placebo w czterech z 10 domen kwestionariusza *ITP-PAQ* (symptomy: $p = 0,0337$; niepokój: $p = 0,0126$; aktywność społeczna: $p = 0,0145$ i zdrowie reprodukcyjne kobiet: $p = 0,0184$). U pacjentów bez zabiegu splenektomii wykazano znaczącą poprawę w porównaniu z placebo w domenie aktywność fizyczna ($p = 0,0458$). Analiza wszystkich pacjentów stosujących romiplostym, bez względu na statusu splenektomii, wykazała znaczącą poprawę w sześciu domenach jakości życia (objawy, niepokój, aktywność fizyczna, uczucie lęku, społeczna jakość życia oraz zdrowia reprodukcyjnego kobiet).

Brak precyzyjnych danych uniemożliwił przeprowadzenie oceny statystycznej.

5.6.1.5.1 Kwestionariusz EQ-5D

Ocena skuteczności klinicznej romiplostymu uwzględniała wyniki oceny jakości życia w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym, przy użyciu kwestionariusza *EQ-5D*. Kwestionariusz opisuje stan zdrowia w oparciu o pięć kategorii: sprawność fizyczną, troskę o siebie, codzienną aktywność (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. *EQ-5D* składa się z dwóch części, z których pierwsza jest kwestionariuszem oceny stanu zdrowia w ramach wymienionych kategorii (tzw. *EQ Index*), a druga zawiera skalę VAS, na której badany oznacza globalną ocenę swojego zdrowia (tzw. *EQ-VAS*)

Tabela 13.

Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – jakość życia – kwestionariusz EQ-5D (NCT 00102323, NCT 00102336)

EQ-5D	Badanie	Interwencja	N	Średni (SD)*	MD (95% CI)
Pacjenci po splenektomii					

EQ-5D	Badanie	Interwencja	N	Średni (SD)*	MD (95% CI)
EQINDEX	NCT 00102323 (II A)	ROM	■	████████	█ ███
		PL	■	████████	
EQVAS		ROM	■	████████	█ ███
		PL	■	████████	
Pacjenci bez splenektomii					
EQINDEX	NCT 00102336 (II A)	ROM	■	████████	█ ███
		PL	■	████████	
EQVAS		ROM	■	████████	█ ███
		PL	■	████████	
Populacja po i bez splenektomii					
EQINDEX	NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)*	ROM	■	████████	█ ███
		PL	■	████████	
EQVAS		ROM	■	████████	█ ███
		PL	■	████████	

*Dane pochodzą z NICE: STA report: Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). 16 October 2008.

W obydwu składowych kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów stosujących romiplostim odnotowano poprawę jakości życia pacjentów w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym względem wartości wyjściowych. Policzona różnica średnich zmian w każdej z analizowanych subpopulacji, nie wykazała istotną statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

5.6.2. Skuteczność kliniczna w 52-tygodniowym okresie obserwacji

W badaniu NCT 00415532 ocenę skuteczności przeprowadzano, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co 4 tygodnie. Definicję ocenianych punktów końcowych zamieszczono poniżej.

Tabela 14
Definicje i sposób oceny punktów końcowych (NCT00415532)

Punkt końcowy	NCT 00415532 (II A)
Odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi była równa $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ niezależnie od terminu wizyty (z wykluczeniem pomiaru dokonanego po randomizacji oraz w ciągu 8 tygodni po przyjęciu terapii ratującej życie) (ocenę skuteczności przeprowadzano co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co 4 tygodnie).

Punkt końcowy	NCT 00415532 (II A)
Brak odpowiedzi na leczenie	Liczba oraz odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi w ciągu co najmniej 4 tygodni leczenia podczas terapii najwyższą dopuszczalną dawką ROM wynosiła $\leq 20\ 000/\mu\text{L}$ lub wystąpiły poważne krwawienia lub konieczność zmiany terapii ze względu na bezpieczeństwo. <u>Rezygnacja pacjenta z udziału w badaniu była kwalifikowana jako brak odpowiedzi na leczenie.</u>
Przypadki splenektomii	Liczba i odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg splenektomii ze względu na brak skuteczności terapii lub wystąpienie poważnych działań niepożądanych.
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy w trakcie 52 tyg. leczenia otrzymywali jakiegokolwiek doraźne leczenie ratunkowe (m.in.: dożylnie immunoglobuliny anti-D z wykluczeniem innych mimetyków trombopoetyny oraz preparatów ocenianych w badaniu) (analiza post hoc)
Jakość życia	Ocena na podstawie kwestionariusza <i>Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)</i>

5.6.2.1. Brak odpowiedzi na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną braku odpowiedzi na leczenie w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 15
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – brak odpowiedzi na leczenie (NCT 00415532)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■	■	■
	SC	■	■			

Odsetek pacjentów, u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie był istotnie niższy w grupie romiplostymu (11%) w porównaniu do grupy otrzymującej standardową terapię (30%). Powodami braku odpowiedzi na leczenie były poważne krwawienia (w grupie ROM - 3 pacjentów; w grupie SC - 6 pacjentów), brak skuteczności (ROM - 2; SC - 4), zmiana leczenia z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub poważnych krwawień (ROM - 1; SC - 1). Ponadto z badania zrezygnowało 12 pacjentów w grupie ROM i 15 pacjentów w grupie SC, co również było kwalifikowane jako brak odpowiedzi na leczenie. Czas do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie był istotnie dłuższy w grupie ROM w porównaniu do SC ($p = 0,02$).

Obliczony parametr OR dla omawianego punktu końcowego wynosi 0.30 (95% CI: 0.15; 0.61), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ROM stanowi 30% analogicznej szansy w grupie SC. Otrzymany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść romiplostymu.

Ryzyko względne dla omawianego punktu końcowego wynosi 0.38 (95% CI: 0.22; 0.67), tak więc ryzyko wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie w grupie eksperymentalnej stanowi 38% tego ryzyka w grupie SC. Parametr NNT jest równy 6 (95% CI: 3; 14), co oznacza iż lecząc 6

pacjentów ROM zamiast SC przez okres 52 tyg. można uniknąć jednego dodatkowego przypadku braku odpowiedzi na leczenie.

5.6.2.2. Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną odpowiedzi na leczenie w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 16
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – odpowiedź na leczenie (NCT 00415532).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■	■	■
	SC	■	■	■	■	■

W czasie 52-tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie romiplostymu wyniósł 92% (mediana liczby płytek krwi wynosiła 176 000/ μ L) w porównaniu do grupy SC gdzie był równy 51% (mediana liczby płytek krwi wynosiła 52 000 / μ L).

Różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie. Obliczony iloraz szans wynosi 11.10 (95% CI: 4.86; 25.34), a zatem szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie romiplostymu jest o 11.10 razy większa od analogicznej szansy w grupie standardowej terapii.

Obliczona korzyść względna wynosi 1.81 (95% CI: 1.37; 2.37), tak więc prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie jest 1.81 razy wyższe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie SC.

Parametr NNT wynosi 2 (95% CI: 2; 4), co oznacza iż lecząc 2 pacjentów ROM zamiast SC przez okres 52 tyg. należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie.

5.6.2.3. Przeprowadzenie splenektomii

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną częstości przeprowadzenia splenektomii w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 17
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – przypadki splenektomii (NCT 00415532).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■	■	■
	SC	■	■	■	■	■

Odnotowano istotne różnice w liczbie przeprowadzonych operacji splenektomii w trakcie 52-tygodniowego horyzontu czasowego wskazujące na korzyść terapii romiplostymem.

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0.17 (95% CI: 0.08; 0.35), a zatem szansa przeprowadzenia operacji splenektomii wśród pacjentów przyjmujących ROM stanowi 17% analogicznej szansy w grupie standardowej terapii. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Ryzyko względne dla omawianego punktu końcowego wynosi 0.25 (95% CI: 0.14; 0.44), tak więc ryzyko przeprowadzenia splenektomii w grupie eksperymentalnej stanowi 25% tego ryzyka w grupie SC.

Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), a zatem lecząc 4 pacjentów ROM zamiast SC przez okres 52 tyg. można uniknąć jednego dodatkowego przypadku przeprowadzenia operacji splenektomii.

5.6.2.4. Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną zastosowania leczenia ratunkowego w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 18
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (NCT 00415532).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■	■	■
	SC	■	■			

Odsetek pacjentów, którzy przyjmowali jakiegokolwiek leczenie ratunkowe był znacznie niższy w grupie romiplostymu 44% w porównaniu do standardowej opieki 79%. Najczęściej stosowaną terapię stanowiły glikokortykoidy.

Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans wynosi 0.21 (95% CI: 0.11; 0.40). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego stanowi 21% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Ryzyko względne dla omawianego punktu końcowego wynosi 0.55 (95% CI: 0.45; 0.69), tak więc ryzyko zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego w grupie eksperymentalnej stanowi 55% tego ryzyka w grupie SC. Parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 4), zatem należy leczyć 3 pacjentów ROM zamiast SC przez okres 52 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku konieczności zastosowania leczenia ratunkowego.

5.6.2.5. Jakość życia

W badaniu NCT 00415532 jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza *Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)*, składającego się z 44 obszarów tematycznych charakterystycznych dla małopłytkowości immunologicznej, ocenianych w obrębie 10 domen w skali od 0 do 10, gdzie wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość

życia. Zmiana liczby punktów od 8 do 12 w przypadku: objawów, niepokoju, zdrowia psychicznego, lęku, ogólnej jakości życia oraz społecznej jakości życia oraz zmiana od 10 do 15 punktów w przypadku: zmęczenia i podejmowania aktywności były rozpatrywane jako klinicznie istotne.

Ze względu na brak danych na temat wartości wyjściowych, niemożliwe było obliczenie różnicy średniej zmian pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczenia statystyczne obejmują, zatem różnicę średnich końcowych pomiędzy romiplostymem a standardową opieką.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną jakości życia w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 19.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową terapią – jakość życia wg kwestionariuszy: ITP-PAQ (NCT 00415532)

Badanie	Składowe skal*	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)^	Różnica średnich końcowych (95% CI)^
NCT 00415532 (II A)	Objawy	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████
	Zmęczenie	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████
	Niepokój	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████
	Aktywność fizyczna	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████
	Zdrowie psychiczne	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████
	Lęk	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████
	Ogólna jakość życia	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████
	Społeczna jakość życia	ROM	■	██████████	██████████
		PL	■	██████████	██████████

*Dane pochodzą z *Supplementary Appendix (NEJM.gov)*;

^Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczona różnica średnich końcowych osiągnęła istotność statystyczną w przypadku jednej ze składowych skali ITP-PAC – odczuwania lęku. Obliczona różnica wynosi 5.20 (95% CI: 0.49; 9.91) wskazując na lepszą jakość życia pacjentów przyjmujących romiplostymu w porównaniu do standardowej terapii mierzoną przy użyciu skali odczuwania lęku.

W publikacji *Kuter 2010* zamieszczono dodatkowo informację, mówiącą o tym, iż pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano różnic w jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem ITP-PAQ na początku badania. Odnotowano jednak istotne statycznie różnice w zmianie jakości życia pacjentów w 52 tyg. względem wartości wyjściowych w obrębie 7 domen (poza skalą odczuwania zmęczenia) spośród 8 możliwych do przeanalizowania. U pacjentów w grupie romiplostymu stwierdzono większą poprawę jakości życia względem wartości początkowych w porównaniu do standardowej opieki (p = 0,01 dla skali objawów, p = 0,008 dla

skali niepokoju, $p = 0,02$ dla skali aktywność, $p = 0,049$ dla skali oceny psychologicznej $p < 0,001$ dla skali odczuwania strachu, $p = 0,002$ dla skali oceny społecznej jakości życia i $p = 0,02$ dla ogólnej jakości życia). Różnice pomiędzy grupami nie zostały uznane za klinicznie istotne.

5.7. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa ocenianych interwencji została przeprowadzona również z podziałem na 24–tygodniowy (*NCT 00102323* oraz *NCT 00102336*) oraz 52–tygodniowy okres leczenia (*NCT 00415532*).

5.7.1. Bezpieczeństwo w 24–tygodniowym okresie leczenia

Ocena bezpieczeństwa w 24–tygodniowym okresie leczenia obejmowała analizę częstości wystąpienia zgonu, rezygnacji z badania (ogółem i z powodu działań niepożądanych) oraz zidentyfikowanych działań niepożądanych. Ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa pacjentów po splenektomii i bez splenektomii autorzy badania *Kuter 2008* podjęli decyzję o zaprezentowaniu wyników łącznie dla populacji pacjentów po i bez splenektomii.

Ocena nasilenia działań niepożądanych oraz krwawień została przeprowadzona przy użyciu wewnętrznej skali oceny klinicznej badacza (*ang. clinical investigator scale; CIS*) zgodnie z którą: 1- oznacza łagodne nasilenie (jeżeli pacjent był świadom objawów i akceptował je), 2-umiarkowane (jeżeli dyskomfort powodował zakłócenie codziennych aktywności), 3-poważne (jeśli była to niesprawność uniemożliwiająca pracę lub wykonywanie codziennych aktywności), 4-zagrażające życiu (jeśli w trakcie wystąpienia krwawienia życie pacjenta było zagrożone), 5-śmiertelne.

5.7.1.1. Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy statystycznej dotyczącej częstości wystąpienia zgonu w 24–tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 20.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – zgony (*NCT 00102323, NCT 00102336*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zgony	Pacjenci po splenektomii				
	<i>NCT 00102323</i> (II A)	ROM	■	■	■
		PL	■	■	
	Pacjenci bez splenektomii				
	<i>NCT 00102336</i> (II A)	ROM	■	■	■
		PL	■	■	
	Populacja po i bez splenektomii				
	<i>NCT 00102323</i> <i>NCT 00102336</i> (II A)	ROM	■	■	■
PL		■	■		

*Obliczony metodą Peto; ^Dane pochodzą z protokołu *NCT 00102323*; **Zsumowane dane z badań *NCT 00102323* *NCT 00102336*

Odsetek zgonów w poszczególnych subpopulacjach był niski. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej w przypadku żadnej z analizowanych grup pacjentów. W populacji łącznej u dwóch pacjentów (po jednym z grupy ROM i PL), powodem zgonu było wystąpienie krwawień.

5.7.1.2. Krwawienia

Analizę częstości wystąpienia krwawień wykonano głównie w oparciu o dane zamieszczone w publikacji *Gernsheimer 2010* w ramach analizy *post hoc*. Ocena nasilenia krwawień została przeprowadzona przy użyciu wewnętrznej skali oceny klinicznej badacza (*clinical investigator scale; CIS*) wykorzystanej również do oceny nasilenia pozostałych działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy statystycznej dotyczącej częstości wystąpienia krwawień w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 21
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – krwawienia
(NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Nasilenie krwawień (wg skali CIS#)	Int.	N	n(%)*	OR (95%CI)	RR (95%CI)	NNT (95%CI)	
Krwawienia	Pacjenci po splenektomii								
	NCT 00102323 (II A)	≥ 2 stopnia	ROM	■	■				
			PL	■	■				
	Pacjenci bez splenektomii								
	NCT 00102336 (II A)	≥ 2 stopnia	ROM	■	■				
			PL	■	■				
	Pacjenci po i bez splenektomii								
	NCT 00102323 i NCT 00102336 (II A)	Ogółem	ROM	■	■				
			PL	■	■				
		Istotne klinicznie krwawienia##	ROM	■	■				
			PL	■	■				
		≥ 2 stopnia	ROM	■	■				
PL			■	■					
Poważne krwawienia^	ROM	■	■						
	PL	■	■						

Int.-interwencja; * Na podstawie publikacji *Gernsheimer 2010*; ** Na podstawie publikacji *Kuter 2008*;
 ^Krwawienia były uważane za poważne, jeżeli były śmiertelne, zagrażające życiu, wymagały rozpoczęcia lub przedłużenia istniejącej już hospitalizacji oraz powodowały znaczne inwalidztwo/niezdolność do pracy.
 ^^Wynik na granicy istotności statystycznej;
 #Wewnętrzna skala oceny klinicznej badacza (ang *clinical investigator scale; CIS*);
 ## Krwawienia istotne klinicznie zdefiniowano jako krwawienia ≥ 3 stopnia, zagrażające życiu oraz zakończone zgonem.

W każdej z analizowanych subpopulacji oraz w każdym z rozważanych stopni nasilenia krwawień, odsetek pacjentów, u których występował oceniany punkt końcowy był niższy w grupie aktywnej interwencji w porównaniu do placebo. Odsetek pacjentów w populacji całkowitej

z istotnymi klinicznie krwawieniami (tj. ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne) również był wyższy w grupie placebo (12%) w porównaniu do grupy romiplostymu - 7%.

Obliczone ilorazy szans w subpopulacji pacjentów bez splenektomii i w populacji ogółem wynoszą odpowiednio: 0.25 (95% CI: 0.06; 1.00) i 0.35 (95% CI: 0.15; 0.85), tak więc szanse wystąpienia ocenianego punktu końcowego stanowią odpowiednio 25% i 35% analogicznych szans w grupie placebo.

Ryzyko względne obliczone dla omawianego punktu końcowego wynosi odpowiednio: 0.32 (95% CI: 0.10; 1.00) i 0.45 (95% CI: 0.24; 0.87). A zatem ryzyko wystąpienia krwawienia w grupie eksperymentalnej stanowi odpowiednio 32% i 45% analogicznego ryzyka w grupie placebo.

Parametry NNT dla ocenianego punktu końcowego są odpowiednio równe dla dwóch z analizowanych subpopulacji: 3 (95% CI: 1; 10) i 5 (95% CI: 3; 50). Należy, zatem leczyć dodatkowo 3 i 5 pacjentów romiplostymem zamiast placebo przez okres 24 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia krwawienia odpowiednio w subpopulacji bez splenektomii oraz łącznej.

5.7.1.3. Rezygnacje z badania

W poniższej tabeli zaprezentowano ocenę statystyczną dotyczącą rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych ocenianą w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 22.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – rezygnacje z badania (NCT 00102323, NCT 00102336)

Punkt końcowy	Badanie	Powody rezygnacji	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)
Rezygnacje z badania	Pacjenci po splenektomii					
	NCT 00102323 (II A)	Ogółem	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
	NCT 00102323 (II A)	Z powodu działań niepożądanych	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
	Pacjenci bez splenektomii					
	NCT 00102336 (II A)	Ogółem	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
	NCT 00102336 (II A)	Z powodu działań niepożądanych	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
Pacjenci po i bez splenektomii						
NCT 00102323	Ogółem	ROM	■	■	■	

Punkt końcowy	Badanie	Powody rezygnacji	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)
	<i>NCT 00102336 (II A)</i>	Z powodu działań niepożądanych	PL	■	■	■
	<i>NCT 00102323</i>		ROM	■		
	<i>NCT 00102336 (II A)</i>		PL	■		

Int. – Interwencja

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Zsumowane dane z badań *NCT 00102323 NCT 00102336*.

^Obliczono metodą Peto

Analiza częstości rezygnacji z badania nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi lekami w częstości rezygnacji z badania w żadnej z trzech analizowanych subpopulacji. Niski odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa romiplostymu.

Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

5.7.1.4. Działania niepożądane ogółem

W poniższej tabeli zaprezentowano ocenę statystyczną dotyczącą częstości wystąpienia działań niepożądanych ogółem, o poważnym nasileniu, w stopniu ≥ 3 oraz uznanych za mające związek z ocenianą interwencją. Analiza została przeprowadzona w 24–tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 23

Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – działania niepożądane ogółem (*NCT 00102323, NCT 00102336*)

Punkt końcowy	Badanie	Działanie niepożądane ogółem	Int.	N	n* (%)**	OR (95% CI)
Działania niepożądane ogółem	Pacjenci po splenektomii					
	<i>NCT 00102323 (II A)</i>	Ogółem	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
	<i>NCT 00102323 (II A)</i>	O poważnym nasileniu	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
	<i>NCT 00102323 (II A)</i>	≥ 3 stopień nasilenia#	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
	<i>NCT 00102323 (II A)</i>	Związane z leczeniem	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
	Pacjenci bez splenektomii					
	<i>NCT 00102336 (II A)</i>	Ogółem	ROM	■	■	■
			PL	■	■	
<i>NCT 00102336 (II A)</i>	O poważnym nasileniu	ROM	■	■	■	
		PL	■	■		

Punkt końcowy	Badanie	Działanie niepożądane ogółem	Int.	N	n* (%)**	OR (95% CI)	
	NCT 00102336 (II A)	≥ 3 stopień nasilenia#	ROM	■	██████	██████	
			PL	■	██████		
	NCT 00102336 (II A)	Związane z leczeniem	ROM	■	██████	██████	
			PL	■	██████		
	Pacjenci po i bez splenektomii						
	NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	Ogółem^	ROM	■	██████	██████	
			PL	■	██████		
	NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	O poważnym nasileniu	ROM	■	██████	██████	
			PL	■	██████		
	NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	≥ 3 stopień nasilenia#	ROM	■	██████	██████	
			PL	■	██████		
	NCT 00102323 NCT 00102336 (II A)	Związane z leczeniem	ROM	■	██████	██████	
PL			■	██████			

^W badaniach NCT 00102323, NCT 00102336 analizowano odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane;

#Wewnętrzna skala oceny klinicznej badacza (ang. *clinical investigator scale; CIS*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

** Na podstawie danych z protokołów do badań NCT 00102323, NCT 00102336.

Przeprowadzona analiza statystyczna częstości wystąpienia działań niepożądanych ogółem, o poważnym nasileniu, ≥ 3 stopniu nasilenia oraz związanych z leczeniem, nie wykazała różnic istotnych statystycznie w obrębie analizowanych grup terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznych.

Powyższe dane nie zostały opublikowane, pochodzą z protokołów do badań NCT 00102323, NCT 00102336 udostępnionych przez firmę zlecającą.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w publikacji Kuter 2008 tylko dwa działania niepożądane o nasileniu poważnym zostały uznane za mające związek z ocenianą interwencją.

5.7.1.5. Pozostałe działania niepożądane

W publikacji Kuter 2008 przedstawiono częstość wystąpienia działań niepożądanych ogółem, jak również działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup terapeutycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy statystycznej dotyczącej częstości wystąpienia działań niepożądanych w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 24

Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – działania niepożądane (NCT 00102323, NCT 00102336)

Działanie niepożądane	NCT 00102323 / NCT 00102336 (II A)		
	ROM (N = 84) n (%)	PL (N = 41) n (%)	OR (95% CI)
Pacjenci po i bez splenektomii			
Ból głowy	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Krwawienie z nosa	■	■	■
Bóle stawów	■	■	■
Stłuczenie	■	■	■
Wybroczyny drobne (<i>petechie</i>)	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Zapalenie górnych dróg oddechowych	■	■	■
Zawroty głowy	■	■	■
Bezsenna	■	■	■
Bóle mięśni	■	■	■
Ból pleców	■	■	■
Nudności	■	■	■
Ból kończyn	■	■	■
Kaszel	■	■	■
Niepokój	■	■	■
Krwawienia z dziąseł	■	■	■
Ból brzucha	■	■	■
Zapalenie nosogardzieli	■	■	■
Wybroczyna; siniak	■	■	■
Zakrzepica*	■	■	■

*Poważne działanie niepożądane: u dwóch pacjenta w grupie ROM wystąpiły zator tętnicy podkolanowej oraz udar mózgu natomiast w grupie PL wystąpił zator tętnicy płucnej.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych w obrębie obydwu z analizowanych grup należały: ból głowy (ROM vs PL; 35% vs 32%), zmęczenie (33% vs 29%), krwawienie z nosa (32% vs 24%), bóle stawów (26% vs 20%), oraz stłuczenia (25% vs 24%).

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w przypadku żadnego z analizowanych działań niepożądanych.

5.7.2. Bezpieczeństwo w 52-tygodniowym okresie leczenia

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie danych z badania *NCT00415532* i dotyczyła częstości wystąpienia zgonu, krwawień, rezygnacji z badania oraz działań niepożądanych.

Nasilenie działań niepożądanych zostało ocenione zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)* zgodnie, z którą stopień 1 określa łagodne nasilenie, stopień 2 – umiarkowane, stopień 3 – poważne, stopień 4 – zagrażające życiu lub powodując i stopień kalectwo i 5 – zgon spowodowany AE.

5.7.2.1. Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy statystycznej dotyczącej częstości wystąpienia zgonu dla 6-miesięcznego okresu obserwacji.

Tabela 25.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu ze standardowym leczeniem – zgony (NCT 00415532)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■
	SC	■	■	

Na podstawie powyższych danych obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0.24 (95% CI: 0.02; 2.67) i nie wykazuje istotności statystycznej. Żaden ze zgonów nie został uznany za mający związek z ocenianą interwencją.

5.7.2.1. Krwawienia

W badaniu *NCT 00415532* nasilenie krwawień oceniano według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (wersja 3.0): stopień 2 – umiarkowany, 3 –poważny, 4 – zagrażający życiu, 5 – śmiertelny.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną częstości występowania krwawień w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 26
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu ze standardową opieką – krwawienia (NCT 00415532)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Krwawienia	Ogółem				
	NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■
		SC	■	■	■
	≥ 2 stopień nasilenia w skali CTCAE*				
	NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■
		SC	■	■	■
	≥ 3 stopień nasilenia w skali CTCAE*				
	NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■
SC		■	■	■	

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 3.0)

W przypadku analizowanej częstości wystąpienia krwawień ogółem oraz w obydwu z analizowanych stopniach nasilenia, odsetek pacjentów w grupie ROM był niższy w porównaniu do grupy SC. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej dla omawianego punktu końcowego.

Zamieszczony w publikacji *Kuter 2010* skorygowany o długość okresu leczenia wskaźnik epizodów krwawień ogółem i w stopniu ≥ 3 był istotnie niższy w grupie ROM w porównaniu do SC (odpowiednio $p = 0,001$; $p = 0,02$).

5.7.2.1. Rezygnacje z badania ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną częstości rezygnacji pacjentów z badania ogółem w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 27.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu ze standardową opieką – rezygnacje z badania ogółem (NCT 00415532)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
NCT 00415532 (II A)	ROM	■	■	■	■	■
	SC	■	■	■	■	■

Powyższe dane wskazują, iż odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu był ponad dwukrotnie wyższy w grupie SC w porównaniu do ROM.

Obliczony iloraz szans jest równy 0.34 (95% CI: 0.15; 0.77) co oznacza, iż szansa wystąpienia rezygnacji w grupie ROM stanowi 34% analogicznej szansy w grupie SC. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dodatkowy parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 50), tak więc należy leczyć 8 pacjentów ROM zamiast SC, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z badania.

5.7.2.1. Poważne działania niepożądane

W badaniu NCT 00415532 za poważne działania niepożądane (sAE) uznawano przypadki zakończone zgonem, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji pacjenta, skutkujące utrzymywaniem się lub znaczącym stopniem niepełnosprawności lub niezdolności do pracy, bądź wystąpieniem jakiegokolwiek innego medycznego zagrożenia.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną częstości występowania poważnych działań niepożądanych, które zidentyfikowano u $\geq 3\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 28
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – poważne działania niepożądane (NCT 00415532).

Poważne działanie niepożądane	NCT 00415532 (II A)				
	ROM (N = 154) n (%)	SC (N = 75) n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Ogółem	█	█	█	█	█
Związane z leczeniem	█	█	█		
Trombocytopenia	█	█	█	█	█
Zapalenie płuc*	█	█	█		
Ból brzucha*	█	█	█		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna*#	█	█	█		

*Dane pochodzą z *Supplementary Appendix (NEJM.gov)*; ^Obliczono metodą Peto; #Poważny epizod ITP zakończony zgonem lub zagrażający życiu lub wymagający hospitalizacji pacjenta, skutkujący utrzymywaniem się lub znaczącym stopniem niepełnosprawności lub niezdolności do pracy, bądź wystąpieniem jakiegokolwiek innego medycznego zagrożenia.

W przypadku każdej z analizowanych kategorii poważnych działań niepożądanych odnotowano wyższy odsetek pacjentów w grupie standardowej terapii w porównaniu do grupy romiplostymu. Obliczone ilorazy szans dla wymienionych w powyższej tabeli poważnych działań niepożądanych wykazują istotność statystyczną na korzyść ROM w przypadku częstości wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem, incydentów trombocytopenii oraz idiopatycznej plamicy małopłytkowej. Parametry OR dla wspomnianych sAE wynoszą odpowiednio: 0.49 (95% CI: 0.27; 0.90), 0.25 (95% CI: 0.08; 0.76) i 0.05 (95% CI: 0.00; 0.52), a zatem szanse uniknięcia analizowanych sAE w grupie romiplostymu stanowią odpowiednio 49%, 25% i 5% analogicznych szans w grupie SC.

Parametry NNT wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem oraz incydentów trombocytopenii wynoszą odpowiednio: 7 (95% CI: 4; 50) i 11 (95% CI: 6; 100), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 7 i 11 pacjentów romiplostymem zamiast standardowej opieki przez okres 52 tyg., aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego i trombocytopenii.

5.7.2.2. Pozostałe działania niepożądane

Nasilenie działań niepożądanych zostało ocenione zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną częstości występowania działań niepożądanych w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 29
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – działania niepożądane (NCT 00415532).

Działanie niepożądane	NCT 00415532 (II A)				
	ROM (N = 154) n (%)	SC (N = 75) n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Transfuzja krwi	█	█	█	█	█
Epizody zakrzepicy	█	█	█	█	█
Nowotwór hematologiczny lub MDS	█	█	█	█	█

*Obliczono metodą Peto

W czasie trwania badania NCT 00415532 wykonano 41 transfuzji krwi u 12 (8%) pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 76 transfuzji krwi u 13 (17%) pacjentów otrzymujących standardową opieką.

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0.40 (95% CI: 0.17; 0.93), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie romiplostymu stanowi 40% analogicznej szansy w grupie standardowej opieki. Otrzymany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 5; ∞), zatem lecząc 10 pacjentów ROM zamiast SC przez okres 52 tyg. można uniknąć jednego dodatkowego przypadku transfuzji krwi.

W przypadku częstości wystąpienia nowotworu hematologicznego obliczony iloraz szans metodą Peto jest równy 0.05 (95% CI: 0; 0.90). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ROM stanowi 5% analogicznej szansy w grupie SC. Powyższy wynik potwierdza znamienność statystyczną omawianego punktu końcowego na korzyść ROM.

Według danych zamieszczonych w publikacji *Kuter 2010* ból głowy i gorączka były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi. W grupie SC odnotowano po jednym przypadku chłoniaka oraz MDS.

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU Z PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie systematycznego wyszukiwania dla eltrombopagu, odnaleziono jedno randomizowane badanie, podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu przez okres 6 miesięcy (*RAISE*) u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością.

Tabela 30
Charakterystyka badania włączonego do przeglądu (*RAISE*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zaślepienie	JADAD
RAISE (II A)	Cheng 2011 NCT00370331 STA report* GSK response to ACD** ERG response to GSK***	75	(+)	(+2) double-blind	5

*Single Technology Appraisal (STA): *Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (GSK)*;

**Dana w oparciu o zaktualizowane wyniki z badania *RAISE* (czerwiec 2009) na podstawie *GSK Response to Appraisal Consultation Document: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura*;

*** *Evidence Review Group (ERG) for Eltrombopag. Comment on the responses from GlaxoSmithKline to the appraisal committee decision and the ERG report.*

Włączone do analizy badanie *RAISE* stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną (2:1) oraz podwójnie zaślepioną próbę kliniczną (*podtyp II A*). Uzyskało maksymalną liczbę punktów (5/5) w skali JADAD, wskazując tym samym na wysoką wiarygodność wewnętrzną ocenianej próby klinicznej.

Do badania *RAISE* zostało włączonych 197 pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Na podstawie wcześniejszych badań, oszacowano, że odpowiedź na leczenie powinna wystąpić u 60% pacjentów w grupie eltrombopagu i 25% w grupie placebo, zatem co najmniej 120 pacjentów (80 w grupie eltrombopagu i 40 w grupie placebo) jest niezbędnych, aby z 90% mocą testu wykazać różnice między grupami ($p < 0.01$).

W badaniu *RAISE* zastosowano randomizację centralną przy użyciu systemu IVRS (ang. *interactive voice response system*) – co sugeruje ukrycie kodu randomizacji. Zastosowano randomizację ze stratyfikacją uwzględniając wyjściową liczbę płytek ($\leq 15\ 000/\mu\text{L}$ lub $> 15\ 000/\mu\text{L}$), jednoczesne stosowanie innych leków na ITP (tak lub nie) oraz przeprowadzenie lub brak przeprowadzenia splenektomii.

W badaniu *RAISE* analiza ITT została zachowana w ocenie skuteczności (ELT vs PL; 139 vs 62), natomiast wyniki dla analizy bezpieczeństwa uwzględniały 135 osób w grupie eltrombopagu

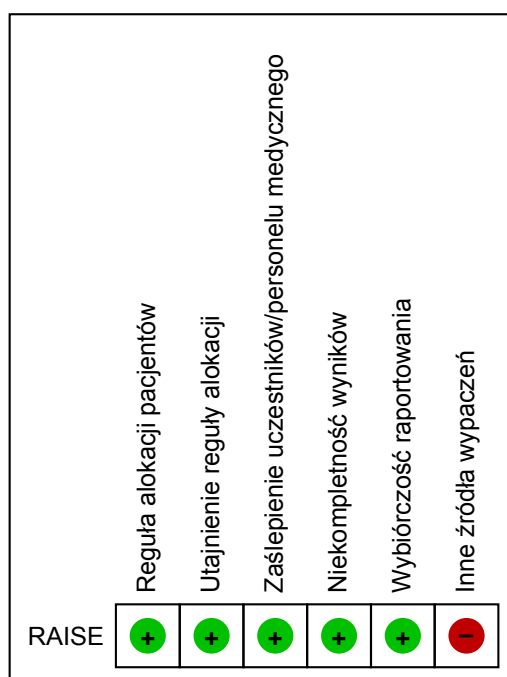
i 61 pacjentów w grupie placebo (jeden pacjent nie otrzymał dawki placebo i został wykluczony z analizy bezpieczeństwa).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa, w zależności od dostępnych danych została przeprowadzona oddzielnie dla pacjentów po i bez splenektomii, ze względu na różny stopień ryzyka w poszczególnych grupach oraz populacji ogółem w celu uogólnienia wyników na populację całkowitą z ITP.

Przeprowadzona dodatkowa analiza wiarygodności badań włączonych do analizy została wykonana na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*. W przypadku badania *RAISE* za potencjalne źródło wypaczeń uznano ocenę punktu końcowego „długotrwała odpowiedź na leczenie” oraz „odpowiedź na leczenie ogółem” rozpatrywanego w ramach analizy *post-hoc*, z uwagi na mniej wiarygodne źródło tego typu danych (możliwe zachwianie istoty randomizacji).

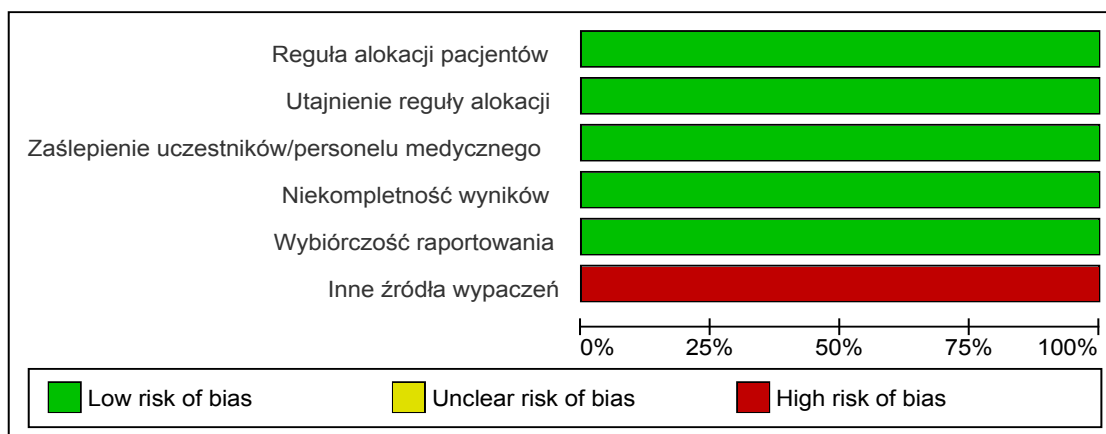
Dodatkowo za istotne ograniczenie wyników płynących z badania *RAISE* należy uznać włączenie do badania znaczącej liczby pacjentów, niezgodnych z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym dla leku eltrombopag. Do badania włączono pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, jednocześnie nie określając czy u tych pacjentów zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, czego wymaga wskazanie rejestracyjne omawianego leku.

Wykres 3
Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (*RAISE*)



Wykres 4

Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (RAISE)



6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

6.2.1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizy porównawczej eltrombopagu z placebo (RAISE) w 26-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 31
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (RAISE)

Kryteria		RAISE (II A)	
		ELT	PL
Liczba pacjentów, N		■	■
Liczba kobiet, n (%)		■	■
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		■	■
Rasa, n (%)	Biała	■	■
	Azjatycka	■	■
	Inna	■	■
Splenektomia, n (%)		■	■
Liczba płytek krwi, zakres (10 ⁹ /L)		■	■
Liczba płytek krwi ≤ 15 x10 ⁹ /L		■	■
Objawy krwawienia, n (%)		■	■
Istotne klinicznie krwawienia, n (%)		■	■
Leczenie wspomagające, n (%)		■	■
Wcześniejsza	≥ 2 terapii	■	■

Kryteria		RAISE (II A)	
		ELT	PL
terapia wspomagająca	≥ 3 więcej terapii	██████	██████
	≥ 4 więcej terapii	██████	██████
	≥ 5 terapii	██████	██████

^ Mediana liczby płytek krwi w pierwszym dniu badania

Liczba pacjentów włączonych do grupy eltrombopagu jest dwukrotnie wyższa niż w grupie placebo (ELT = 135; PL = 62). Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych grup w badaniu RAISE nie wykazała istotnych różnic w obrębie rozpatrywanych parametrów demograficznych oraz klinicznych. Jedynie w przypadku stosowania ≥ 5 wcześniejszych terapii wspomagających odnotowano nieznacznie wyższy odsetek pacjentów w grupie eltrombopagu w porównaniu do placebo.

6.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań

Kolejna tabela prezentuje kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania RAISE włączonego do niniejszej analizy.

Tabela 32
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do przeglądu (RAISE)

Kryteria	RAISE (II A)
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
Wiek	≥ 18 roku życia
Rozpoznanie	ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy
Liczba płytek krwi	< 30 000/ μ L pierwszego dnia badania
Poprzednie leczenie ITP	uzyskanie odpowiedzi na co najmniej jedno wcześniejsze leczenie
Splenektomia	pacjenci, u których wykonano splenektomię w ciągu ≥ 4 tygodni przed włączeniem pacjentów; pacjenci bez splenektomii
Terapie dodatkowe	pacjenci, u których zakończono terapię rytuksymabem i cyklofosfamidem w ciągu ≥ 4 tygodni przed włączeniem do badania
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
Udział w innych próbach klinicznych	nad eltrombopagiem
Choroby współistniejące	WZW typu B lub C HIV choroby układu krążenia arytmia

Kryteria	<i>RAISE (II A)</i>
Przebyte choroby/leczenie	choroba nowotworowa chemioterapia radioterapia zakrzepica tętnicza lub żylna oraz dwa lub więcej czynniki ryzyka*

* Palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia lub dziedziczne zaburzenia zakrzepnięcia

6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyki poszczególnych interwencji ocenianych w analizie.

Tabela 33
Charakterystyka interwencji (*RAISE*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Terapia wspomagająca	Okres obserwacji
<i>RAISE (II A)</i>	ELT	50 mg raz na dobę	cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, danazol	26 tygodni
	PL	-	-	

W badaniu *RAISE* pacjenci w procesie randomizacji zostali przydzielani do dwóch grup, w których otrzymywali eltrombopag w dawce 50 mg lub placebo raz dziennie. Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo leczenie standardowe przez 6 miesięcy.

W badaniu *RAISE* modyfikacja dawki była zależna od odpowiedzi płytkowej poszczególnych pacjentów. Zwiększenie dawki (do maksymalnie 75 mg raz na dobę) było możliwe po 22. dniach dla pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/ μ L. Zmniejszenie dawki (do 25 mg raz na dobę) było zalecane u pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 200 000/ μ L. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 400 000/ μ L leczenie było przerywane i wznawiane (w najniższej dawce), w przypadku gdy liczba płytek krwi spadła poniżej 150 000/ μ L. Po 6 tygodniach, pacjenci z liczbą płytek krwi powyżej 100 000/ μ L utrzymującą się przez co najmniej 2 kolejne tygodnie mogli ograniczyć lub zrezygnować całkowicie z leczenia wspomagającego.

6.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *RAISE* ocenę skuteczności stosowanej terapii przeprowadzano, co tydzień w pierwszych 6 tygodniach leczenia, następnie w okresach, co 4 tygodnie. Jednak w przypadku zmiany dawki eltrombopagu lub leczenia wspomagającego wracano do oceny cotygodniowej przez kolejne 4 tygodnie.

Odpowiedź na leczenie definiowano, jako liczbę płytek krwi wynoszącą od 50 000/ μ L do 400 000/ μ L.

Tabela 34
Definicje i sposób oceny punktów końcowych (RAISE)

Punkt końcowy		RAISE (II A)
Długotrwała odpowiedź na leczenie*		Definiowano jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (liczba płytek krwi wynosząca od 50 000/ μ L do 400 000/ μ L) oceniana co 4 tygodnie , w ciągu co najmniej 6 z 8 ostatnich tygodni leczenia, z wykluczeniem pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jednak w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie. Analiza post-hoc
Odpowiedź na leczenie ogółem*		Wystąpienie długotrwałej lub przejściowej odpowiedzi na leczenie. Przejściową odpowiedź na leczenie definiowano, jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie co najmniej w ciągu 4 kolejnych tygodni leczenia z uwzględnieniem pacjentów którzy w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie jednak nie w trakcie oceny przejściowej odpowiedzi na leczenie. Analiza post-hoc
Odpowiedź na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów		Liczba i odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w przypadku $\geq 75\%$ pomiarów.
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		Średnia skumulowana liczba tygodni (SD) w czasie, których liczba płytek krwi wynosiła od 50 000/ μ L do 400 000/ μ L
Redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego	Redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zredukowali lub zaprzestali stosowania co najmniej jednego z leków przyjmowanych w ramach leczenia wspomagającego
	Zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy na stałe zakończyli terapię wszystkimi lekami przyjmowanymi w ramach leczenia wspomagającego.
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego		Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy wymagali zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego. Leczenie ratujące było definiowane, jako konieczność zastosowania nowej terapii przeciw przewlekłej małopłytkowości, zwiększenie dawki dotychczasowego leczenia, transfuzja płytek krwi lub wykonanie splenektomii.
Jakość życia		Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36v2 jakości życia zależnej od stanu zdrowia; ocena zmęczenia przy użyciu kwestionariusza FACIT – Fatigue**; ocena wpływu krwawień na jakość życia na podstawie FACT-Th6***; ocena zmiany energii fizycznej, psychicznej oraz motywacji społecznej wg kwestionariusza MEI-SF****

* Źródło danych: *STA report; update RAISE study –GSK response to ACD; ERG response to GSK comments.*

**Kwestionariusza Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Chronicznych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*)

***Sześćcioelementowy podzbiór skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Nowotworów – Trombocytopenia (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia - FACT-Th6*).

****ang. *Motivation and Energy Inventory: Short Form*

6.4.1. Długotrwała odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną dotyczące długotrwałej odpowiedzi na leczenie w 26-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 35.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo– długotrwała odpowiedź na leczenie (RAISE)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N*	n (%)*	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
Długotrwała odpowiedź na leczenie	Pacjenci po splenektomii							
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Pacjenci bez splenektomii							
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Populacja po i bez splenektomii							
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■

Int.- interwencja;

*Źródło danych: STA report; update RAISE study –GSK response to ACD; ERG response to GSK comments.

Obliczone ilorazy szans dla poszczególnych subpopulacji pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej są równe: 12.26 (95% CI: 1.52; 98.90), 10.24 (95% CI: 2.93; 35.77) i 10.60 (95% CI: 3.64; 30.87), a zatem szanse wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie w grupie eltrombopagu są odpowiednio 12.26, 10.24 i 10.60 razy wyższe od tych szans w grupie placebo.

Obliczona korzyść względna dla ocenianego punktu końcowego dla pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej jest równa: 7.98 (95% CI: 1.14; 55.82), 6.11 (95% CI: 2.00; 18.63) i 6.54 (95% CI: 2.49; 17.23). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie w każdej z analizowanych subpopulacji w grupie eltrombopagu jest odpowiednio 7.98, 6.11 i 6.54 razy wyższe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo.

Obliczony parametr NNT dla poszczególnych subpopulacji wynosi: 3 (95% CI: 2; 6), 3 (95% CI: 2; 4) i 3 (95% CI: 2; 4), tak więc należy leczyć odpowiednio po 3 pacjentów eltrombopagiem zamiast placebo przez okres 26 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie. Wąskie przedziały ufności dla parametru NNT wskazują na istotność kliniczną uzyskanych wyników.

Należy podkreślić, że wyniki ocenianego punktu końcowego w badaniu RAISE z uwagi na sposób analizy – *post hoc* – stanowią dane o mniejszej wiarygodności w porównaniu do danych płynących z badań dla romiplostymu. Sami autorzy badania RAISE w liście do wydawców *Lancet*, zwrócili uwagę na niepewność w kwestii wniosków płynących z długotrwałej odpowiedzi na leczenie rozpatrywanej w ramach analizy *post hoc*.

6.4.2. Odpowiedź na leczenie ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną odpowiedzi na leczenie ogółem w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Tabela 36.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo –odpowiedź na leczenie ogółem (RAISE)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N*	n (%)*	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
Odpowiedź na leczenie ogółem	Pacjenci po splenektomii							
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Pacjenci bez splenektomii							
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■	■
	Populacja po i bez splenektomii							
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■	■
PL		■	■	■	■	■	■	

Int.-interwencja;

*Źródło danych: STA report; update RAISE study –GSK response to ACD; ERG response to GSK comments.

Obliczone ilorazy szans dla poszczególnych subpopulacji pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej wynoszą: 10.29 (95% CI: 2.16; 48.93), 10.80 (95% CI: 3.85; 30.29) i 10.43 (95% CI: 4.43; 24.58), a zatem szanse wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w grupie eltrombopagu są odpowiednio 10.29, 10.80 i 10.43 razy wyższe od analogicznych szans w grupie placebo.

Obliczona korzyść względna dla ocenianego punktu końcowego dla pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej jest równa: 5.46 (95% CI: 1.42; 20.95), 4.92 (95% CI: 2.13; 11.39) i 5.05 (95% CI: 2.48; 10.31). Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w każdej z analizowanych subpopulacji są odpowiednio 5.46, 4.62 i 5.05 razy wyższe w porównaniu do analogicznych prawdopodobieństw w grupie placebo.

Obliczony parametr NNT dla poszczególnych subpopulacji wynosi 2 (95% CI: 2; 4), 2 (95% CI: 2; 3) i 2 (95% CI: 2; 3). A zatem należy leczyć odpowiednio 1 pacjenta eltrombopagiem zamiast placebo przez okres 26 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w każdej z analizowanych subpopulacji. Analiza przedziału ufności obliczonych parametrów NNT pozwala wnioskować o wysokiej istotności klinicznej wyniku.

Należy podkreślić, że wyniki ocenianego punktu końcowego w badaniu RAISE z uwagi na sposób analizy – *post hoc* – stanowią dane o mniejszej wiarygodności w porównaniu do danych płynących z badań dla romiplostymu. Sami autorzy badania RAISE w liście do wydawców *Lancet*, zwrócili uwagę na niepewność w kwestii wniosków płynących z odpowiedzi na leczenie rozpatrywanej w ramach analizy *post hoc*.

6.4.3. Odpowiedź na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę statystyczną odpowiedzi na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Tabela 37.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – odpowiedź na leczenie w przynajmniej 75% pomiarów (RAISE)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Odpowiedź na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów	Populacja po i bez splenektomii						
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■

Int. - Interwencja;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż dla odpowiedzi na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów w populacji łącznej (po i bez splenektomii) obliczony iloraz szans wykazuje istotność statystyczną na korzyść ELT. A zatem, szansa wystąpienia ocenianej odpowiedzi na leczenie w grupie eltrombopagu jest 8,65 razy większa w porównaniu z tą szansą w grupie placebo. Obliczony parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 5). A zatem, lecząc 3 pacjentów ELT zamiast PL przez okres 26 tygodni należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów.

Brak danych dla subpopulacji pacjentów oddzielnie po i bez splenektomii uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej dla tych subpopulacji.

6.4.4. Redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę statystyczną dotyczącą wystąpienia redukcji lub zaprzestania leczenia wspomagającego, jak również ocenę dotyczącą trwałego zaprzestania leczenia wspomagającego w 26-tygodniowym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów, którzy przyjmowali terapię wspomagającą w czasie badania.

Tabela 38.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego (RAISE)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Redukcja/ zaprzestanie leczenia wspomagającego	Populacja po i bez splenektomii						
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Zaprzestanie leczenia wspomagającego^	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■

Int.-Interwencja;

*Dane pochodzą z *STA report, Eltrombopag SPC*; ^Zaprzestanie leczenia wspomagającego na stałe.

Obliczony parametr OR dla redukcji lub zaprzestania oraz trwałego zaprzestania leczenia wspomagającego w populacji łącznej wykazuje istotność statystyczną na korzyść ELT i jest równy odpowiednio: 2.99 (95% CI: 1.21; 7.39) i 4.67 (95% CI: 1.27; 17.14). A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie eltrombopagu jest odpowiednio 2.99 i 4.67 razy większa w porównaniu z grupą PL.

Obliczona korzyść względna dla ocenianego punktu końcowego dla obydwu analizowanych składowych punktu końcowego wynosi: 1.82 (95% CI: 1.05; 3.16) i 3.44 (95% CI: 1.11; 10.67). Oznacza to, że prawdopodobieństwo redukcji/zaprzestania leczenia wspomagającego oraz trwałe zaprzestanie leczenia jest odpowiednio 1.82 i 3.44 razy wyższe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo.

Parametr NNT wynosi odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 17) i 4 (95% CI: 3; 13), co oznacza, iż lecząc po 4 pacjentów ELT zamiast PL przez okres 26 tygodni należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji / zaprzestania leczenia wspomagającego oraz trwałego zaprzestania leczenia wspomagającego.

Brak danych dla subpopulacji pacjentów oddzielnie po i bez splenektomii uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej dla tych subpopulacji.

6.4.5. Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę statystyczną dotyczącą zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego w 26 tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 39.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo –zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (RAISE)

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	Populacja po splenektomii						
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■
	Populacja bez splenektomii						
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Badanie	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	Populacja po i bez splenektomii						
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■	■	■

* Dane pochodzą z *STA report*; Int. – Interwencja; * obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans w każdej z analizowanych subpopulacji wskazuje iż szansa wystąpienia ocenianej odpowiedzi na leczenie w grupie ELT stanowi odpowiednio 31%, 34% i 32% analogicznej szansy w grupie PL w subpopulacji pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz ogółem.

Obliczone ryzyko względne dla ocenianego punktu końcowego wynosi odpowiednio: 0.46 (95%CI: 0.23; 0.92), 0.45 (95% CI: 0.24; 0.84) oraz 0.44 (95% CI: 0.27; 0.71). Oznacza to, że ryzyko zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego jest odpowiednio o 46%, 45% i 44% niższe w porównaniu do analogicznego ryzyka w grupie placebo w subpopulacji pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz ogółem.

Policzony parametr NNT wynosi odpowiednio 4 (95% CI: 2; 100), 5 (95% CI: 3; 33) oraz 4 (95% CI: 3; 11). A zatem lecząc odpowiednio 4, 5, 4 pacjentów ELT zamiast PL przez okres 6 miesięcy należy spodziewać się uniknięcia 1 dodatkowego przypadku zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego w odpowiednio wśród pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz ogółem.

6.4.6. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie

W badaniu *RAISE*, wśród pacjentów (po i bez splenektomii) leczonych eltrombopagiem, maksymalny czas trwania ciągłej odpowiedzi na leczenie wynosił średnio 12,0 tygodni (SD; 8,29), średni sumaryczny czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 14,3 tygodni (8,39).

Tabela 40.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (*RAISE*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N*	Średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (SD)*	MD** (95% CI)
	Populacja po i bez splenektomii				
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	RAISE (II A)	ELT	■	■	■
		PL	■	■	

**Eltrombopag SPC*; W publikacji *Cheng 2011* średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie u 106 uczestników (osoby, które doświadczyły ≥ 1 odpowiedzi na leczenie) wyniósł 14.3 (8.39).

**Różnica pomiędzy ROM i PL

W analizowanej subpopulacji średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupie interwencyjnej w porównaniu do placebo. Obliczony parametr różnicy zmian wykazuje istotność statystyczną na korzyść terapii eltrombopagiem, wskazując tym samym na istotnie

dłuższy okres utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w populacji leczonej eltrombopagiem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

6.4.7. Jakość życia

W badaniu *RAISE*, za pomocą kwestionariusza SF-36v2, oceniano jakość życia zależną od stanu zdrowia (ang. *Health-related quality of life - HRQL*). Ocenę wykonywano na początku badania oraz w 6., 14. i 26. tygodniu leczenia lub w momencie rezygnacji pacjenta z badania. Ocena zmęczenia została uzupełniona pomiarem za pomocą kwestionariusza Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Chronicznych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue- FACIT - Fatigue*). Wpływ krwawień na jakość życia oceniano za pomocą sześcioelementowego podzbioru skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Nowotworów – Trombocytopenia (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia - FACT-Th6*). Zmiany energii fizycznej, psychicznej oraz motywacji społecznej zostały ocenione za pomocą kwestionariusza MEI-SF (ang. *Motivation and Energy Inventory: Short Form*).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów obejmujące 26-tygodniowy okres leczenia ELT vs PL lub do momentu rezygnacji z badania.

Tabela 41.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo –jakość życia wg kwestionariuszy: SF-36v2, MEI-SF, Facit-Fatigue, FACT-Th6 (*RAISE*)

Badanie	Składowe skal	Interwencja	N	MD* (95% CI)	Istotność statystyczna p		
RAISE (II A)	SF-36v2	Funkcjonowanie fizyczne	ELT	■	■	■	
			PL	■	■	■	
		Ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	ELT	■	■	■	■
			PL	■	■	■	
		Odczuwanie bólu	ELT	■	■	■	■
			PL	■	■	■	
		Ogólne poczucie zdrowia	ELT	■	■	■	■
			PL	■	■	■	
		Witalność	ELT	■	■	■	■
			PL	■	■	■	
		Funkcjonowanie społeczne	ELT	■	■	■	■
			PL	■	■	■	
		Funkcjonowanie emocjonalne	ELT	■	■	■	■
			PL	■	■	■	
		Zdrowie psychiczne	ELT	■	■	■	■
			PL	■	■	■	
Wymiar fizyczny jakości życia#	ELT	■	■	■	■		
	PL	■	■	■			
Wymiar psychiczny jakości życia##	ELT	■	■	■	■		
	PL	■	■	■			

Badanie	Składowe skal	Interwencja	N	MD* (95% CI)	Istotność statystyczna p
	MEI-SF	ELT	■	■	■
		PL	■	■	■
	FACIT - Fatigue	ELT	■	■	■
		PL	■	■	■
	FACT - Th6	ELT	■	■	■
		PL	■	■	■

#Obejmuje wszystkie dziedziny z tym, że funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia wpływają proporcjonalnie najbardziej na łączną punktację;

Obejmuje wszystkie dziedziny z tym, że witalność, funkcjonowanie społeczne, emocjonalne i zdrowie psychiczne wpływają proporcjonalnie najbardziej na łączną punktację;

*Różnica pomiędzy ELT a PL; ^ Dane zaczerpnięte z publikacji Cheng 2011.

Istotne statystycznie różnice na korzyść eltrombopagu w porównaniu do placebo odnotowano w przypadku następujących składowych kwestionariusza SF-36v2: ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (p = 0,030), witalności (p = 0,045), funkcjonowania emocjonalnego (p = 0,023), wymiaru psychicznego jakości życia (p = 0,030) oraz w skali FACT-Th6 (p = 0,004).

Z danych zamieszczonych w publikacji do badania RAISE wynika, że u pacjentów otrzymujących eltrombopag, wyniki pięciu z ośmiu domen skali SF-36v2 (funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, witalność, funkcjonowanie społeczne i emocjonalne) oraz wynik całkowity w skali SF-36v2 oraz FACT-Th6 w 26. tygodniu badania były istotnie lepszy w stosunku do wartości wyjściowej (p < 0,05). Wśród pacjentów przyjmujących placebo nie odnotowano polepszenia w wyżej wymienionych skalach. Poprawa jakości życia zależnej od stanu zdrowia w grupie eltrombopagu była związana z wzrostem liczby płytek krwi (od p = 0,034 do < 0,001, w zależności od domeny), oraz zmniejszeniem krwawień w skali WHO (od p = 0,002 do < 0,001, w zależności od domeny).

6.5. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa w badaniu RAISE została przeprowadzona w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Wyniki zostały przedstawione łącznie dla pacjentów po i bez splenektomii. Ocena bezpieczeństwa obejmowała: częstość wystąpienia zgonu, krwawienia, rezygnacje z badania oraz częstość wystąpienia działań niepożądanych.

6.5.1. Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy statystycznej dotyczącej częstości wystąpienia zgonu 6- miesięcznym horyzoncie czasowym.

Tabela 42.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – zgony (RAISE)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zgony	Populacja po i bez splenektomii				
	RAISE (II A)	ELT	■	■	■
		PL	■	■	

*Obliczony metodą Peto

Odsetek zgonów w populacji łącznej był niski. Obliczony parametr OR wynosi 0.04 (95% CI: 0.00; 2.77) i nie wykazuje istotności statystycznej.

6.5.2. Krwawienia

W badaniu *RAISE* drugorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności było występowanie krwawień oceniane w skali WHO oraz zgodnie ze skalą oceny krwawień *NCI CTCAE* tj. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*.

Zgodnie z kryteriami WHO stopień 0 oznacza brak krwawień, stopień 1 - wybroczyny, stopień 2 - łagodna utrata krwi, stopień 3 - znacząca utrata krwi, stopień 4 - wyniszczająca utrata krwi. W przypadku oceny wg *NCI CTCAE* stopień 1 określa łagodne nasilenie, stopień 2 - umiarkowane, stopień 3 - poważne, stopień 4 - zagrażające życiu lub powodując kalectwo, stopień 5 - zgon spowodowany AE.

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat ocenianego punktu końcowego.

Tabela 43
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – krwawienia (*RAISE*)

Punkt końcowy	Badanie	Nasilenie krwawień~	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95%CI)
Pacjenci po i bez splenektomii								
Krwawienia	<i>RAISE (II A)</i>	Ogółem (1-4 wg WHO#)	ELT	█	█	█	█	█
			PL	█	█	█	█	█
	<i>RAISE (II A)</i>	Istotne klinicznie krwawienia (2-4 wg WHO#)	ELT	█	█	█	█	█
			PL	█	█	█	█	█
	<i>RAISE (II A)</i>	Ogółem (wg <i>NCI CTCAE</i> &)	ELT	█	█	█	█	
			PL	█	█	█	█	
	<i>RAISE (II A)</i>	≥3 stopień nasilenia^ (wg <i>NCI CTCAE</i> &)	ELT	█	█	█	█	
			PL	█	█	█	█	
	<i>RAISE (II A)</i>	Poważne krwawienia (wg <i>NCI CTCAE</i> &)	ELT	█	█	█	█	█
			PL	█	█	█	█	█

~ Dane pochodzą z publikacji Cheng 2011;

Int. – interwencja;

^Obejmują krwawienia poważne, zagrażające życiu, śmiertelne zgodnie z *NCI CTCAE (version 3.0)*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Skala krwawień wg World Health Organization;

&Skala krwawień wg National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)

Powyższe dane wskazują na wysoki odsetek pacjentów, u których odnotowano przypadki krwawień ogółem (wg WHO 1-4 stopień) oraz krwawień istotnych klinicznie (wg WHO 2-4 stopień). W obydwu ww. przypadkach oraz dodatkowo w krwawieniach ogółem (wg *NCI CTCAE*) oraz

w poważnych krwawieniach (wg *NCI CTCAE*) odsetek pacjentów w grupie placebo był istotnie wyższy niż w grupie eltrombopagu.

Obliczony parametr OR odpowiednio dla krwawień ogółem (wg *WHO* 1-4 stopień) oraz krwawień istotnych klinicznie (wg *WHO* 2-4 stopień) jest istotny statystycznie i wynosi odpowiednio: 0.26 (95% CI: 0.09; 0.78) i 0.42 (95% CI: 0.23; 0.79). A zatem szansa wystąpienia ocenianych punktów końcowych była odpowiednio o 26% i 42% mniejsze w grupie eltrombopagu w porównaniu do placebo.

Obliczony iloraz szans dla poważnych krwawień (wg *NCI CTCAE*) jest istotny statystycznie i jest równy: 0.11 (95% CI: 0.01; 0.97), a zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego była 0.11 razy mniejsze w grupie eltrombopagu w porównaniu do placebo. Obliczone ryzyko względne dla krwawień ogółem (wg *WHO* 1-4 stopień) oraz krwawień istotnych klinicznie (wg *WHO* 2-4 stopień) jest równe: 0.84 (95% CI: 0.75; 0.94) i 0.61 (95% CI: 0.44; 0.86). A zatem ryzyko wystąpienia krwawienia w grupie eksperymentalnej stanowi odpowiednio 84% i 61% analogicznego ryzyka w grupie placebo.

Dla poważnych krwawień (wg *NCI CTCAE*) obliczony parametr ryzyka względnego jest równy i 0.11 (95% CI: 0.01; 0.99), tak więc ryzyko wystąpienia krwawienia w grupie eksperymentalnej stanowi 11% analogicznego ryzyka w grupie placebo. Parametr NNT wynosi odpowiednio dla krwawień ogółem (wg *WHO* 1-4 stopień): 7 (95% CI: 4; 20), istotnych klinicznie krwawień (wg *WHO* 2-4 stopień): 5 (95% CI: 3; 17), krwawień oraz poważnych krwawień (wg *NCI CTCAE*): 17 (95% CI: 8; 100), co oznacza iż lecząc odpowiednio 7, 5, i 17 pacjentów eltrombopagiem zamiast placebo przez okres 26 tygodni można spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ww. krwawień.

6.5.3. Rezygnacje z badania

W poniższej tabeli zaprezentowano ocenę statystyczną dotyczącą rezygnacji pacjentów z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności ocenianą w 26-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 44.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – rezygnacje z badania (RAISE)

Punkt końcowy	Badanie	Powód rezygnacji	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)
Pacjenci po i bez splenektomii						
Rezygnacje z badania	<i>RAISE (II A)</i>	Ogółem	ELT	■	■	■
			PL	■	■	
	<i>RAISE (II A)</i>	Z powodu działań niepożądanych	ELT	■	■	■
			PL	■	■	
	<i>RAISE (II A)</i>	Z powodu braku skuteczności	ELT	■	■	■
			PL	■	■	

Int. – Interwencja;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Obliczono metodą Peto

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w częstości rezygnacji pacjentów z badania w przypadku żadnego z analizowanych powodów.

6.5.4. Działania niepożądane

Nasilenie działań niepożądanych zostało ocenione zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)* zgodnie, z którą stopień 1 określa łagodne nasilenie, stopień 2 – umiarkowane, stopień 3 – poważne, stopień 4 – zagrażające życiu lub powodując i stopień kalectwo i 5 – zgon spowodowany AE.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiły odnotowane działania niepożądane ogółem (występujące u > 5% badanych) w stopniu 3 - 4 wg NCI CTCAE oraz pozostałe działania niepożądane zaobserwowane po 26-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 45.
Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – działania niepożądane (RAISE)

Działania niepożądane / Parametry diagnostyczne	RAISE (II A)		
	ELT (N = 135) n (%)	PL (N = 61) n (%)	OR/RR (95% CI)
Ogółem*	██████	██████	██████████
W stopniu 3-4	██████	██████	██████████
Ból głowy	██████	██████	██████████
Biegunka	██████	██████	██████████
Nudności	██████	██████	██████████
Zapalenie nosogardzieli	██████	██████	██████████
Zapalenie górnych dróg oddechowych	██████	██████	██████████
Zmęczenie	██████	██████	██████████
Ból kończyn	██████	██████	██████████
Zwiększone stężenie ALT	██████	██████	██████████
Wymioty	██████	██████	██████████
Zakażenie dróg moczowych	██████	██████	██████████
Bóle stawów	██████	██████	██████████
Ból w jamie ustnej	██████	██████	██████████
Bóle mięśni	██████	██████	██████████
Zapalenie gardła	██████	██████	██████████
Zwiększone stężenie AST	██████	██████	██████████
Krwawienie z nosa	██████	██████	██████████
Ból pleców	██████	██████	██████████

Działania niepożądane / Parametry diagnostyczne	RAISE (II A)		
	ELT (N = 135) n (%)	PL (N = 61) n (%)	OR/RR (95% CI)
Grypa	■	■	■
Kaszel	■	■	■
Ból w brzucha	■	■	■
Zaparcia	■	■	■
Zawroty głowy	■	■	■
Świąd	■	■	■
Katarakta [^]	■	■	■
Nadciśnienie	■	■	■
Obrzęki obwodowe	■	■	■
Dyspepsja	■	■	■
Wybroczyna	■	■	■
Bezsenna [^]	■	■	■
Niepokój	■	■	■
Krwotok spojówkowy	■	■	■
Stłuczenia	■	■	■
Ból szyi	■	■	■
Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	■	■	■
Wzdęcia	■	■	■
Zapalenie spojówek	■	■	■
Upadek	■	■	■
Obrzęk twarzy	■	■	■
Cellulit [^]	■	■	■
Obrzęk oczu	■	■	■
Stężenie ALT ≥ 3 razy przekraczające górną granicę normy	■	■	■
Stężenie bilirubiny ≥ 1,5 razy przekraczające górną granicę normy	■	■	■
Epizody zakrzepowo-zatorowe	■	■	■

*W badaniu RAISE, analizowano działania występujące powyżej 5%;

**Obliczono metodą Peto;

[^] AE typowo związany z przyjmowaniem kortykosteroidów;

[^]NNT(95% CI) = 3 (6; 100); ^{^^}NNT (95% CI) = 25 (10; 100)

Do działań niepożądanych, które występowały najczęściej w grupie interwencyjnej należały ból głowy (30%), biegunka (13%) i nudności (12%), natomiast w grupie placebo najczęściej zgłaszanym AE był ból głowy (33%), zapalenie nosogardzieli (13%) oraz zmęczenie (13%).

Obliczony parametr OR w przypadku obrzęków obwodowych i zapalenia spojówek, cellulitu oraz obrzęku oczu wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ELT i jest równy odpowiednio: 0.14 (95% CI: 0.03, 0.70), 0.11 (95% CI: 0.01, 0.97), 0.04 (95% CI: 0.0; 0.32) i 0.04 (95% CI: 0; 0.45), a zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego stanowi 14%, 11%, 4% i 4% analogicznej szansy w grupie kontrolnej.

W przypadku obrzęków obwodowych i zapalenia spojówek, obliczone parametry ryzyka względnego są równe: 0.11 (0.01; 0.99) i 0.15 (0.03; 0.73), tak więc ryzyko wystąpienia ww. działań niepożądanych w grupie eksperymentalnej stanowi odpowiednio 11% i 15% analogicznego ryzyka w grupie placebo.

Obliczone parametry NNT dla obrzęków obwodowych i zapalenia spojówek wynoszą odpowiednio 3 (95% CI: 6; 100) i 25 (95% CI: 10; 100). A zatem, lecząc odpowiednio 3 i 25 pacjentów ELT zamiast PL przez okres 26 tygodni należy spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia obrzęku obwodowego i zapalenia spojówek.

7. POŚREDNIA ANALIZA PORÓWNAWCZA ROMIPLOSTYMU Z ELTROMBOPAGIEM W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących romiplostymu z eltrombopagiem u pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną) podjęto próbę wykonania analizy pośredniej poprzez wspólny komparator – placebo. W tym celu wykonano najpierw analizę bezpośrednią romiplostymu z placebo (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*) a następnie eltrombopagu z placebo (*RAISE*). Oceniano wyłącznie punkty końcowe odnalezione w badaniach włączonych do porównania romiplostymu z placebo.

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem metodologicznym i klinicznym. W celu wykrycia potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi próbami klinicznymi, przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodologicznej (ocena w skali JADAD, analiza ITT, okres obserwacji, definicja punktów końcowych) oraz heterogeniczności klinicznej włączonych badań (kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania, charakterystyka włączonych pacjentów oraz zastosowanych interwencji).

7.1. Heterogeniczność metodologiczna

Wiarygodność badań włączonych do analizy porównawczej oceniano na podstawie skali JADAD. Wszystkie włączone badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w ocenianej skali (5/5). Każdy z analizowanych eksperymentów (*NCT 00102323 / NCT 00102336 vs RAISE*) to wielośrodkowe próby kliniczne, w których pacjenci przydzielani byli do poszczególnych grup terapeutycznych na drodze randomizacji (*podtyp II A*). We wszystkich analizowanych badaniach zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Analiza ITT została zachowana w badaniu *NCT 00102323* (w analizie skuteczności i bezpieczeństwa) oraz w próbie *RAISE* (tylko w analizie skuteczności). W badaniu *NCT 00102336* ITT nie została zachowana (jeden pacjent z grupy PL otrzymał 3 dawki ROM). We wszystkich ww. badaniach wyniki przedstawiono dla zbliżonego okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. (*NCT 00102323 / NCT 00102336*) i 26 tyg. (*RAISE*).

Przeprowadzona analiza heterogeniczności metodologicznej wykazała różnice pomiędzy porównywanymi badaniami w obrębie definicji ocenianych punktów końcowych.

Szczegółowe dane dotyczące zidentyfikowanych rozbieżności w definicjach analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46

Analiza heterogeniczności metodologicznej badań włączonych do pośredniej analizy porównującej efektywność romiplostymu i eltrombopagu – (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)

Definicja punktów końcowych		ROMIPLOSTYM	ELTROMBOPAG
		NCT 00102323 (II A)/NCT 00102336 (II A)	RAISE(II A)
Długotrwała odpowiedź na leczenie		Definiowano jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$), ocenianej co tydzień , w ciągu co najmniej 6 tyg. podczas 8 ostatnich tyg. leczenia, z wykluczeniem pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jednak w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie.	Definiowano jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (liczba płytek krwi wynosząca od 50 000/ μL do 400 000/ μL) ocenianej co 4 tygodnie , w ciągu co najmniej 6 z 8 ostatnich tyg. leczenia, z wykluczeniem pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jednak w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie.
		Analiza prospektywna	Analiza post-hoc
Odpowiedź na leczenie ogółem		Wystąpienie długotrwałej lub przejściowej odpowiedzi na leczenie. Przejściową odpowiedź na leczenie definiowano jako: liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$, która wystąpiła co najmniej w ciągu 4 tygodni leczenia (tj. utrzymującej się przez 4 tyg.) z wykluczeniem pacjentów z długotrwałą odpowiedzią na leczenie ocenianą pomiędzy 2 a 25 tygodniem leczenia.	Wystąpienie długotrwałej lub przejściowej odpowiedzi na leczenie. Przejściową odpowiedź na leczenie definiowano jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie co najmniej w ciągu 4 kolejnych tygodni leczenia (tj. utrzymującej się przez 4 tyg.) z uwzględnieniem pacjentów którzy w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie jednak nie w trakcie oceny przejściowej odpowiedzi na leczenie.
		Analiza prospektywna	Analiza post-hoc
Redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego	Redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów którzy zredukowali terapię o > 25% co najmniej jednym z leków przyjmowanych w ramach leczenia wspomagającego.*	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zredukowali lub zaprzestali co najmniej jednym z leków przyjmowanych w ramach leczenia wspomagającego
	Zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli terapię wspomagającą w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.	Liczba i odsetek pacjentów, którzy na stałe zakończyli terapię wszystkimi lekami przyjmowanymi w ramach leczenia wspomagającego.

Definicja punktów końcowych	ROMIPLOSTYM	ELTROMBOPAG
	<i>NCT 00102323 (II A)/NCT 00102336 (II A)</i>	<i>RAISE(II A)</i>
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	Średnia skumulowana liczba tygodni (SD), w trakcie których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$, z wykluczeniem odpowiedzi na leczenie która wystąpiła w ciągu 8 tygodni po zastosowaniu doraźnego leczenia ratunkowego.	Średnia skumulowana liczba tygodni (SD) w trakcie których liczba płytek krwi wynosiła od $50\ 000/\mu\text{L}$ do $400\ 000/\mu\text{L}$.
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy wymagali zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego. Leczenie ratujące definiowano poprzez konieczność zwiększenia dozwolonych w protokole dawek leków (leczenie wspomagające) oraz konieczność zastosowania jakiegokolwiek nowego leku w celu zwiększenia poziomu płytek krwi.	Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy wymagali zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego. Leczenie ratujące było definiowane jako konieczność zastosowania nowej terapii przeciw przewlekłej małopłytkowości, zwiększenie dawki dotychczasowego leczenia, transfuzji płytek krwi lub wykonanie splenektomii.
Jakość życia	Ocena na podstawie kwestionariusza <i>ITP-PAQ</i>	Ocena na podstawie kwestionariusza <i>SF-36v2, FACIT – Fatigue; FACT-Th6; MEI-SF</i>

Istotne znaczenie, wpływające na wyniki skuteczności ocenianych interwencji oraz na wiarygodność uzyskanych wyników, ma częstotliwość dokonywania pomiarów płytek krwi. Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w badaniu *RAISE* ocenę długotrwałej odpowiedzi na leczenie przeprowadzano, co 4 tygodnie, natomiast w badaniach *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* ocenę skuteczności stosowania romiplostymu dla ww. punktu końcowego wykonywano, co tydzień. Ponadto, 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 wystąpienia powyższych różnic w definicji punktów końcowych, częstości pomiaru odpowiedzi na leczenie oraz rodzaju analizy, podjęto decyzję o przeprowadzeniu analizy pośredniej ROM z ELT. Analizę pośrednią wykonano dla 4 punktów końcowych tj. długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego. W przypadku pozostałych punktów końcowych zidentyfikowane rozbieżności uznano za zbyt istotne, a tym samym uniemożliwiające przeprowadzenia analizy pośredniej.

Ponadto odmienne definicje punktu końcowego (krwawienia) z zakresu oceny bezpieczeństwa, pomiędzy badaniami *NCT 00102323* i *NCT 00102336* (ocena przy użyciu wewnętrznej skali oceny klinicznej badacza: *clinical investigator scale; CIS*), a badaniem *RAISE* (ocena na podstawie skal *WHO* i *NCI CTCAE*) uniemożliwiły przeprowadzenie analizy porównawczej romiplostymu z eltrombopagiem. Brak porównania pośredniego dla działań niepożądanych ogółem wynika ze sposobu raportowania AE w poszczególnych badaniach tj.: w próbach *NCT 00102323*, *NCT 00102336* analizowano odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek działanie niepożądane natomiast w badaniu *RAISE*, analizowano działania występujące u powyżej 5% pacjentów.

Z uwagi na powyższe różnice należy z ostrożności interpretować wyniki płynące z analizy pośredniej ROM vs ELT. Jednakże w obliczu braku badań typu *head-to-head* jedyną metodą pozwalającą na porównanie dwóch interwencji (leki sieroce) jest porównanie pośrednie, które stanowi najlepszy dostępny dowód naukowy (ang. *best evidence possible*).

7.2. Heterogeniczność kliniczna

W celu wykrycia potencjalnych różnic w charakterystykach pacjentów włączonych do badań (*NCT 00102323* / *NCT 00102336* i *RAISE*) w tabeli poniżej zestawione wyjściowe dane demograficzne i kliniczne pacjentów włączonych do ww. prób klinicznych.

Tabela 47

Analiza heterogeniczności klinicznej badań włączonych do pośredniej analizy porównującej efektywność romiplostymu i eltrombopagu – (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)

Kryteria		ROMIPILOSTYM		ELTROMBOPAG	
		NCT 00102323 (II A)/ NCT 00102336 (II A)		RAISE (II A)	
		ROM 1µg/kg m.c.	PL	ELT 50 mg	PL
Liczba pacjentów, N		■	■	■	■
Liczba kobiet, n (%)		■	■	■	■
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		■	■	■	■
Rasa, n (%)	biała	■	■	■	■
	czarna lub afroamerykańska	■	■	■	■
	latynoska lub latyno-amerykańska	■	■	■	■
	azjatycka	■	■	■	■
	inna	■	■	■	■
Splenektomia, n (%)		■	■	■	■
Liczba płytek krwi, zakres (10 ⁹ /L)		■	■	■	■
Waga pacjentów w kg, mediana (zakres)		■	■	■	■
Stężenie trombopoetyny, mediana (zakres) [pg/mL]		■	■	■	■
Leczenie wspomagające, n (%)		■	■	■	■
≥3 wcześniejsze terapie wspomagające, n (%)		■	■	■	■

^ Wyjściowa liczba płytek krwi jest średnią z trzech pomiarów wykonanych 8 i 2 dnia przed rozpoczęciem udziału w badaniu oraz pierwszego dnia, w którym pacjenci otrzymali początkową dawkę leku;

^^ Mediana liczby płytek krwi w pierwszym dniu badania.

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż charakterystyka omawianej grupy pacjentów wskazuje na różnice w populacjach wyjściowych w kontekście przyjmowanej terapii wspomagającej oraz odsetkach pacjentów stosujących wcześniej ≥ 3 terapie wspomagające.

W badaniu RAISE odsetek pacjentów stosujących terapię wspomagającą był dużo wyższy (ELT – 47%, PL – 50%) w porównaniu do prób klinicznych NCT 00102323 i NCT 00102336, oceniających romiplostym (ROM – 28% i PL – 38%). Należy jednak zauważyć, iż taka dysproporcja w stosowaniu leczenia wspomagającego w kontekście przeprowadzania analizy pośredniej może przyczynić się do przeszacowania odsetka odpowiedzi na leczenie na korzyść eltrombopagu.

W przypadku stosowania wcześniej ≥ 3 terapii wspomagających, większy odsetek odnotowano w badaniach oceniających romiplostym (ROM – 65%, PL – 60%) w porównaniu z próbami klinicznymi eltrombopagu (ELT – 56%, PL – 52%). Wskazuje to na dłuższy, w przypadku pacjentów z grupy romiplostymu, czas od rozpoznania choroby i prawdopodobnie niższą odpowiedź na leczenie wspomagające u tych pacjentów. Natomiast w badaniu RAISE pacjenci musieli uzyskać

odpowieź, na co najmniej jedno wcześniejsze leczenie, aby mogli zostać włączeni do próby klinicznej.

Należy podkreślić również, iż odnotowano różnice w wyjściowej licznie płytek w grupie placebo pomiędzy badaniami oceniającymi romiplostym, a próbą kliniczną dla eltrombopagu. W badaniach *NCT00102323* i *NCT00102336* średnia liczba płytek wynosiła 18 000/ μ L, natomiast w próbie klinicznej *RAISE* 16 000/ μ L.

Dodatkowo, odsetek pacjentów po splenektomii w badaniach *NCT 00102323* i *NCT 00102336* (ROM-51%, PL-50%) był wyższy w porównaniu do analogicznego odsetka z badania *RAISE* (ELT-37%, PL-34%).

Dodatkowo za istotne ograniczenie wyników płynących z badania *RAISE* należy uznać włączenie do badania znaczącej liczby pacjentów, niezgodnych z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym dla leku eltrombopag. Do badania włączono pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, jednocześnie nie określając czy u tych pacjentów zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, czego wymaga wskazanie rejestracyjne omawianego leku.

Kryteria włączenia pacjentów różniły się pod względem kryterium rozpoznania choroby, pomiaru wyjściowej wartości płytek krwi oraz odpowiedzi na poprzednie leczenie. Kryteria wykluczenia różniły się w kontekście chorób współistniejących, przebytych schorzeń/leczenia oraz udziału w innych próbach klinicznych.

Porównywane interwencje różnią się pod względem drogi podania i schematu dawkowania. Romiplostym jest stosowany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne, natomiast eltrombopag w postaci tabletek doustnych, raz na dobę.

Przeprowadzona analiza heterogeniczności klinicznej wskazuje na występowanie różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów w obrębie analizowanych kryteriów klinicznych i terapeutycznych pomiędzy porównywanymi badaniami.

Powyższe rozbieżności kliniczne oraz metodologiczne uznano za istotne w kontekście przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy romiplostymem, a eltrombopagiem przez wspólną grupę referencyjną – placebo. Mając świadomość, iż należy podejść z ostrożnością do otrzymanych wyników, została podjęta próba przeprowadzenia analizy pośredniej, w celu porównywania efektywności klinicznej ocenianej interwencji z aktywnym komparatorem.

7.3. Skuteczność kliniczna

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano skuteczność romiplostymu i eltrombopagu. Przeprowadzono odrębną analizę dla trzech subpopulacji: pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej. Analiza została przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe: długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego. Z uwagi na brak danych w analizach bezpośrednich, niemożliwe było uwzględnienie wszystkich punktów końcowych (np: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie) w ocenie pośredniej ROM vs ELT dla każdej z analizowanych subpopulacji.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu i eltrombopagu – dychotomiczne punktu końcowe (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)

Punkt końcowy	ROM vs PL OR (95% CI)	ELT vs PL OR (95% CI)	ROM vs ELT OR (95% CI)	Istotność statystyczna
Pacjenci po splenektomii				
Długotrwała odpowiedź na leczenie				■
Odpowiedź na leczenie ogółem				■
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego				■
Pacjenci bez splenektomii				
Długotrwała odpowiedź na leczenie				■
Odpowiedź na leczenie ogółem				■
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego				■
Populacja po i bez splenektomii				
Długotrwała odpowiedź na leczenie				■
Odpowiedź na leczenie ogółem				■
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego				■

Tabela 49.

Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu i eltrombopagu – ciągłe punktu końcowe (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)

Punkt końcowy	ROM vs PL MD (95% CI)	ELT vs PL MD (95% CI)	ROM vs ELT MD (95% CI)	Istotność statystyczna
Pacjenci po i bez splenektomii				
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie				■

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera wskazują na wyższą skuteczność romiplostymu w porównaniu do eltrombopagu, mierzoną na podstawie częstości wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w łącznej populacji pacjentów po i bez splenektomii. Dodatkowo, przeprowadzona analiza wykazała istotnie dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię eltrombopagiem. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaniami w żadnej z analizowanych subpopulacji.

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

7.4. Bezpieczeństwo

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano bezpieczeństwo romiplostymu i eltrombopagu. Analiza została przeprowadzona jedynie w populacji łącznej (po i bez splenektomii), ze względu na brak danych dla dwóch pozostałych subpopulacji. Ze względu na rozbieżności w definicjach (AE ogółem), zastosowanie różnych narzędzi oceny (krwawienia) analiza pośrednia bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o częstość wystąpienia zgonu, rezygnacji z badania ogółem lub z powodu AE oraz na podstawie wybranych działania niepożądane. W celu ujednoczenia dostępnych danych do analizy pośredniej włączone działania niepożądane, które wystąpiły u > 10% pacjentów przynajmniej w jednej z analizowanych grup.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli

Tabela 50.

Wyniki pośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu i eltrombopagu (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)

Punkt końcowy	ROM vs PL OR (95% CI)	ELT vs PL OR (95% CI)	ROM vs ELT OR (95% CI)	Istotność statystyczna
Populacja po i bez splenektomii				
Zgony				■
Rezygnacje z badania ogółem				■
Rezygnacje z badania z powodu AE				■
Ból głowy				■
Zmęczenie				■
Krwawienie z nosa				■
Bóle stawów				■
Stłuczenie				■
Biegunka				■
Zapalenie górnych dróg oddechowych				■
Zawroty głowy				■
Bezsenna noc				■
Bóle mięśni				■

Punkt końcowy	ROM vs PL OR (95% CI)	ELT vs PL OR (95% CI)	ROM vs ELT OR (95% CI)	Istotność statystyczna
Ból pleców				■
Kaszel				■
Nudności				■
Ból kończyn				■
Niepokój				■
Ból brzucha				■
Zapalenie nosogardzieli				■
Wybroczyna; siniak				■

*Obliczono metodą Peto

Pośrednia analiza porównująca bezpieczeństwo stosowania romiplostymu oraz eltrombopagu wykazała różnicę istotną statystycznie w przypadku częstości wystąpienia zawrotów głowy i bezsenności na korzyść eltrombopagu. Jednak przeprowadzona analiza statyczna dla częstości rezygnacji pacjentów z badania ogółem wskazała na istotną różnicę pomiędzy ocenianymi lekami na korzyść romiplostymu. Powyższy wynik pozwala wnioskować o braku zależności pomiędzy liczbą odnotowanych działań niepożądanych a częstością rezygnacji pacjentów z badań nad romiplostymem.

Brak znamienności statystycznej we wszystkich pozostałych AE, pozwala wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

8. WYNIKI INNYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań [1].

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
- *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach od 06-12-2011 r. do 08-12-2011 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present“).

W wyniku systematycznego przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano 4 badania wtórne (NICE: TA 221 [2, 3, 4], TA 205 [5, 6, 7]; Zeng 2011 [8], CAMUH 2010 [9]) spełniające formalne wymogi przeglądu systematycznego, w których oceniano efektywność kliniczną romiplostymu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej:

1. NICE (TA 221): *Romiplostym for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance TA 221, kwiecień 2011 [2]:*
 - *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 [3];*
 - *NICE: Single Technology Appraisal (STA): Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Romiplostim NICE submission, 16 October 2008 [4].*
2. NICE (TA 205): *Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance TA 205, październik 2010 [5]:*
 - *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 [6];*

-
- *NICE: Single Technology Appraisal (STA): Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). Eltrombopag NICE submission, 9 October 2009 [7].*
 - 3. *Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6; (7): CD008235 [8].*
 - 4. *Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Oriol de Solà-Morales Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez; Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Mangues; Vicente Ortún. Romiplostim (Nplate[®]) i eltrombopag (Revolade[®]) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. CT18/2010 [9].*

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wymienionych powyżej przeglądów systematycznych.

Odnalezione na stronie *The National Institute for Health and Clinical Excellence* 2 przeglądy NICE (TA 221, TA 205) są również dokumentami rekomendacyjnymi dla Wielkiej Brytanii (ogólne wnioski płynące z poniższych przeglądów zostały również przedstawione w APD [10]).

Należy w tym miejscu podkreślić, iż analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w metodyce niniejszego raportu.

A zatem, nie przedstawiono wniosków płynących z odnalezionego przeglądu *CAMUH 2010* z uwagi na język, w którym został opublikowany - język hiszpański (kryterium AOTM dot. języka publikacji).

Odnaleziony przegląd *Zeng 2011*, z uwagi na odmienny schemat PICO, a tym samym cel analizy obejmujący ocenę grupy leków, a nie samego romiplostymu uniemożliwia wyciągnięcie oddzielnych wniosków dla ocenianej interwencji (romiplostym).

Podsumowując, w poniższych podrozdziałach zostaną zaprezentowane szczegółowe wnioski płynące z 2 przeglądów systematycznych: NICE TA 221 oraz NICE 205 oraz metodyka przeglądu *Zeng 2011* (bez odniesienia się do wyników).

8.1. Zeng 2011

Celem opracowania wtórnego *Zeng 2011* [8] spełniającego formalne wymogi przeglądu systematycznego była ocena efektywności klinicznej agonistów receptora trombopoetyny (TPO) w leczeniu małopłytkowości immunologicznej.

Autorzy ww. przeglądu w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukiwali takie bazy informacji medycznych jak: *MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (do marca 2011 r.). Do przeglądu *Zeng 2011* włączano randomizowane badania kliniczne, porównujące agonistów receptora trombopoetyny (w monoterapii lub w skojarzeniu) z placebo, brakiem leczenia, innymi lekami, splenektomią lub innymi agonistami receptora TPO u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem przewlekłej ITP i liczbą płytek krwi poniżej 30 000/ μ l, niezależnie od wcześniejszego leczenia.

Kryteria włączenia do wspomnianego opracowania były szersze niż w przypadku prezentowanej analizy, ponieważ do analizy włączono grupę leków receptora TPO, jak również populację pacjentów pediatrycznych.

W przeglądzie systematycznym *Zeng 2011* oceniano takie punkty końcowe jak: długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, czas trwania odpowiedzi na leczenie, krwawienia, działania niepożądane. Oceniane punkty końcowe są zbieżne z punktami ocenianymi w raporcie Instytutu Arcana.

Wyniki i wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego *Zeng 2011* [22]:

- Do systematycznego przeglądu *Zeng 2011* włączono 6 randomizowanych, wieloośrodkowych prób klinicznych: 1) ROM vs PL: *Busse 2006 (NCT 00111475)*, *Kuter 2008a (NCT 00102323)*, *Kuter 2008b (NCT 00102336)*; 2) ROM vs SC: *Kuter 2010 (NCT 00415532)*; 3) ELT vs PL: *Busse 2009a (NCT 00102739)*, *Cheng 2011 (NCT 00370331)*. Dwa ww. badania nie zostały uwzględnione w analizie głównej raportu Instytutu Arcana: *Busse 2006 (NCT 00111475)* oraz *Busse 2009a (NCT 00102739)*. Obie próby kliniczne nie zostały włączone do przeglądu Instytutu Arcana z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji wynoszący jedynie 6 tyg.
- W związku z faktem, iż analiza przeprowadzona w przeglądzie *Zeng 2011* miała na celu ocenę efektywności klinicznej całej grupy receptorów TPO względem placebo oraz standardowego leczenia (wyniki łączne dla grupy ROM oraz ELT) nie można bezpośrednio odnieść do otrzymanych w przeglądzie wyników. Dane z pojedynczych badań uwzględnionych zarówno w przeglądzie *Zeng 2011*, jak również i w IA są ze sobą zbieżne.

8.2. NICE (TA 221, TA 205)

Celem odnalezionych przeglądów systematycznych NICE (TA 221 oraz TA 205) była ocena efektywności klinicznej oraz kosztowej odpowiednio romiplostymu (TA 221) oraz 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).

Nawiązując do problemu decyzyjnego w APD oraz zgodnie z wytycznymi AOTM, analiza HTA mogłaby zostać oparta o wyniki pochodzące z ww. opracowań, 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 przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie zarówno badań pierwotnych, jak i wtórnych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikację do badania *RAISE* (w przeglądzie TA 205 autorzy dysponowali jedynie abstraktem konferencyjnym).

W związku z powyższym, 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 IA postanowili również, podjąć próbę oceny zasadności przeprowadzenia ewentualnej analizy pośredniej.

Między innymi dla potrzeb modelu ekonomicznego istotnym było przeprowadzenie porównania pośredniego z aktywną interwencją. Dlatego też, 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.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe porównanie sposobu przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej przeglądu NICE [REDACTED].

Tabela 51.
Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej (IA, NICE: TA 221, TA 205)

Schemat PS	Dane		■	NICE TA 221	NICE TA 205	
Cel PS	Czy stosowanie romiplostymu (ROM) w leczeniu 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 pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z eltrombopagiem (ELT), terapią standardową (SC) oraz placebo (PL)?		+	dotyczy porównania ROM vs SC/PL	dotyczy porównania ELT vs SC/PL ELT vs ROM	
PICO	Populacja	dorośli pacjenci (powyżej 18 roku życia) z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których:	wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);	+	+	+
		nie wykonano splenektomii, z uwagi na przeciwwskazanie do jej przeprowadzenia;	+	+	+	
	Interwencja		ROM	ROM	ELT	
	Potencjalne komparatory rozpatrywane w ramach analizowanego problemu decyzyjnego		ELT, SC/PL	SC*/PL	ROM, SC^/PL	
	Punkty końcowe	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; działania niepożądane;	+	+**	+^^	
Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych	Predefiniowane kryteria włączenia badań	badania head-to-head z grupami równoległymi (ROM vs ELT; ROM vs SC; ROM vs PL);	+	ROM vs SC/PL	ELT vs ROM ELT vs SC/PL	
		badania typu RCT	+	+***	+^^^	
		liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 10 osób	+	≥ 5 pacjentów	+	
		okres obserwacji > 24 tyg.	+	NR	NR	
		język publikacji: polski, angielski, niemiecki oraz francuski (wytyczne AOTM)	+	NR	angielski	
	Predefiniowane	nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku	+	+	+	

Schemat PS	Dane		■	NICE TA 221	NICE TA 205
	kryteria wykluczenia	(romiplostym, eltrombopag) niezgodny z wskazaniem;			
		nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Nplate®;	+	+	+
		≤10 pacjentów w ramieniu terapeutycznym;	+	≤ 5 pacjentów	+
		okres obserwacji ≤ 24 tyg.;	+	NR	NR
		badania ukierunkowane na populację pacjentów o rasie wschodnio – azjatyckiej;	+	NR	NR
		brak adekwatnej grupy kontrolnej;	+	NR	NR
		nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;	+	+	NR
		badania wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	+	NR	NR
		publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.	+	NR	kryterium włączenia
	Zamieszczona strategia wyszukiwania		+	+	+
	Przeszukane bazy medyczne	<ul style="list-style-type: none"> elektroniczne bazy danych: Cochrane Library; CRD Medline przez PubMed; EMBASE; serwisy internetowe: NICE; NCCHTA; CADTH; INAHTA rejstry badań klinicznych: http://www.clinicaltrial.gov. 	+	MEDLINE, MEDLINE In Process, EMBASE, CINAHL, SCI, Biosis, Cochrane Library, HTA Database	MEDLINE, MEDLINE In Process, EMBASE, Cochrane Library Clinical Trials, EHA, ASH, CDSR, DARE, HTA
		Okres objęty wyszukiwaniem	6.12. - 0.8.12.2011#	do 20.10.2008#	do 16.06.2009 r.#
	Liczba włączonych badań do analizy głównej	ROMIPILOSTYM: NCT 00102323; NCT 00102336	+	+	Kuter 2008: NCT 00102323; NCT 00102336
		ELTROMBOPAG: RAISE	+	NR	RAISE, TRA100773A TRA100773B

Schemat PS	Dane	■	NICE TA 221	NICE TA 205
Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu	JADAD lub inne	+	CRD criteria	CRD criteria
Analiza heterogeniczności	metodologiczna	+	+	+
	kliniczna	+	+	+
Diagram wyszukiwania wyników	QUORUM	+	+	+
Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych		+	+	+
Wnioski końcowe/GRADE		+	+	+

#W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (*present*).

*Kortykosteroidy, terapia „*watch and rescue*” z uwzględnieniem dożylnych immunoglobulin (IVIg), „*watch and rescue*” z uwzględnieniem immunoglobulin anty-D, rytuksymab, leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna), danazol, dapson, leki cytotoksyczne (cyklofosfamid, alkaloidy *Vinca*)

**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

*** Przeglądy systematyczne, badania wtórne, nierandomizowane badania porównawcze, serie przypadków

^Dla pacjentów po splenektomii: kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylne (IVIg), rytuksymab, leki immunosupresyjne; dla pacjentów bez splenektomii: kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylne (IVIg), rytuksymab, leki immunosupresyjne, dożylne immunoglobuliny anty-D, splenektomia.

^^Wskaźnik odpowiedzi, długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego, redukcja objawów, zastosowanie doraźnego leczenia wspomagającego, jakość życia, zgony, działania niepożądane (ból głowy, nudności, zapalenie nosogardła, biegunka i wymioty, krwawienia), jakość życia

^^^Do przeglądu włączono również badania nierandomizowane z grupami kontrolnymi, badania typu *case-series*.



Analiza sposobu przeprowadzania oceny efektywności klinicznej przeglądów NICE, stanowią opracowania wysokiej wiarygodności o zbliżonej metodologii do opracowania IA.

Każde z opracowań wtórnych spełnia wszystkie formalne wymogi stawiane wobec przeglądów systematycznych określone następującymi kryteriami *Cooka*:

- sprecyzowane pytanie badawcze;
- przedstawiona pełna strategia wyszukiwania;
- predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla pierwotnych badań klinicznych;
- krytyczna analiza wiarygodności włączonych badań klinicznych (ocena mocnych i słabych stron zastosowanej metodyki);
- ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników włączonych do analizy badań klinicznych.

Przeгляд NICE TA 205 różnił się kierunkiem porównań ocenianych interwencji tj.: ELT vs PL, ELT vs ROM od dwóch pozostałych opracowań NICE 221 (ROM vs PL) i przeglądu IA (ROM vs PL, ROM vs ELT).

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki przedstawione w odnalezionych przeglądach systematycznych.

Tabela 52.
Wyniki efektywności klinicznej odnalezionych przeglądów systematycznych [REDACTED] NICE: TA 221, TA 205)

Punkt końcowy	[REDACTED]			NICE TA 221	NICE TA 205		
	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ROM vs ELT	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ELT vs ROM
Pacjenci po splenektomii							
Długotrwała odpowiedź na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odpowiedź na leczenie ogółem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Redukcja /zaprzeszanie leczenia wspomagającego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaprzeszanie leczenia wspomagającego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Krwawienia ≥ 2 stopnia wg CIS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ogółem (1-4 wg WHO)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Istotne klinicznie krwawienia (2-4 wg WHO)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci bez splenektomii							

Punkt końcowy	■			NICE TA 221	NICE TA 205		
	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ROM vs ELT	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ELT vs ROM
Długotrwała odpowiedź na leczenie	■	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź na leczenie ogółem	■	■	■	■	■	■	■
Redukcja /zaprzeszanie leczenia wspomagającego	■	■	■	■	■	■	■
Zaprzeszanie leczenia wspomagającego	■	■	■	■	■	■	■
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	■	■	■	■	■	■	■
Krwawienia ≥ 2 stopnia wg CIS	■	■	■	■	■	■	■
Ogółem (1-4 wg WHO)	■	■	■	■	■	■	■
Istotne klinicznie krwawienia (2-4 wg WHO)	■	■	■	■	■	■	■
Populacja po i bez splenektomii							
Długotrwała odpowiedź na leczenie	■	■	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	■			NICE TA 221	NICE TA 205		
	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ROM vs ELT	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ELT vs ROM
Odpowiedź na leczenie ogółem	■	■	■	■	■	■	■
Redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego	■	■	■	■	■	■	■
Zaprzestanie leczenia wspomagającego	■	■	■	■	■	■	■
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	■	■	■	■	■	■	■
Krwawienia ogółem wg CIS	■	■	■	■	■	■	■
Krwawienia istotne klinicznie wg CIS	■	■	■	■	■	■	■
Krwawienia ≥ 2 stopnia wg CIS	■	■	■	■	■	■	■
Poważne krwawienia wg CIS	■	■	■	■	■	■	■
Ogółem (1-4 wg WHO)	■	■	■	■	■	■	■

Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem, terapią standardową oraz placebo w leczeniu pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Punkt końcowy	■			NICE TA 221	NICE TA 205		
	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ROM vs ELT	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ROM vs PL	OR (95% CI) ELT vs PL	OR (95% CI) ELT vs ROM
Istotne klinicznie krwawienia (2-4 wg WHO)	■	■	■	■	■	■	■
Ogółem (wg NCI CTCAE)	■	■	■	■	■	■	■
≥3 stopień nasilenia (wg NCI CTCAE)	■	■	■	■	■	■	■
Poważne krwawienia (wg NCI CTCAE)	■	■	■	■	■	■	■
Zgony	■	■	■	■	■	■	■
Rezygnacje z badania ogółem	■	■	■	■	■	■	■
Rezygnacje z badania z powodu AE	■	■	■	■	■	■	■

*■ zidentyfikowali błąd w raportowaniu w górnym przedziale ufności dla analizowanego OR. Górne granice przedziału ufności parametru OR dla populacji po i bez splenektomii zostały zamienione miejscami.

Zaprezentowane wyniki dla głównych punktów końcowych w analizach bezpośrednich mogą wykazywać nieznaczne różnice wynikające z różnych metod statystycznych zastosowanych w obliczeniach. Jednak należy podkreślić, że wszystkie otrzymane wyniki są zbieżne w kontekście kierunku uzyskanych istotności statystycznych (na korzyść romiplostymu), a uzyskane wartości wyników są porównywalne.

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. Wyniki istotne statystycznie na korzyść romiplostymu uzyskano w szansie wystąpienia długotrwałej i ogólnej odpowiedzi na leczenie, częstości stosowania doraźnego leczenia ratunkowego oraz czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Ponadto, odnotowano poprawę jakości życia pacjentów przyjmujących romiplostym wg kwestionariusza ITP-PAQ w domenach tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet. Przeprowadzona ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D potwierdziła istotnie większą poprawę jakości życia w grupie ROM w porównaniu do PL (metoda regresji liniowej). 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.

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. Powyższe wnioski są zbieżne z obliczeniami statystycznymi przeprowadzonymi w raporcie IA. Komitet NICE stwierdził brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupą eltrombopagu a grupą placebo w ocenie poważnych krwawień (3-4 WHO).

W opracowaniu NICE (TA 205) uznano, że jakość włączonego badania *RAISE* jest akceptowalna. Podkreślono jednak istotne ograniczenie analizy wynikające z włączenie do badania znacznej liczby pacjentów, niezgodnych z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym. Mianowicie, do badania włączono pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, jednocześnie nie określając czy u tych pacjentów zabieg splenektomii jest przeciwwskazany (wymóg wskazania rejestracyjnego dla omawianego leku eltrombopag). Ponadto przedstawiono dodatkowe zarzuty w kwestii populacji pacjentów włączonych do w/w badania: jedynie niski odsetek pacjentów otrzymywał w okresie

wyjściowym dożylnie immunoglobuliny, co budzi kontrowersje w kontekście populacji rejestracyjnej określonej w ChPL dla preparatu Revolade®. Zatem, skuteczności leku Revolade® 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 wskazaną rejestracją.

We wszystkich porównywanych opracowaniach (IA, NICE: TA 221, TA 205) przedstawiono 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. Natomiast w przeglądzie TA 205 włączono długoterminowe badania oceniające eltrombopag dla 15-miesięcznego okresu obserwacji (55 tyg.). Z kolei w raporcie IA włączone badania dla romiplostymu dotyczą znacznie dłuższego okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie do 277 tyg.

W dokumencie NICE TA 205 została przedstawiona pośrednia analiza ELT vs ROM (bez korekty NICE) w przypadku dwóch punktów końcowych: długotrwała odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź na leczenie ogółem. Wyniki otrzymanej analizy zostały przedstawione w tabeli powyżej. Przedstawione dane wykazały różnice znamienne statystycznie na korzyść romiplostymu w przypadku populacji łącznej dla odpowiedzi na leczenie ogółem. Powyższa analiza pośrednia została przygotowana przez firmę GSK i nie uwzględniała późniejszej korekty NICE. Komitet NICE (TA 205) uznał wyniki płynące z pierwotnej analizy pośredniej za niewiarygodne (wyniki bez nałożonej korekty NICE). Jednakże po korekcie założeń/obliczeń uzyskano wyniki wiarygodne, przemawiające na korzyść romiplostymu oraz w pełni zgodne z metodologią NICE.

Analiza pośrednia przeprowadzona przez IA zidentyfikowała w/w heterogeniczności, jednak w obliczu dostępu do zaktualizowanych wyników badania RAISE (nowa definicja głównych punktów końcowych oraz prezentacja wyników na populację ITT) podjęto próbę przeprowadzenia analizy pośredniej. Wzięto także pod uwagę, zalecenia AOTM dotyczące porównania ocenianej interwencji z aktywną substancją oraz dalsze modelowanie ekonomiczne.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE TA 205 w zależności od kierunku porównania.

Tabela 53
Wyniki porównania pośredniego (NICE TA 205; IA)

Definicja punktów końcowych	NICE TA 205	NICE- po przeliczeniu*	
	ELT vs ROM	ROM vs ELT	ROM vs ELT
Populacja po splenektomii			
Długotrwała odpowiedź na leczenie			
Odpowiedź na leczenie ogółem			
Populacja bez splenektomii			
Długotrwała odpowiedź na leczenie			

Definicja punktów końcowych	NICE TA 205	NICE- po przeliczeniu*	■
	ELT vs ROM	ROM vs ELT	ROM vs ELT
Odpowiedź na leczenie ogółem			
Populacja po i bez splenektomii			
Długotrwała odpowiedź na leczenie			
Odpowiedź na leczenie ogółem			

*Przeliczenie wyników NICE z ELT vs ROM na ROM vs ELT miało na celu odwrócenie pierwotnych wyników NICE i ułatwienia zestawienia z wynikami IA.

Wyniki analizy pośredniej przeglądu NICE TA 205 w większości obliczeń są zbieżne z wynikami uzyskanymi w opracowaniu IA. Nieznaczne różnice w obrębie odpowiedzi na leczenie ogółem dla subpopulacji po i bez splenektomii wynikają z odmiennych definicji punktów końcowych oraz danych wyjściowych (*update RAISE study*).

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

W obliczu zidentyfikowanych przez NICE TA 205 i potwierdzonych przez IA heterogeniczności oraz mając na uwadze charakter porównania pośredniego należy uzyskane wyniki interpretować z ostrożnością.

Podsumowując, przegląd NICE TA 221 stanowił podstawę do uzyskania pozytywnej rekomendacji dla romiplostymu (Nplate®), natomiast przegląd NICE TA 205 do uzyskanie rekomendacji negatywnej dla eltrombopagu (Revolade®)

9. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest wykazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest romiplostym stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatyczną plamicą małopłytkową poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Nplate® w analizowanym wskazaniu.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 12 kwietnia 2012 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz aktualnego raportu dotyczącego bezpieczeństwa PSUR (okres od 01 lutego 2011 r. do 31 lipca 2011 r.).

9.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem romiplostymu.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [2], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [3] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [4].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego PSUR [5].

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji, (badania obserwacyjne) w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA) [6], a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [7].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest romiplostym podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano czułą strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

9.3. Wybór uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Nplate® [7], jak również informacji zawartych na stronach: *European Medicines Agency* [6] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [4] wyodrębniono działania niepożądane potencjalnie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Nplate®.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 54
Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z ChPL dla produktu Nplate®[7]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* ▪ Małopłytkowość** 		+	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niedokrwistość ▪ Niedokrwistość aplastyczna ▪ Niewydolność szpiku kostnego ▪ Leukocytoza ▪ Splenomegalia ▪ Nadpłytkowość ▪ Zwiększenie liczby płytek krwi ▪ Nieprawidłowa liczba płytek krwi 			+
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zawał mięśnia sercowego ▪ Zwiększona częstość akcji serca 			+

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zawroty głowy 			+
Zaburzenia oka	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krwotok spojówkowy ▪ Zaburzenia akomodacji ▪ Ślepota ▪ Zaburzenia dotyczące oka ▪ Świąd oka ▪ Nasilenie łzawienia ▪ Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego ▪ Zaburzenia widzenia 			+
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nudności ▪ Biegunki ▪ Ból brzucha ▪ Zaparcia ▪ Niestrawność 		+	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymioty ▪ Krwotok z odbytnicy ▪ Przykry zapach z ust ▪ Dysfagia ▪ Refluks żołądkowo-przełykowy ▪ Obecność świeżej krwi w kale ▪ Krwotok z jamy ustnej ▪ Uczucie dyskomfortu w żołądku ▪ Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ▪ Przebarwienia zębów 			+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uczucie zmęczenia ▪ Obrzęk obwodowy ▪ Objawy grypopodobne ▪ Ból ▪ Osłabienie ▪ Gorączka ▪ Dreszcze ▪ Reakcja w miejscu podania 		+	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krwotok w miejscu podania ▪ Ból w klatce piersiowej ▪ Drażliwość ▪ Złe samopoczucie ▪ Obrzęk twarzy ▪ Uczucie gorąca ▪ Uczucie podenerwowania 			+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakrzepica żyły wrotnej ▪ Zwiększenie aktywności aminotransferaz 			+
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grypa ▪ Zakażenie umiejscowione ▪ Zapalenie jamy nosowo-gardłowej 			+
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stłuczenie 		+	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwiększenie ciśnienia krwi ▪ Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi ▪ Zwiększenie temperatury ciała ▪ Zmniejszenie masy ciała ▪ Zwiększenie masy ciała 			+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nietolerancja alkoholu ▪ Brak łaknienia ▪ Osłabiony apetyt ▪ Odwodnienie ▪ Dna 			+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bóle stawów ▪ Bóle mięśni ▪ Skurcze mięśni ▪ Bóle kończyn ▪ Bóle pleców ▪ Bóle kości 		+	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sztywność mięśni ▪ Osłabienie mięśni ▪ Ból barku ▪ Drżenie mięśni 			+
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Szpiczak mnogi ▪ Zwłóknienie szpiku 			+
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ból głowy 	+		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zawroty głowy ▪ Migreny ▪ Parestezje 		+	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klonus ▪ Zaburzenia smaku ▪ Niedoczulica ▪ Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych ▪ Neuropatia obwodowa ▪ Zakrzepica zatoki poprzecznej 			+
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezsenna 		+	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depresja ▪ Nieprawidłowe marzenia senne 			+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecność białka w moczu 			+
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krwawienie z pochwy 			+
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zatorowość płucna 		+	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kaszel ▪ Wyciek wodnisty z nosa ▪ Suchość błony śluzowej gardła ▪ Dusznosc ▪ Przekrwienie błony śluzowej nosa ▪ Ból podczas oddychania 			+
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Świąd ▪ Wybroczyny ▪ Wysypka 		+	
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Łysienie ▪ Reakcja nadwrażliwości na światło ▪ Trądzik ▪ Kontaktowe zapalenie skóry ▪ Sucha skóra ▪ Egzema ▪ Rumień ▪ Wysypka złuszczająca ▪ Nieprawidłowy porost włosów ▪ Świerzbieżka ▪ Plamica ▪ Wysypka grudkowata ▪ Wysypka swędząca ▪ Guzki skórne ▪ Nieprawidłowy zapach skóry ▪ Pokrzywka 			+
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca) 		+	
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakrzepica żył głębokich ▪ Niedociśnienie ▪ Zatorowość naczyń obwodowych ▪ Niedokrwienie naczyń obwodowych ▪ Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych ▪ Zakrzepica 			+

*W badaniach klinicznych u 4 spośród 271 pacjentów przerwano podawanie romiplostymu z powodu złogów retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych pacjentów wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego

**W oparciu o analizę danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zareportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, n = 271

Na podstawie powyższej tabeli, można stwierdzić, iż u osób przyjmujących romiplostym bardzo często ($\geq 1/10$) obserwuje się bóle głowy. Wśród częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych wymienione zostały: zaburzenia dotyczące szpiku kostnego (podejrzanie zwiększania się ilości włókien retikuliny w szpiku kostnym), małopłytkowość po odstawieniu leczenia, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność. Z zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wymienione zostały: uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania. Pacjenci zgłaszają także: bóle mięśni, stawów, kończyn, pleców, zawroty głowy i migreny, parestezje, bezsenność, zatorowość płucna, świąd, wybroczyny i wysypka, stłuczenia, nagłe uderzenia gorąca. Podobnie jak

w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Zaprezentowany profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Dodatkowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nplate® [7] zamieszczono informacje dotyczącą obserwowanych działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których częstość występowania określono, jako nieznaną. Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą zaburzenia naczyniowe tj.: erytromelalgia.

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA z dnia 2 kwietnia 2012 r. [8] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi. Zgodnie z ChPL preparatu Nplate® [7] nie przeprowadzono badań dotyczących takowych interakcji. Potencjalne interakcje romiplostymu z innymi podawanymi produktami leczniczymi pozostają nieznanne z powodu wiązania z białkami. Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w badaniach klinicznych w skojarzeniu z romiplostymem obejmowały: kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny (IVIg) oraz immunoglobuliny 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.

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych dla takich populacji pacjentów jak: osoby ≥ 65 lat, dzieci < 18 r.ż. oraz pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Zgodnie z ChPL preparatu Nplate® [7] nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu Nplate® u pacjentów w wieku < 65 oraz ≥ 65 lat. Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu pacjentów z tej grupy wiekowej. Nplate® nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma żadnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji. Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonej agonistami TPO. Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych. W tych populacjach pacjentów nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate® u tych pacjentów.

Dodatkowo, na stronach URPL odnaleziono bezpośredni komunikat z dnia 12-08-2011 r. skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej w pacjentów otrzymujących romiplostym (Nplate®) [9]. Na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego z udziałem pacjentów z małopłytkowością, której towarzyszą zespoły mielodysplastyczne stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu do grupy placebo. W komunikacie wyraźnie podkreślono, iż pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Nplate® wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną); nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Dodatkowo, podkreślono, iż rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku powinno zostać potwierdzone poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością. Obecność zespołów mielodysplastycznych musi zostać wykluczona. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych należy wykonać biopsje i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia. Powyższa informacja została uzgodniona z Europejską Agencją Leków (EMA) [9].

Należy podkreślić fakt, iż informacje przedstawione na stronach FDA, EMA czy URPL są również zawarte w aktualnym PSUR, stanowiącym najpełniejsze, najbardziej aktualne oraz zbiorcze zestawienie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania romiplostymu (Nplate®).

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z badań przeprowadzonych na jak największej populacji pacjentów oraz w jak najdłuższym horyzoncie czasowym (badania *extension* oraz badania postmarketingowe), jak również badań I-II fazy przeprowadzonych wprawdzie na małej populacji pacjentów, ale niosących istotne wnioski z zakresu oceny występujących działań niepożądanych (badania ściśle nastawione na ocenę bezpieczeństwa, testujące dawkę bezpieczną oraz skuteczną).

Badania te m.in. ze względu na brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, zbyt małą liczbę uwzględnionych pacjentów czy zmianę leczenia w grupie placebo/terapia standardowa na aktywną interwencję nie zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego raportu.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa uwzględniła trzy analizy wykorzystujące następujące dane:

1. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT dla fazy *extension*:

- Gernsheimer 2010 [10] - próba kliniczna typu *open label* (bez grupy kontrolnej) będąca kontynuacją dwóch badań RCT (*NCT00102323* i *NCT00102336*) włączonych do analizy głównej niniejszego raportu;
- *NCT00116688* [11, 12, 13, 14, 15] - próba kliniczna typu *open label* (bez grupy kontrolnej) będąca kontynuacją dwóch badań RCT (*NCT00102323* i *NCT00102336*)

włączonych do analizy głównej niniejszego raportu oraz 2 eksperymentów RCT (*Newland 2006* i *Bussef 2006*) wyłączonych z analizy głównej niniejszego raportu z powodu małej populacji.

2. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania I-II fazy:

- *Bussef 2006* [16] - prospektywne badanie kliniczne I-II fazy przeprowadzone na populacji 24 pacjentów z immunologiczną płamicą małopłytkową;
- *Newland 2006* [17] - wielośrodkowe badanie I-II fazy przeprowadzone w schemacie *open-label* przeprowadzone na populacji 16 pacjentów z immunologiczną płamicą małopłytkową. Badanie testujące dawkę ocenianej interwencji oraz odpowiedzi na pytanie jaka dawka leku będzie bezpieczna dla analizowanej grupy chorych.

3. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badanie postmarketingowe:

- *Khellaf 2011* [19] - retrospektywne badanie obserwacyjne dla 2-letniego okresu obserwacji oceniające efektywnością kliniczną romiplostymu w leczeniu ITP w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Dla pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianego leku zaprezentowano również wnioski płynące z aktualnego raportu dotyczącego bezpieczeństwa PSUR [5] obejmującego dane za okres od 01-02-2011 r. do 31-07-2011 r.

9.4. PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [5]

W udostępnionym przez firmę *Amgen* rejestrze działań niepożądanych (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) umieszczone zostały dane obejmujące okres od 01 lutego 2011 r. do 31 [REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowano, że w okresie od lutego 2011 r. do lipca 2011 r. omawiany lek stosowało [REDACTED] poprzez udział w próbach klinicznych sponsorowanych przez firmę *Amgen*, natomiast od rozpoczęcia programu z użyciem romiplostymu - [REDACTED] pacjentów

[REDACTED]

Na podstawie łącznych danych sprzedażowych oszacowano całkowitą liczbę pacjento-lat wystawionych na działanie ocenianego leku w całym okresie stosowania preparatu Nplate® tj.: od

W poniższej tabeli zebrano oszacowane na podstawie danych dotyczących sprzedaży i dystrybucji omawianego leku liczby pacjento-lat wystawionych na działanie romiplostymu.

Tabela 55.
Oszacowana liczba pacjento-lat eksponowanych na romiplostym poprzez dystrybucję handlową leku

Podsumowując, łączna ekspozycja na romiplostym, oszacowana na podstawie prób klinicznych sponsorowanych przez firmę *Amgen* oraz danych sprzedażowych leku na całym świecie, wynosiła

[Redacted text block]

Na podstawie ostatniego Okresowego Raportu Bezpieczeństwa (PSUR 6) można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych działań niepożądanych jest akceptowalna. W oparciu o przedstawiony raport można stwierdzić, że w analizowanym okresie sprawozdawczym nie zidentyfikowano szczególnych dodatkowych zagrożeń, a pozytywny stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny.

9.5. Profil bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT (*fazy extension*)

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w długim horyzoncie czasowym (*Grensheimer 2010* i *NCT00116688*) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Ww. próby kliniczne są badaniami typu *open label*, bez grupy kontrolnej. Dostępne dane na temat terapii romiplostymem prezentowane są w bardzo długim horyzoncie czasowym tj. 144 tyg. (*Grensheimer 2010*) i 277 tygodni (*NCT00116688*).

Szczegółowe dane dotyczące omawianych prób klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Zestawienie badań oceniających efektywność kliniczną ROM w fazie *extension* (*Grensheimer 2010*, *NCT00116688*)

Badanie	Publikacje	N	RCT	Zaślepienie	Okres obserwacji
<i>Grensheimer 2010</i>	<i>Grensheimer 2010</i> [8]	■	■	■	■
<i>NCT00116688</i> *	<i>Kuter 2010a</i> [11] <i>Kuter 2010b</i> [12, 13*] <i>Bussel 2009a</i> [14] <i>Bussel 2009b</i> [15]	■	■	■	■

*Wyniki opublikowane na stronie <http://clinicaltrials.gov/>

Do badania *Grensheimer 2010* włączono pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu *NCT00102323* i *NCT00102336*. W związku z faktem, iż powyższe badanie jest kontynuacją dwóch

randomizowanych badań (*NCT00102323* i *NCT001023360*) włączonych do analizy głównej, ocena wiarygodności w skali Jadad została przedstawiona zarówno w rozdziale 5.2, jak również załączniku 15.5.1

Próba kliniczna *NCT00116688* stanowi przedłużenie leczenia romiplostymem pacjentów włączonych do badań *Newland 2006*, *Busse 2006*, *NCT00102323* i *NCT00102336*.

9.5.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 57.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do fazy *extension*
(Gernsheimer 2010, NCT00116688)

Kryteria	ROMIPLOSTYM	
	Gernsheimer 2010	NCT00116688
KRYTERIA WŁĄCZENIA DO FAZY <i>EXTENSION</i>		
Udział w próbie klinicznej	Zakończony udział w badaniu III fazy nad romiplostymem (36 tydzień) lub liczba płytek krwi równa 50 000/ μ L	Zakończony udział w badaniu klinicznym nad romiplostymem
Wiek	-	≥ 1 rok życia*
KRYTERIA WYKLUCZENIA Z FAZY <i>EXTENSION</i>		
Choroby współistniejące	Zaburzenia komórek macierzystych szpiku; nowo zdiagnozowane choroby nowotworowe	Zaburzenia komórek macierzystych szpiku; nowo zdiagnozowane choroby nowotworowe
Leczenie towarzyszące	Przyjmowanie leków alkilujących w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do fazy <i>extension</i>	Przyjmowanie leków alkilujących w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do fazy <i>extension</i> lub prawdopodobieństwo ich przyjmowania po włączeniu do fazy <i>extension</i>
Udział w innych badaniach	-	Udział w innym badaniu lub < 4 tyg. od momentu zakończenia udziału w badaniu nad lekiem innym niż ROM; przyjmowanie badanych leków innych niż ROM
Antykoncepcja	-	Brak metod antykoncepcji
Inne	-	Występowanie jakichkolwiek zaburzeń uniemożliwiających pacjentowi wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu

*Analiza została przeprowadzona tylko dla populacji dorosłych osób

9.5.2. Charakterystyka interwencji

W badaniu Gernsheimer 2010 romiplostym podawany był podskórnie raz w tygodniu. Wszyscy pacjenci, którzy w poprzednich badaniach nad romiplostymem zaklasyfikowani zostali do grupy eksperymentalnej (ROM) otrzymywali romiplostym w takiej samej dawce jaką otrzymywali w momencie zakończenia udziału w poprzednim badaniu. Natomiast pacjenci, którzy w poprzednich badaniach zaklasyfikowani zostali do grupy kontrolnej (PL) rozpoczynali leczenie romiplostymem od dawki 1 μ g/kg. Ze względu na bezpieczeństwo dozwolona była terapia ratująca życia (ITP) w dowolnym momencie trwania badania.

W badaniu NCT00116688 początkowa dawka ROM był równa 1 μ g/kg masy ciała, natomiast maksymalna nie przekraczała poziomu 10 μ g/kg masy ciała.

Romiplostym podawany był podskórnie raz w tygodniu. Wszyscy pacjenci, którzy w poprzednich badaniach nad romiplostymem zaklasyfikowani zostali do grupy eksperymentalnej (ROM) otrzymywali romiplostym w takiej samej dawce jaką otrzymywali w momencie zakończenia udziału w poprzednim badaniu. Natomiast pacjenci, którzy w poprzednich badaniach zaklasyfikowani zostali do grupy kontrolnej (PL) rozpoczynali otrzymywanie ROM od dawki 1 μ g/kg.

Początkowo maksymalna dozwolona dawka ROM wynosiła 30 μ g/kg, jednak w związku z poprawkami wprowadzonymi do protokołu badania maksymalna dawka ROM została zmniejszona do 10 μ g/kg na tydzień.

W celu zwiększenia liczby płytek krwi dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego (kortykosteroidy, danazol, azatiopryna), w stałej dawce i według ustalonego schematu. W przypadku pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła $> 50 \times 10^9/L$ leczenie wspomagające mogło zostać wycofane lub zredukowane. W przypadku, gdy liczba płytek krwi spadła do wartości $< 10 \times 10^9/L$ dozwolone było stosowanie leczenia doraźnego, które zdefiniowano jako podanie jakiegokolwiek leku podnoszącego poziom płytek krwi. Dozwołonymi lekami stosowanymi w przypadku leczenia doraźnego były: IVIG, immunoglobuliny anty-D, steroidy, antyfibrynolityki a także transfuzja płytek krwi. Zwiększenie dawek leków stosowanych w terapii współtowarzyszącej było także definiowane jako leczenie doraźne.

9.5.3. Bezpieczeństwo kliniczne

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona łącznie dla pacjentów ze splenektomią i bez splenektomii z uwagi na brak różnic w profilu bezpieczeństwa w ostrej fazie leczenia.

W badaniu *Grensheimer 2010* epizody krwawień oceniano jako klinicznie istotne w sytuacji ich nasilenia w stopniu ≥ 3 wg wewnętrznej skali oceny klinicznej badacza (*clinical investigator scale; CIS*). Ww. klasyfikacja obejmowała pięć stopni nasilenia AE: 1 – łagodny, 2 – umiarkowany, 3 - poważny, 4- zagrażający życiu, 5 – śmiertelny.

Badanie *NCT00116688* rozpoczęto w czerwcu 2004 roku, natomiast planowany czas zakończenia eksperymentu oszacowano na grudzień 2009. Publikacja *Busse 2009b* uwzględnia wyniki (data odcięcia: 13 lipca 2007) dla 143 pacjentów (1 pacjent nie przyjął ROM, a zatem nie został uwzględniony w analizie) oraz okresu obserwacji wynoszącego 156 tygodni (średnia 69 tygodni).

W analizowanej publikacji *Busse 2009b* odnotowano 3 przypadki zgonów spowodowane: niewydolnością nerek, sepsą w wyniku zakażenia organizmu *Streptococcus pneumoniae* po wykonanej splenektomii oraz z powodu niewydolności wątroby i nerek. Żaden z powyższych przypadków nie został uznany przez autorów badania, jako związany z leczeniem.

Wśród pacjentów leczonych romiplostymem odnotowano 7 przypadków rezygnacji pacjentów z powodu działań niepożądanych. Trzech pacjentów wymagało zastosowanie terapii alternatywnej. Szczegółowe dane dotyczące rezygnacji z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Rezygnacje pacjentów z badania NCT00116688 podczas 156-tyg. okresu obserwacji (Busse 2009b)

Powód rezygnacji	ROM [N = 142 pts]
Ogółem, n (%*)	████████
Działania niepożądane, n (%*)	██████
Wycofanie zgody, n (%*)	██████
Konieczność przyjmowania terapii alternatywnej, n (%*)	██████
Zgony, n (%*)	██████
Inny, n (%*)	██████
Nie stosowanie się do zaleceń lekarza (<i>noncompliance</i>), n (%*)	██████

Powód rezygnacji	ROM [N = 142 pts]
Naruszenie protokołu badania, n (%*)	██████
Decyzja sponsora, n (%*)	██████

Z danych powyżej wynika, iż najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia ROM dla okresu obserwacji wynoszącego 156 tyg. było wycofanie zgody pacjenta.

Dodatkowo, na stronie *clinicaltrials.gov* przedstawiono dane dotyczące odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu *NCT00116688* dla okresu obserwacji wynoszącego 277 tyg.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Rezygnacje pacjentów z badania *NCT00116688* podczas 277-tyg. okresu obserwacji [13]

Powód rezygnacji	ROM [N = 291 pts]*
Ogółem, n (%*)	██████
Działania niepożądane, n (%*)	██████
Decyzja pacjenta, n (%*)	██████
Konieczność przyjmowania terapii alternatywnej, n (%*)	██████
Zgony, n (%*)	██████
Inny, n (%*)	██████
Nie stosowanie się do zaleceń lekarza (<i>noncompliance</i>), n (%*)	██████
Naruszenie protokołu badania, n (%*)	██████
Decyzja lekarza, n (%*)	██████
Utrata z okresu <i>follow-up</i> , n (%*)	██████
Ciąża, n (%*)	██████

*Analiza została przeprowadzona tylko dla populacji dorosłych osób

Na podstawie powyższych danych wynika, iż najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia ROM dla okresu obserwacji wynoszącego 277 tyg. była decyzja pacjenta (8,9%) oraz zgon (5,2%).

Autorzy publikacji *Bussel 2009b* przedstawiają, iż poważne działania niepożądane odnotowano w przypadku 31% pacjentów (44/142). Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym, występującym u co najmniej 3 pacjentów była trombocytopenia (10 pacjentów), wzrost ilości retikuliny w szpiku (5 pacjentów) oraz zastoinowa niewydolność krążenia (3 pacjentów).

U 13 pacjentów (9,2%) odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. 2 pacjentów u których wystąpił wzrost ilości retikuliny w szpiku, u 1 pacjenta u którego wystąpił krwotok z pochwy, 1 u którego wystąpiła zakrzepica żył głębokich oraz 1 pacjenta z gammopatią monoklonalną wykluczono z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych. U 6 pacjentów odnotowano wystąpienie niezagrażających życiu działań niepożądanych związanych z leczeniem niewymagających leczenia szpitalnego. U 7 pacjentów (4,9%) odnotowano wystąpienie zakrzepów.

W przypadku 95% pacjentów (135/142) odnotowano wystąpienie, co najmniej jednego przypadku działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi wśród pacjentów analizowanych w publikacji *Busse 2009b* były: bóle głowy, zapalenie nosogardła, siniaki, zmęczenie. Wymienione powyżej najczęściej działania niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter. Autorzy badania stwierdzili, że w miarę podawania pacjentom romiplostymu spadł odsetek oraz liczba pacjentów, u których występowały przypadki krwawienia z 42% (60/142) w pierwszych 24 tygodni leczenia do 20% (13/65) pomiędzy tygodniem 48 a 96.

W tabeli poniżej przedstawiono profil obserwowanych działań niepożądanych odnotowanych w próbie klinicznej *NCT00116688* w zależności od analizowanego okresu obserwacji.

Tabela 60.
Liczba oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (ogółem, poważne, krwawienia, epizody zakrzepowo-zatorowe) w zależności od analizowanego okresu obserwacji (NCT00116688)

Badanie	Okres obserwacji	Działania niepożądane (AE), n (%)						
		Ogółem	Poważne	Związane z leczeniem	Krwawienia	Krwawienia \geq 2 stopnia	Krwawienia \geq 3 stopnia	Epizody zakrzepowo-zatorowe
NCT00116688	< 24 tyg. [N = 291 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	24 - 48 tyg. [N = 271 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	48 - 72 tyg. [N = 151 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	72 - 96 tyg. [N = 124 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	96 - 120 tyg. [N = 112 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	120 - 144 tyg. [N = 101 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	120 - 144 tyg. [N = 101 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	█	█
	144 - 168 tyg. [N = 81 pts.]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	168 - 192 tyg. [N = 47 pts.]	██████	██████	█	██████	██████	█	█
	192 - 216 tyg. [N = 24 pts.]	██████	██████	█	██████	██████	██████	█
	> 240 tyg. [N = 6 pts.]	██████	█	█	█	█	█	█

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem bez względu na analizowany okres obserwacji oscylowały

w granicach 70%. Należy jednak podkreślić, iż odsetki poważnych działań niepożądanych były stosunkowo niski i maksymalnie wyniósł 17% (okres obserwacji: 96 tyg. – 112 tyg.).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane dotyczące obserwowanych działań niepożądanych dla maksymalnych okresów obserwacji analizowanych w eksperymentach: *Grensheimer 2010* i *NCT00116688*.

Tabela 61.
Ocena bezpieczeństwa klinicznego stosowania preparatu romiplostym w fazie *extension*
(*Grensheimer 2010*, *NCT00116688*)

AE	Ocena bezpieczeństwa ROM
<i>Grensheimer 2010</i> (okres obserwacji: 144 tyg.)	
Rezygnacje z badania	W czasie pierwszy 24 tyg. fazy <i>extension</i> z badania zrezygnowało 8 pacjentów. Powody rezygnacji były następujące: wycofanie zgody (5 pts), decyzje administracyjne (1 pt), działania niepożądane (1 pt), zgony (1 pt).
Krwawienia	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia (niezależnie od stopnia nasilenia) w okresie od 1-24 tyg. wyniósł 48% (48/101), a następnie zmniejszył się do poziomu 30% (28/93) w okresie od 24-48 tygodnia. Incydenty krwawień o stopniu nasilenia 2 i wyższym miały tendencję spadkową w analizowanym okresie leczenia tj.: z 23% (23/101) – w tyg. 1-24 do 12% (11/93) w tyg. 24-48 i utrzymywały się na poziomie ≤6%. Ogólna liczba incydentów krwawień także uległa zmniejszeniu z 5,4 /100 pacjentotygodni (w tyg. 1-24) na 2,3/100 (w tyg. 24-48); liczba incydentów o nasileniu ≥ 2 zmniejszyła się z 2,0/100 (w tyg. 1-24) do 0,5/100 (w tyg. 24-48). Do najczęstszych epizodów krwawień należały: krwawienia z nosa, wybroczyny, krwawienia z dziąseł oraz krwiaki. Pomiędzy pacjentami leczonymi w fazie III badania ROM i PL nie zaobserwowano różnic w całkowitej liczbie krwawień w fazie <i>extension</i> .
Zakrzepica	W fazie <i>extension</i> zidentyfikowano 8 epizodów zakrzepicy u 4/101 pacjentów (4%). Częstość incydentów zakrzepicy w długim okresie obserwacji wyniosła 0,08/100 pacjento – tygodni i była zbliżona do analogicznej wartości w fazie III badań. Do epizodów zakrzepicy o poważnym nasileniu zakwalifikowano oprócz niedrożności tętnicy wieńcowej (1 pacjent) o łagodnym nasileniu, AE takie jak: zakrzepica żył powierzchownych (1), dwukrotny zawał mięśnia sercowego i zator tętnicy płucnej (1), septyczna zakrzepica żyły szyjnej i zakrzepowe zapalenie żył w miejscu zakażenia związanego z cewnikiem (1). Należy zwrócić uwagę, iż u każdego z pacjentów zarówno w fazie III jak i <i>extension</i> , u którego stwierdzono epizody zakrzepicy, wcześniej zdiagnozowano czynniki ryzyka choroby układu krążenia lub zakrzepicy.
<i>NCT00116688</i> (okres obserwacji: 277 tyg.)	
Poważne działania niepożądane	W analizowanym okresie obserwacji liczba pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wyniosła 117/291 (40%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia < 24 tyg. wyniósł 98/291 (34) podczas gdy między 24 – 48 tyg. zmniejszył się do 47/272 (27%). W toku trwania badania częstość występowania krwawień (w stopniu nasilenia umiarkowanym lub poważnym - <i>Grade 2</i> , klinicznie istotnym - <i>GRADE 3</i>) oraz epizodów zakrzepicy nie zwiększyła się.
Pozostałe działania niepożądane*	Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane inne niż poważne była równa 270/291 (93%). Do najczęściej występujących AE należały: ból głowy 109/291 (38%), zapalenie nosogardzieli 100/291 (34%), gorączka 93/291 (32%).
Zwiększenie ilości włókien retikuliny w szpiku kostnym	U 11/292 pacjentów (4%) stwierdzono zwiększenie ilości włókien retikuliny w szpiku kostnym.
Zgony**	W analizowanym okresie zarejestrowano 16/291 przypadków zgonu (6%). Dwa przypadki zostały uznane za badaczy za mogące mieć związek z ocenianą interwencją (niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego).

*AE które zarejestrowano u > 5% pacjentów

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa dla romiplostymu w oparciu o badania *extension Grensheimer 2010* i *NCT00116688* nie potwierdziła wystąpienia działań niepożądanych

innych niż zidentyfikowanych w krótkim okresie leczenia. Ponadto nie zaobserwowano nasilenia działań niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.

A zatem preparat Nplate® charakteryzuje się nie tylko udowodnioną skutecznością, ale również dobrym profilem bezpieczeństwa nawet w długim horyzoncie czasowym.

9.6. Profil bezpieczeństwa w oparciu o badanie I-II fazy

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania romiplostymu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących również z badań I-II fazy (*Busseł 2006* [16], *Newland 2006* [17]) przeprowadzonych wprawdzie na małej populacji pacjentów, ale niosących istotne wnioski z zakresu oceny występujących działań niepożądanych (badania ściśle nastawione na ocenę bezpieczeństwa, testujące dawkę bezpieczną oraz skuteczną).

9.6.1. Busseł 2006 [16]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne I-II fazy (*Busseł 2006*). Powyższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu z powodu krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 6 tyg.

W pierwszej fazie badania uczestniczyło 24 pacjentów. Wszyscy otrzymali co najmniej jedną dawkę romiplostymu wynoszącą od 0,2 do 10 µg/kg. Po podaniu pierwszej dawki leku monitorowano liczbę płytek krwi podczas 14-dniowego okresu obserwacji. Jeśli liczba płytek krwi w dniu 15 była niższa niż $50 \times 10^9/L$, podawano drugą dawkę leku w dniu 22. W przypadku, gdy po podaniu pierwszej dawki leku liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50 \times 10^9/L$ utrzymywał się do dnia 22 nie podawano drugiej dawki leku.

W II fazie prospektywnego, wieloośrodkowego badania klinicznego z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*Busseł 2006*) analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo romiplostymu w leczeniu pacjentów z immunologiczną plamicą małopłytkową (ITP) i otrzymało 3 punkty w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia). Ocena wiarygodności fazy II badania *Busseł 2006* została przedstawiona w załączniku 15.5.1.

Badanie trwało od 6 października 2003 r. do 17 czerwca 2004 r. 21 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej ROM (17 pacjentów) lub do grupy otrzymującej placebo (4 pacjentów).

9.6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Predefiniowane kryteria włączenia pacjentów do badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Busseł 2006*)

Kryteria	<i>Bussel 2006 (II A)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek od 18 do 65 roku życia; ▪ rozpoznana ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) trwająca przez okres co najmniej 3 miesięcy; ▪ wcześniejsza terapia lub terapie ITP (≥ 1); ▪ średnia liczba płytek (liczona z dwóch pomiarów) mniejsza niż $30 \times 10^9/L$ dla pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni kortykosteroidami lub mniejsza niż $50 \times 10^9/L$ u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej kortykosteroidy;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia w funkcjonowaniu szpiku kostnego; ▪ pacjenci z ryzykiem wystąpienia zakrzepów naczyniowych; ▪ choroby sercowo-naczyniowe; ▪ choroba nowotworowa

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63.
Charakterystyka populacji wyjściowej biorącej udział w badaniu II fazy (*Bussel 2006*)

Parametr	<i>Bussel 2006 (II A)</i>		
	ROM (1 $\mu g/kg$)	ROM (3 $\mu g/kg$)	PL
Liczba pacjentów, N	■	■	■
Liczba kobiet, n (%)	■	■	■
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	■	■	■
Rasa, n (%)	Biała	■	■
	Czarna lub afroamerykańska	■	■
	Inna	■	■
Masa ciała pacjentów w kg, mediana (zakres)	■	■	■
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)	■	■	■
Średnia liczba płytek krwi, zakres ($10^9/L$)	■	■	■
Stężenie trombopoetyny, mediana (zakres) [pg/mL]	■	■	■
Leczenie wspomagające kortykosteroidami, n (%)	■	■	■
Pacjenci, u których wykonano zabieg splenektomii, n (%)	■	■	■

Większy odsetek pacjentów zarówno w grupie eksperymentalnej (ROM) jak i kontrolnej (PL) stanowiły kobiety rasy białej. Średnia wyjściowa liczba płytek krwi wynosiła $16 \times 10^9/L$ a mediana czasu trwania choroby od momentu zdiagnozowania wynosiła 5,2 roku. Siedmiu pacjentów (33%) otrzymywało leczenie wspomagające w postaci określonych dawek kortykosteroidów, natomiast 14 pacjentom (67%) wykonano zabieg splenektomii.

9.6.1.2. Charakterystyka interwencji

Pacjenci w grupie ROM otrzymywali lek w dawce 2, 3, 6 µg/kg raz w tygodniu przez okres 6 tygodni.

Późniejsze zmiany wprowadzone do protokołu badania wyeliminowały kohortę otrzymującą ROM w dawce 6 µg, ponieważ do grupy tej został losowo przydzielony tylko jeden pacjent, którego liczba płytek krwi po pierwszej dawce ROM osiągnęła wartość $520 \times 10^9/L$. Wartość ta znacznie przekracza dopuszczalną normę w wyniku, czego pacjent został wykluczony z badania.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu II fazy.

9.6.1.3. Poważne działania niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.
Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym OR; ROM vs PL (Busseł 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Busseł 2006 (II A)	ROM	■	■	■
	PL	■	■	

Obliczony na podstawie pojedynczego badania iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosi 0,0625 (95% CI: 0,001; 2,07). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

U trzech pacjentów (2 otrzymujących PL, 1 otrzymujący ROM) wystąpiły poważne działania niepożądane w postaci: astmy, krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz zatoru żyły podkolanowej. 19 dni po zakończeniu badania u jednego pacjenta z grupy otrzymującej ROM stwierdzono krwawienia z pochwy w wyniku ostrej, lecz przemijającej trombocytopenii.

9.6.1.4. Działanie niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych ROM

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące odnotowanych działań niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję.

Tabela 65.
Liczba oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane z częstością $\geq 10\%$ w grupie eksperymentalnej wraz z obliczonym OR; ROM vs PL (Busseł 2006)

Działanie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Siniaki	ROM	■	■	■
	PL	■	■	
Bóle głowy	ROM	■	■	■

Działanie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
	PL	█	█	
Wybroczyny krwawe	ROM	█	█	█
	PL	█	█	
Krwawienia z nosa	ROM	█	█	█
	PL	█	█	
Pęcherze w śluzówce ust	ROM	█	█	█
	PL	█	█	
Krwawienia z dziąseł	ROM	█	█	█
	PL	█	█	
Zawroty głowy	ROM	█	█	█
	PL	█	█	
Otarcia skóry	ROM	█	█	█
	PL	█	█	
Nudności	ROM	█	█	█
	PL	█	█	
Postępująca trombocytopenia	ROM	█	█	█
	PL	█	█	

* Iloraz szans obliczony metodą Peto

W grupie otrzymującej placebo odnotowano wyższy odsetek pacjentów cierpiących na następujące działania niepożądane: siniaki, wybroczyny krwawe, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, zawroty głowy, nudności, niż w grupie otrzymującej ROM. Bóle głowy, pęcherze w śluzówce ust oraz postępująca trombocytopenia wystąpiły u większego odsetka pacjentów, którzy leczeni byli romiplostymem.

U pacjentki przyjmującej romiplostym (dawka 3 µg/kg) 19 dni po zrezygnowaniu z badania wystąpiły ciężkie krwawienia z dróg rodnych oraz przemijające nasilenie małopłytkowości.

U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu nie wykryto we krwi przeciwciał anty-ROM.

W badaniu *Busseł 2006* nie wszyscy pacjenci otrzymali optymalną dawkę ROM podawaną wg określonego schematu. Krótki czas badania oraz niewielka liczba pacjentów powodują, że badanie to należy uznawać, jako wstępne.

9.6.2. Newland 2006 [17]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono również jedno prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne I-II fazy (Newland 2006). Powyższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu z powodu zbyt małej populacji pacjentów, zbyt krótkiego okresu obserwacji oraz braku randomizacji oraz poszukiwanej grupy kontrolnej.

Do badania włączono łącznie 16 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. W badaniu analizowano cztery dawki romiplostymu: 30 µg (4 pts), 100 µg (4 pts), 300 µg (7 pts) oraz 500 µg (1 pt).

Powyższa próba kliniczna jest badaniem testującym dawkę bezpieczną oraz dobrze tolerowaną przez pacjentów. Analizowany eksperyment był wieloośrodkową oraz otwartą próbą kliniczną (*open-label*) przeprowadzoną w Europie, w której analizowano przede wszystkim bezpieczeństwo romiplostymu. Ocena wiarygodności fazy II badania Newland 2006 przeanalizowano na podstawie skali ADA i przedstawiono w załączniku 15.6.1.

9.6.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Predefiniowane kryteria włączenia pacjentów do badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Newland 2006)

Kryteria	Newland 2006
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none">▪ rozpoznana ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH);▪ średnia liczba płytek w okresie skryningowym lub w okresie <i>pretreatment</i> (liczona z dwóch pomiarów) mniejsza niż $30 \times 10^9/L$ dla pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii ITP lub mniejsza niż $50 \times 10^9/L$ u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie ITP;▪ pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none">▪ pacjenci z trzema lub więcej czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych tj.: cukrzyca, przyjmowanie leków antykoncepcyjnych przy jednoczesnym paleniu papierosów, hipercholesterolemia lub stosowanie leków na nadciśnienie;▪ choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie;▪ zaburzenia komórek macierzystych szpiku stwierdzone w wywiadzie▪ aktywna choroba nowotworowa;▪ pacjenci, którzy otrzymali leczenie na ITP, za wyjątkiem leczenia przy pomocy stałych dawek kortykosteroidów.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67.
Charakterystyka populacji wyjściowej biorącej udział w badaniu (Newland 2006)

Parametr		Newland 2006				
		ROM				
		30 µg	100 µg	300 µg	500 µg	Łączna
Liczba pacjentów, N		■	■	■	■	■
Liczba kobiet, n (%)		■	■	■	■	■
Liczba mężczyzn		■	■	■	■	■
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		■	■	■	■	■
Rasa, n (%)	Biała	■	■	■	■	■
	Czarna	■	■	■	■	■
Masa ciała pacjentów w kg, mediana (zakres)		■	■	■	■	■
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)		■	■	■	■	■
Średnia liczba płytek krwi w $10^9/L$ w okresie <i>pretreatment</i> , mediana (zakres)		■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające prednizonem, n (%)		■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wykonano zabieg splenektomii, n (%)		■	■	■	■	■

Większy odsetek pacjentów stanowiły kobiety (10 na 16 włączonych pacjentów). Wszyscy pacjenci byli rasy białej, ze średnią wieku 50 lat (zakres od 20 do 84). Średnia wyjściowa liczba płytek krwi wynosiła $14,5 \times 10^9/L$ a mediana czasu trwania choroby od momentu zdiagnozowania wynosiła 8 lat. Trzech pacjentów (19%) otrzymywało leczenie wspomagające w postaci określonych dawek kortykosteroidów, natomiast 13 pacjentom (81%) wykonano zabieg splenektomii.

9.6.2.2. Charakterystyka interwencji

Pacjenci zostali podzieleni na 4 grupy, w których otrzymywali romiplostym w dawce 30 µg, 100 µg, 300 µg oraz 500 µg.

Badanie składała się z 2 do 4-tygodniowego okresu wstępnego (*pretreatment*), 3-tygodniowego okresu właściwego leczenia oraz 8-tygodniowego okresu *follow-up* (*post treatment*). Pacjenci otrzymywali dwie iniekcje podskórne ocenianego leku, pierwszą dawkę w pierwszym dniu leczenia oraz drugą w 15. dniu. Pacjenci, u których średnia liczba płytek krwi w 15. dniu leczenia była większa niż $50 \times 10^9/L$ otrzymywali dodatkowa iniekcję w 22. dniu leczenia. W przypadku wystąpienia krwawień oraz spadku liczby płytek krwi poniżej $10 \times 10^9/L$ dozwolone było stosowanie leków wspomagających tj.: kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin oraz surowic anty-D.

Poniżej zostaną przedstawione jedynie wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa zarówno wszystkich analizowanych dawek ROM osobno, jak również wyniki dla populacji ogółem bez względu na przyjmowaną dawkę ROM.

9.6.2.3. Bezpieczeństwo

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (poważne, ciężkie), jak również działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, zgony oraz rezygnacje z leczenia zostały przedstawione poniżej.

Tabela 68.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działanie niepożądane, zgony oraz rezygnacje z badania (Newland 2006)

Omawiane punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa	Newland 2006				
	ROM				
	30 µg	100 µg	300 µg	500 µg	Łączna n (%)
Liczba pacjentów, N	■	■	■	■	■
Działania niepożądane (AE) ogółem, n (%)	■	■	■	■	■
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	■	■	■	■	■
Poważne działania niepożądane, n (%)	■	■	■	■	■
AE związane z leczeniem, n (%)	■	■	■	■	■
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	■	■	■	■	■
Poważne działania niepożądane*, n (%)	■	■	■	■	■
Rezygnacje z powodu AE	■	■	■	■	■
Zgony w czasie badanie**	■	■	■	■	■

*W grupie pacjentów otrzymujących dawkę ROM 300 µg – trombocytopenia i ból głowy; w grupie pacjentów otrzymujących dawkę ROM 500 µg – przemijający wzrost dehydrogenazy kwasu mlekowego;

**Włączając zgony w czasie 8-tygodniowego okresu obserwacji po przyjęciu ostatniej dawki ROM

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż odsetki odnotowanych działań niepożądanych były niskie. Istotnym jest fakt, iż w analizowanej próbie klinicznej nie zaobserwowano przypadków rezygnacji z badania, jak również przypadków zgonu. Należy również podkreślić, iż występujące działania niepożądane były łagodne, umiarkowane oraz przemijające. U 8 z 16 pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Odsetki poważny lub ciężkich działań niepożądanych wyniosły odpowiednio 25% oraz 19%.

Szczegółowe dane dotyczące najczęściej obserwowanych działań niepożądanych występujących z częstością większą niż 10% (wynik łączny dla wszystkich dawek) oraz w podziale na analizowane dawki przedstawiono poniżej.

Tabela 69.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane z częstością $\geq 10\%$ (łączy wynik dla wszystkich analizowanych dawek) (Newland 2006)

Działania niepożądane	Newland 2006				
	ROM				
	30 µg	100 µg	300 µg	500 µg	Łączna n (%)
Liczba pacjentów, N	■	■	■	■	■
Ból głowy, n (%)	■	■	■	■	■
Bóle stawów, n (%)	■	■	■	■	■
Zmęczenie, n (%)	■	■	■	■	■
Stłuczenia, n (%)	■	■	■	■	■
Krwawienia z nosa, n (%)	■	■	■	■	■
Wybroczyny drobne, n (%)	■	■	■	■	■
Wybroczyny/siniak, n (%)	■	■	■	■	■
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	■	■	■	■	■
Obrzęki obwodowe, n (%)	■	■	■	■	■
Zapalenie nosogardła, n (%)	■	■	■	■	■
Biegunka, n (%)	■	■	■	■	■
Krwotok z ust, n (%)	■	■	■	■	■
Wybroczyny śluzówki jamy ustnej, n (%)	■	■	■	■	■
Ból pleców, n (%)	■	■	■	■	■
Bóle mięśniowo-szkieletowe, n (%)	■	■	■	■	■
Krwiak, n (%)	■	■	■	■	■
Powiększenie sutków u kobiet, n (%)*	■	■	■	■	■
Krwotok menstruacyjny, n (%)*	■	■	■	■	■

*W ocenie tego punktu uwzględniono następująca liczbę kobiet: dawka 30 µg = 3 pts; 100 µg = 2 pts; 300 µg = 4 pts; 500 µg = 1 pts (łącznie 10 pts)

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (50%) oraz bóle stawów (31%). Należy podkreślić, iż nie zaobserwowano różnic w częstościach obserwowanych działań niepożądanych w zależności od przyjmowanej przez pacjentów dawki romiplostymu.

Podsumowując, pacjenci z idiopatyczną plamicą małopłytkową uczestniczący w badaniu Newland 2006 wykazali dobrą tolerancję romiplostymu we wszystkich analizowanych dawkach

(30 µg, 100 µg, 300 µg, 500 µg). Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Nplate® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą.

9.7. Profil bezpieczeństwa w oparciu o nierandomizowane badania III fazy

9.7.1. NCT 00508820 [18]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono również jedno prospektywne, nieopublikowane, nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (NCT 00508820). Powyższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej ze względu na brak randomizacji oraz grupy kontrolnej. Do badania włączono 407 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. W badaniu analizowano dwie grupy pacjentów w zależności od poziomu wyjściowej dawki romiplostymu: 1 µg (168 pts) i 3 µg (239 pts). Powyższa próba kliniczna jest otwartą próbą kliniczną (*open-label*), w której analizowano przede wszystkim bezpieczeństwo romiplostymu. Ocena wiarygodności fazy III badania (NCT 00508820) przeanalizowano na podstawie skali ADA i przedstawiono w załączniku 15.6.1.

9.7.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Predefiniowane kryteria włączenia pacjentów do badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (NCT 00508820)

Kryteria	NCT 00508820
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 roku życia; ▪ rozpoznana ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH); ▪ u pacjentów ≥ 60 roku życia rozpoznanie ITP potwierdzone aspiracją szpiku kostnego lub biopsją; ▪ co najmniej 1 wcześniejsza terapia ITP; ▪ pacjenci z liczbą płytek krwi $\leq 30 \times 10^9/L$ oraz u których występują epizody krwawień i nie odpowiadają na standardowe metody leczenia; ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zdiagnozowany nowotwór hematologiczny, zaburzenia mieloproliferacyjne, MDS, zaburzenia szpiku kostnego ▪ udział w badaniu oceniającym PEG-rHuMGDF, (rHuTPO) lub inny czynnik liczby płytek krwi; ▪ nadwrażliwość na którykolwiek rekombinant otrzymywany ze szczepu E coli; ▪ przebyta terapia lekiem lub z użyciem aparatury medycznej nie zatwierdzonej przez lokalne organy władzy w żadnym wskazaniu w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; ▪ pacjentki w wieku reprodukcyjnym nie stosujące antykoncepcji; ▪ ciąża lub okres laktacji; ▪ prawdopodobieństwo nie postępowania zgodnie z protokołem badania.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71.
Charakterystyka populacji wyjściowej biorącej udział w badaniu (NCT 00508820)

Parametr		NCT 00508820	
		ROM	
		Grupa 1 (DW: 1 µg)	Grupa 2 (DW: 3 µg)
Liczba pacjentów, N		■	■
Liczba kobiet, n (%)		■	■
Liczba mężczyzn		■	■
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		■	■
Rasa, n (%)	Biała / kaukaska	■	■
	Czarna / afro-amerykańska	■	■

DW - dawka wyjściowa; * Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W opisywanej próbie klinicznej w każdej z grup większy odsetek pacjentów stanowiły kobiety. Średni wiek osób włączonych do badania wynosił 54 lata. Przeważający odsetek stanowili pacjenci rasy białej / kaukaskiej.

9.7.1.2. Charakterystyka interwencji

Pacjenci zostali przydzieleni do dwóch grup, w zależności od poziomu wyjściowej dawki leku: 1 µg i 3 µg.

Pacjenci otrzymywali iniekcje podskórne ocenianego leku raz w tygodniu w zależności od poziomu liczby płytek krwi.

Poniżej zostaną przedstawione jedynie wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa wszystkich analizowanych dawek ROM osobno. Czas trwania terapii wynosił w przybliżeniu 205 tygodni.

9.7.1.3. Działania niepożądane ogółem i o poważnym nasileniu

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (AE) ogółem oraz o poważnym nasileniu, zostały przedstawione poniżej.

Tabela 72.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem i o poważnym nasileniu (NCT 00508820)

Omawiane punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa	NCT 00508820	
	ROM	
	Grupa 1 (DW: 1 µg) n (%)*	Grupa 2 (DW: 3 µg) n (%)*
Liczba pacjentów, N	■	■
AE ogółem	■	■
Poważne AE ogółem	■	■
AE ogółem z wykluczeniem poważnych AE	■	■

DW - dawka wyjściowa ; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż odsetki odnotowanych AE ogółem

o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym był wysoki w obydwu analizowanych grupach. Odsetek osób, u których wystąpiły poważne AE mieścił się w przedziale od 26% - 36%.

9.7.1.4. Poważne działania niepożądane wg MedDRA

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA przedstawiono poniżej.

Tabela 73.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (NCT 00508820)

Poważne działania niepożądane wg klasyfikacji MedDRA	NCT 00508820	
	ROM	
	Grupa 1 (DW: 1 µg) n (%)*	Grupa 2 (DW: 3 µg) n (%)*
Liczba pacjentów, N	█	█
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	██████	██████
Zaburzenia serca	██	██
Zaburzenia ucha i błędnika	█	██
Zaburzenia oka	█	██
Zaburzenia żołądka i jelit	██████	██████
Zaburzenia ogólne	██	██████
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	██	██
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	██████	██████
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	██	██████
Badania diagnostyczne	██	██
Zaburzenia metaboliczne o odżywiania	██	██
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	██	██
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	██	██
Zaburzenia układu nerwowego	██████	██████
Zaburzenia psychiczne	█	██
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	██	██
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	██	██
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	██████	██
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	██	██
Zaburzenia naczyniowe	██	██

DW - dawka wyjściowa; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był relatywnie niski w obydwu analizowanych grupach. Do najczęściej występujących poważnych działań niepożądanych należą (grupa 1/grupa 2): zakażenia i zarażenia pasożytnicze (16/6%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (14/7%) oraz zaburzenia żołądkowo – jelitowe (11/7%). Należy podkreślić, iż w grupie 1 odnotowano większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane

o poważnym nasileniu.

9.7.1.5. Działania niepożądane wg MedDRA

W poniższej tabeli zamieszczono dane na temat działań niepożądanych wg klasyfikacji MedDRA, które występowały najczęściej (> 5% pacjentów) w analizowanej populacji.

Tabela 74.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęstsze działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (NCT 00508820)

Poważne działania niepożądane wg klasyfikacji MedDRA	NCT 00508820	
	ROM	
	Grupa 1 (DW: 1 µg) n (%)*	Grupa 2 (DW: 3 µg) n (%)*
Liczba pacjentów, N	■	■
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	■	■
Zaburzenia żołądka i jelit	■	■
Zaburzenia ogólne	■	■
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	■	■
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	■	■
Zaburzenia metaboliczne o odżywiania	■	■
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	■	■
Zaburzenia układu nerwowego	■	■
Zaburzenia psychiczne	■	■
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	■	■
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	■	■
Zaburzenia naczyniowe	■	■

DW - dawka wyjściowa ; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż do najczęściej występujących działań niepożądanych o nasileniu innym niż poważne (grupa 1/grupa 2) należą: zaburzenia żołądkowo – jelitowe (89/51%), zaburzenia ogólne (92/44%) oraz zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej (93/53%). Należy podkreślić, iż odnotowano większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie pacjentów z wyjściową dawką romiplostymu na poziomie 1 µg.

9.7.1.6. Rezygnacje z udziału w badaniu

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ogółem, z powodu działań niepożądanych oraz braku skuteczności, zostały przedstawione poniżej.

Tabela 75.
Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (NCT 00508820)

Powody rezygnacji z badania	NCT 00508820	
	ROM	
	Grupa 1 (DW: 1 µg) n (%)*	Grupa 2 (DW: 3 µg) n (%)*
Liczba pacjentów, N	■	■
Ogółem, n (%)	■	■
Z powodu AE, n (%)	■	■
Z powodu braku skuteczności terapii, n (%)	■	■

DW - dawka wyjściowa; * obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności terapii był relatywnie niski w obydwu z analizowanych grup. Odsetek rezygnacji ogółem oscylował wokół 30% pacjentów włączonych do każdej z grup.

9.8. Profil bezpieczeństwa w oparciu o badanie postmarketingowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne *Khellaf 2011 (NCT01013181)*, w którym oceniano efektywnością kliniczną romiplostymu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w rzeczywistej praktyce klinicznej. Analizowany okres obserwacji – 2 lata.

9.8.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Predefiniowane kryteria włączenia pacjentów do badania *Khellaf 2011* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Khellaf 2011)

Kryteria	Khellaf 2011
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek \geq 18 roku życia; ▪ rozpoznana ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (<i>George et al., 1996</i>) trwająca przez okres 3-12 miesięcy; ▪ niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, rytuksymabem); ▪ pacjenci, u których wykonano splenektomię i wykazano niedostateczną odpowiedź lub pacjenci bez splenektomii (operacja ta jest przeciwwskazana).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ choroby związane z ITP. (np. wtórne ITP) takie jak: HIV lub WZW typu C, choroby limfoproliferacyjne, zaburzenia tarczycy lub wątroby czy określony toczeń rumieniowaty (\geq 4 stopień wg kryteriów <i>American Rheumatism Association</i>).

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Charakterystyka wyjściowa populacji (Khellaf 2011)

Parametr		Khellaf 2011
		ROM
Liczba pacjentów, N		■
Liczba mężczyzn, n (%)		■
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		■
Czas trwania choroby w latach przez terapia ROM, mediana (zakres)		■
Średnia liczba płytek krwi ($10^9/L$), mediana (zakres)		■
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		■
Wcześniejsze terapie, n (%)	▪ Prednizon	■
	▪ Dożylnie immunoglobuliny	■
	▪ Rytuksymab	■
	▪ Splenektomia	■
	▪ Azatiopryna	■
	▪ Dożylnie cyklofosfamid	■

Większy odsetek pacjentów uczestniczących w eksperymencie *Khellaf 2011* były płci żeńskiej (61%). Średnia wyjściowa liczba płytek krwi wynosiła $11 \times 10^9/L$, a mediana czasu trwania choroby od momentu zdiagnozowania wynosiła 6 lat. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniejsze leczenie w postaci prednizonu, natomiast 97% dożylnie immunoglobuliny, a 90% rytuksymab. Zabieg splenektomii wykonano u 39 pacjentów (54%).

9.8.2. Charakterystyka interwencji

W tej retrospektywnej, obserwacyjnej oraz wielośrodkowej próbie klinicznej pacjenci otrzymali romiplostym raz w tygodniu w postaci iniekcji podskórnej (pierwsza iniekcja odbywała się w szpitalu, natomiast kolejne mógł pacjent wykonywać samodzielnie). A zatem, protokół badania dopuszczał wykonywanie iniekcji romiplostymu zarówno w domu (samodzielnie przez pacjenta), jak również w szpitalu (przez wykwalifikowany personel medyczny – pielęgniarka).

W badaniu *Khellaf 2011* dawka początkowa romiplostymu wynosiła $1 \mu g/kg$ na tydzień. W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi wahającej się w granicy od $50\ 000/\mu L$ do $250\ 000/\mu L$ dawka romiplostymu mogła być regulowana w zależności od potrzeb chorego, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki wynoszącej $10 \mu g/kg$ na tydzień.

Podczas badania pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające w postaci kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin, surowic anty-D i/lub transfuzji płytek krwi.

9.8.3. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa romiplostymu oceniano przynajmniej raz w miesiącu. Odnotowywane działania niepożądane grupowano pod względem ich nasilenia w skali od 1 do 5.

Wśród pacjentów leczonych romiplostymem odnotowano 2 przypadków rezygnacji pacjentów z powodu nietolerancji. Szczegółowe dane dotyczące rezygnacji z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Rezygnacje pacjentów z badania podczas 2-letniego. okresu obserwacji (Khellaf 2011)

Powód rezygnacji	ROM [N = 72 pts]
Ogółem, n (%)	██████
Brak skuteczności, n (%)	██████
Spontaniczna częściowa remisja, n (%)	██████
Krótką terapią przed zabiegiem	██████
Zgony, n (%)	██████
Nietolerancja, n (%)	██████
Akceptacja zabiegu splenektomii, n (%)	██████

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych powyżej wynika, iż najczęstszą przyczyną rezygnacji z leczenia ROM dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata był brak skuteczności leczenia. Autorzy analizowanego badania podają, iż średni czas do rezygnacji z leczenia ROM z powodu braku skuteczności wynosił 5,5 miesiąca (zakres: 1-12 miesięcy). Istotnym jest jednak fakt, iż jedynie dwóch pacjentów, przerwało leczenie ROM z powodu utrzymującej się nietolerancji (jeden z powodu bólu głowy, drugi z powodu bólu stawów). Łącznie dla 2-letniego okresu obserwacji z leczenia ROM zrezygnowało 37,5% pacjentów z ITP.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące obserwowanych działań niepożądanych dla omawianego okresu obserwacji.

Tabela 79.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dla 2-letniego okresu obserwacji (Khellaf 2011)

Działania niepożądane	Khellaf 2011 [N = 72]	
Artralgia, n (%)	██████	
Zmęczenie, n (%)	██████	
Nudności, n (%)	██████	
Trombocytoza, n (%)	> 400 x 10 ⁹ /L	██████
	> 1000 x 10 ⁹ /L	██████
Przemijający atak niedokrwienny mózgu, n (%)	██████	

Działania niepożądane	<i>Khellaf 2011</i> [N = 72]
Ciągłe bóle głowy, n (%)	■
Ciągłe bóle stawów, n (%)	■

Na podstawie danych zawartych w badaniu *Khellaf 2011* można wnioskować, iż najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: bóle stawów (26%), zmęczenie (13%) oraz nudności (7%). Utrzymująca się trombocytowa $> 400 \times 10^9/L$ obserwowano u 19% (14 z 72) chorych, a $> 1000 \times 10^9/L$ odnotowano u 4% (3 z 72) chorych.

Odnotowane w praktyce klinicznej działania niepożądane z obserwacyjnego badania *Khellaf 2011* stanowią uzupełnienie danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania romiplostymu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Na podstawie danych przedstawionych w powyższej próbie klinicznej, można stwierdzić, iż romiplostym podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne w dawce początkowej $1 \mu g/kg$ jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną przez pacjentów z ITP.

10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu z eltrombopagiem w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Z uwagi na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność romiplostymu z eltrombopagiem w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną zdecydowano się na przeprowadzenie analizy pośredniej metodą Buchera.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego zestawiono wyniki analizy efektywności klinicznej romiplostymu z placebo, do którego włączono 2 badania z randomizacją (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) oraz 1 badania z randomizacją (*RAISE*) porównujące efektywność kliniczną eltrombopagu z placebo. Okres obserwacji wynosił

24 – 26 tyg.

Z uwagi na różny stopień ryzyka pacjentów z ITP w kontekście przebytego lub nie zabiegu splenektomii, niniejsza analiza została przeprowadzona oddzielenie dla trzech subpopulacji pacjentów: po splenektomii bez splenektomii oraz w populacji łącznej w celu uogólnienia wyników na populację całkowitą.

Należy podkreślić, iż metoda pośredniego porównania wiąże się z poważnymi ograniczeniami, w związku z czym interpretacja rezultatów w takim przypadku powinna być przeprowadzona z ostrożnością.

Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera wskazują na różnice w skuteczności między romiplostymem i eltrombopagiem na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzona analiza porównawcza w okresie obserwacji trwającym do 24 - 26 tyg. wykazała, iż w łącznej populacji pacjentów (po i bez splenektomii) romiplostym stanowi terapię skuteczniejszą w porównaniu do eltrombopagu. Obliczony metodą Buchera iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem wykazuje istotność statystyczną na korzyść romiplostymu. Dodatkowo

obliczona pomiędzy romiplostymem i eltrombopagiem różnica w średnim czasie utrzymywania się odpowiedzi na leczenie jest znacznie dłuższa w grupie interwencyjnej w porównaniu do komparatora (MD: 4.10 (95% CI: 1.25; 6.95).

Podsumowując, przeprowadzona analiza pośrednia wykazała większą skuteczność romiplostymu nad eltrombopagiem (w populacji łącznej), jednak należy z ostrożnością interpretować otrzymane wyniki z uwagi na pośredni charakter analizy.



Bezpieczeństwo

Przeprowadzona metodą Buchera analiza pośrednia porównująca bezpieczeństwo stosowania romiplostymu i eltrombopagu oparta została o częstość występowania zgonu, rezygnacji z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych, oraz częstości odnotowanych działań niepożądanych (które wystąpił u $\geq 10\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z analizowanych grup). Znamienne statystycznie wyniki na korzyść komparatora uzyskano w przypadku częstości wystąpienia zawrotów głowy oraz bezsenności. Jednak brak znamienych statystycznie różnic w częstości rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych oraz istotnie większy

odsetek rezygnacji z badania ogółem w grupie eltrombopagu, pozwala wnioskować o braku związku pomiędzy zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi oraz wskazują na romiplostym jako terapię dobrze tolerowaną. W przypadku pozostałych działań niepożądanych ocenianych w analizie nie odnotowano istotnych statystycznej różnic.

Podsumowując, przeprowadzona analiza pośrednia wykazała, iż profil bezpieczeństwa porównywanych leków można uznać za zbliżony.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu z placebo oraz terapią standardową w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*) oraz podwójnym zaślepieniem (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*). W obydwu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu z placebo w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Zidentyfikowano również 1 badanie *NCT 00415532* z randomizacją, typu *open label* bezpośrednio oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w

porównaniu ze standardową terapią w leczeniu ITP.

Ze względu na różny okres obserwacji poszczególnych prób klinicznych włączonych do przeglądu, analiza została przeprowadzona w dwóch horyzontach czasowych tj.: w 24 tyg. (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) i 52 tyg. okresie leczenia (*NCT 00415532*).

Z uwagi na różny stopień ryzyka pacjentów z ITP w kontekście przebytego lub nieprzebytego zabiegu splenektomii, niniejsza analiza została przeprowadzona oddzielenie dla trzech subpopulacji

pacjentów: po splenektomii bez splenektomii oraz na populację całkowitą.
w populacji łącznej w celu uogólnienia wyników

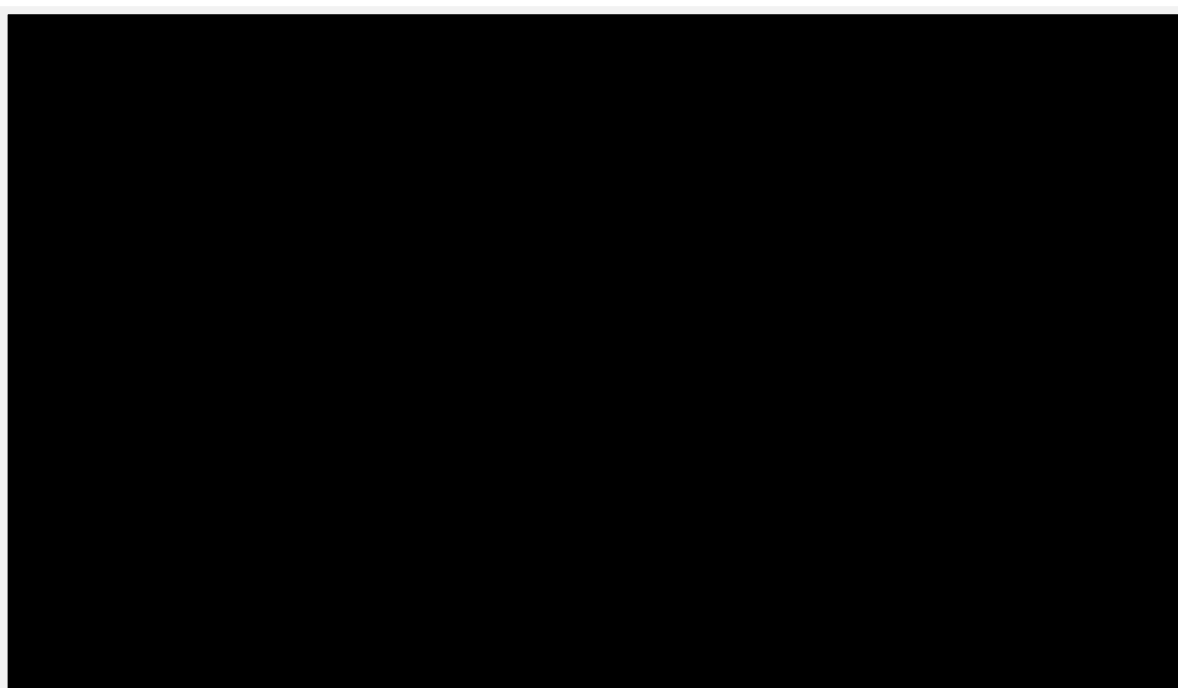
Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności w 52-tygodniowym okresie obserwacji

Przeprowadzona ocena skuteczności klinicznej w 52 tyg. horyzoncie czasowym wśród pacjentów bez splenektomii, potwierdziła wyższą skuteczność romiplostymu nad standardowym leczeniem w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Obliczony parametr NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 4), wskazując na istotność kliniczną wyniku z uwagi na wąski przedział ufności.

Dodatkowo odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu w przypadku braku

odpowiedzi na leczenie oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu splenektomii. Obliczony parametr NNT wyniósł odpowiednio: 6 (95% CI: 3; 14) oraz 4 (95% CI: 3; 6). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego był istotnie wyższy w grupie standardowej opieki w porównaniu do interwencyjnej. Obliczony parametr NNT dla omawianego punktu końcowego wyniósł 3 (95% CI: 2; 4).



Przeprowadzona analiza statystyczna dotycząca oceny jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza ITP-PAQ wykazała istotną statystycznie różnicę średnich końcowych w obrębie skali odczuwania lęku wskazująca na lepszą jakość życia pacjentów w grupie ROM. Dodatkowo zidentyfikowano istotne statystycznie różnice w przypadku poprawy jakości życia pacjentów otrzymujących terapię romiplostymem w 52 tyg. horyzoncie czasowym

względem wartości wyjściowych w porównaniu do standardowej opieki dla skali objawów ($p = 0,01$), niepokoju ($p = 0,008$), aktywności ($p = 0,02$), oceny psychologicznej ($p = 0,049$), odczuwania strachu ($p < 0,001$), dla skali oceny społecznej jakości życia ($p = 0,002$) oraz ogólnej jakości życia ($p = 0,02$).

Przeprowadzona analiza w długim horyzoncie czasowym (52 tyg.) potwierdziła wyższą skuteczność ROM w porównaniu do SC w leczeniu pacjentów z ITP.



Analiza skuteczności w 24–tygodniowym okresie obserwacji

Wśród pacjentów otrzymujących romiplostym odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ROM zarówno w szansie wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie jak i w odpowiedzi na leczenie ogółem (w każdej z analizowanych subpopulacji). Obliczony parametr NNT wyniósł odpowiednio dla długotrwałej odpowiedzi na leczenie: u pacjentów po splenektomii: 3 (95% CI: 2; 5); bez splenektomii: 2 (95% CI: 2; 3) i ogółem: 2 (95% CI: 2; 3) oraz dla odpowiedzi na leczenie ogółem w każdej z subpopulacji był równy: 1 (95% CI: 1; 2). Dodatkowo uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść ROM w przypadku długotrwałej odpowiedzi na leczenie definiowanej niezależnie od przyjmowanej przez pacjentów terapii ratującej życie. Policzone parametry NNT wyniosły odpowiednio u pacjentów po splenektomii: 3 (95% CI: 2; 4), bez splenektomii: 2 (95% CI: 1; 3) oraz w populacji łącznej: 2 (95% CI: 2; 3).

Ponadto, średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był znacznie dłuższy w grupie ROM w porównaniu do grupy PL. Obliczone różnice średniego czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosły: u pacjentów po splenektomii: 12.10 (95% CI: 9.70; 14.50), bez splenektomii: 13.90 (95% CI: 10.52; 17.2) oraz w populacji łącznej: 13 (11.16; 14.84). Uzyskane wyniki potwierdzają wyższą korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania romiplostymu

w porównaniu do placebo.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ROM vs PL) odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie redukcji ($p > 25\%$)/zaprzeczenia leczenia wspomagającego oraz zaprzeczenia leczenia wspomagającego w subpopulacji po splenektomii oraz w populacji łącznej. Obliczony parametr NNT wyniósł odpowiednio w przypadku pierwszego z w/w punktów końcowych u pacjentów po splenektomii: 1 (95% CI: 1; 2), natomiast w populacji ogółem był równy: 2 (95% CI: 1; 5).

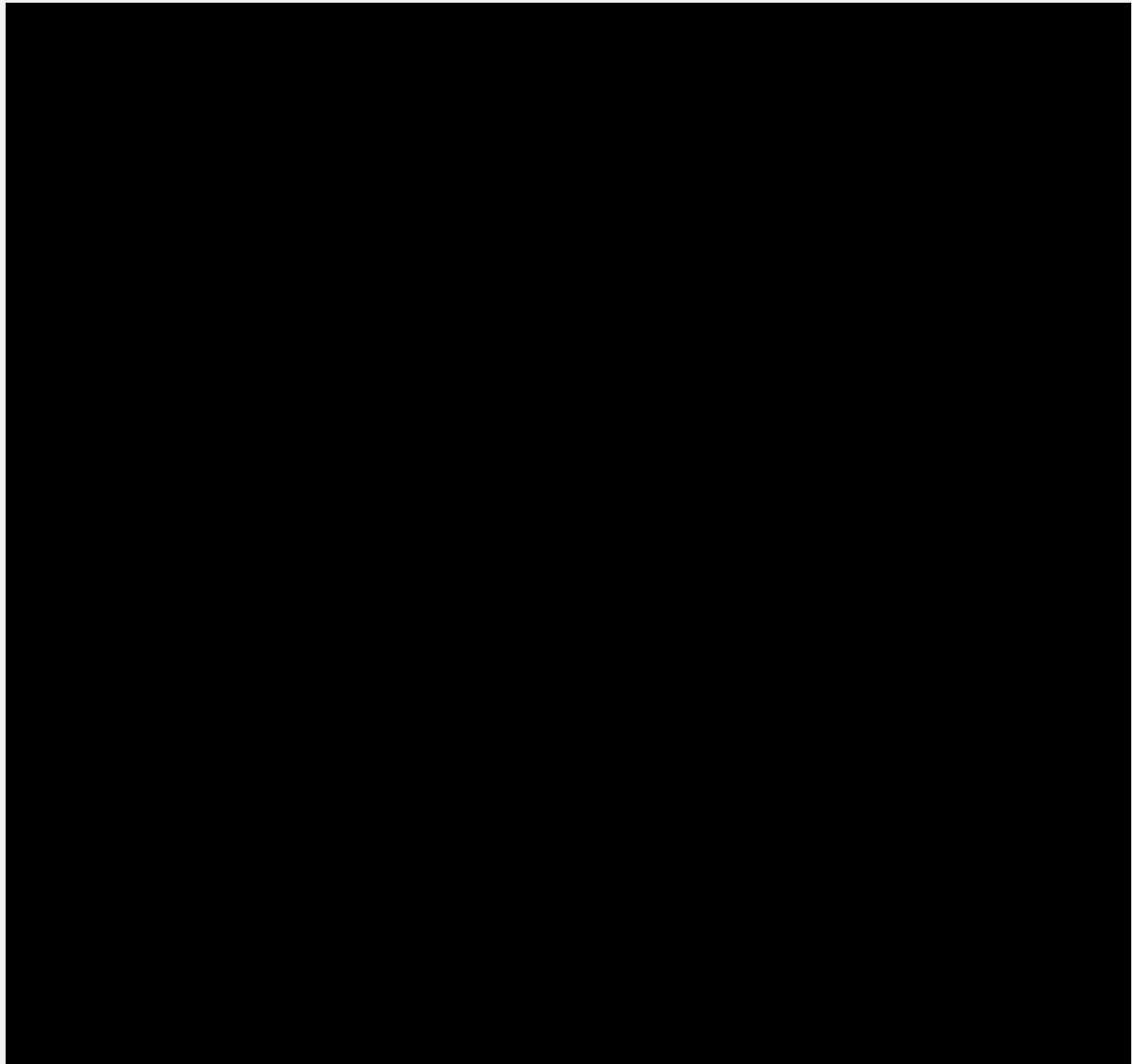
Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej danych wykazano, iż w każdej z analizowanych subpopulacji częstość zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego jest znacznie niższa w grupie romiplostymu w porównaniu do placebo. Obliczony parametr NNT dla poszczególnych subpopulacji wyniósł 3 (95% CI: 2; 17) u pacjentów po splenektomii, 2 (95% CI: 2; 6) wśród osób bez splenektomii, oraz 3 (95% CI: 2; 5) w populacji ogółem.

Biorąc pod uwagę wąskie granice przedziału ufności dla parametru NNT można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, a tym samym o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

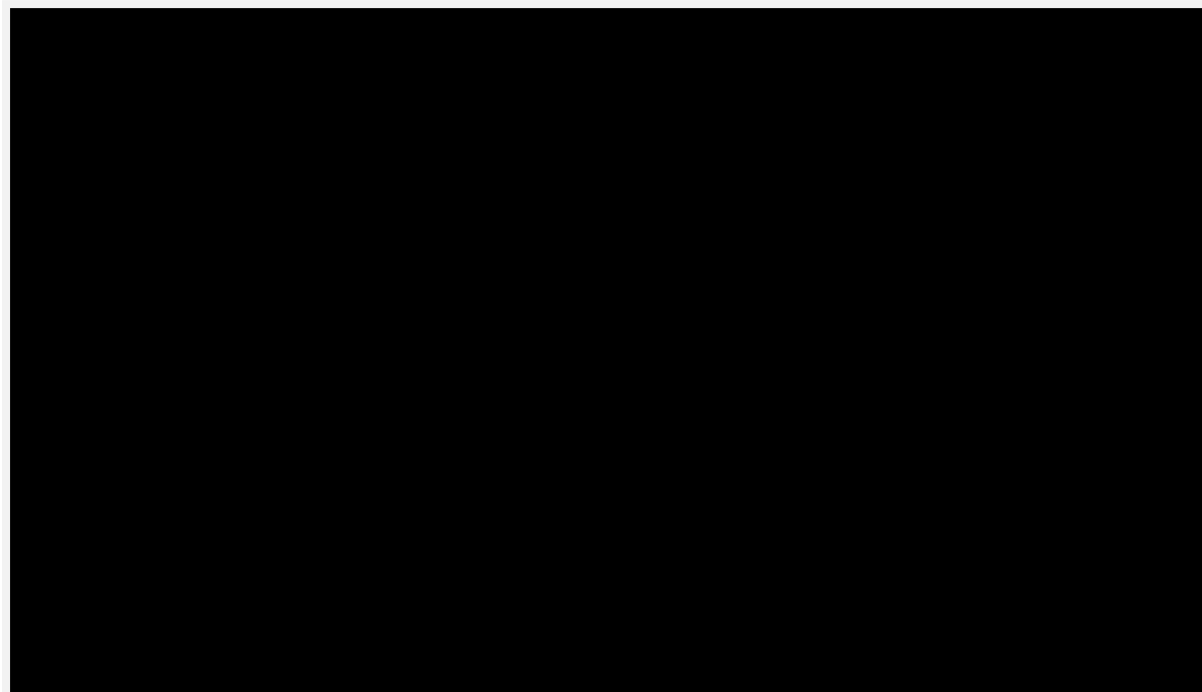
Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza *ITP-PAQ* po 24 tygodniach terapii romiplostymem

u pacjentów po splenektomii, wykazała znaczącą poprawę w porównaniu do grupy placebo w przypadku: występowania symptomów ($p = 0,0337$), odczuwania niepokoju ($p = 0,0126$), podejmowania aktywności społecznej ($p = 0,0145$), oraz zdrowia reprodukcyjnego ($p = 0,0184$). Istotne różnice wśród pacjentów bez splenektomii odnotowano w przypadku podejmowanie aktywności fizycznej ($p = 0,0458$). Analiza jakości życia w populacji łącznej wykazała znaczącą poprawę

w sześciu analizowanych domenach (objawy niepokoju, aktywność fizyczna, uczucie lęku, społeczna jakość życia, oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet). Ocena jakości życia według kwestionariusza EQ-5D wykazała poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych wśród pacjentów przyjmujących romiplostym, w każdej z analizowanych subpopulacji. Obliczone różnice średnich zmian, nie wykazały znamienych statystycznie różnic.



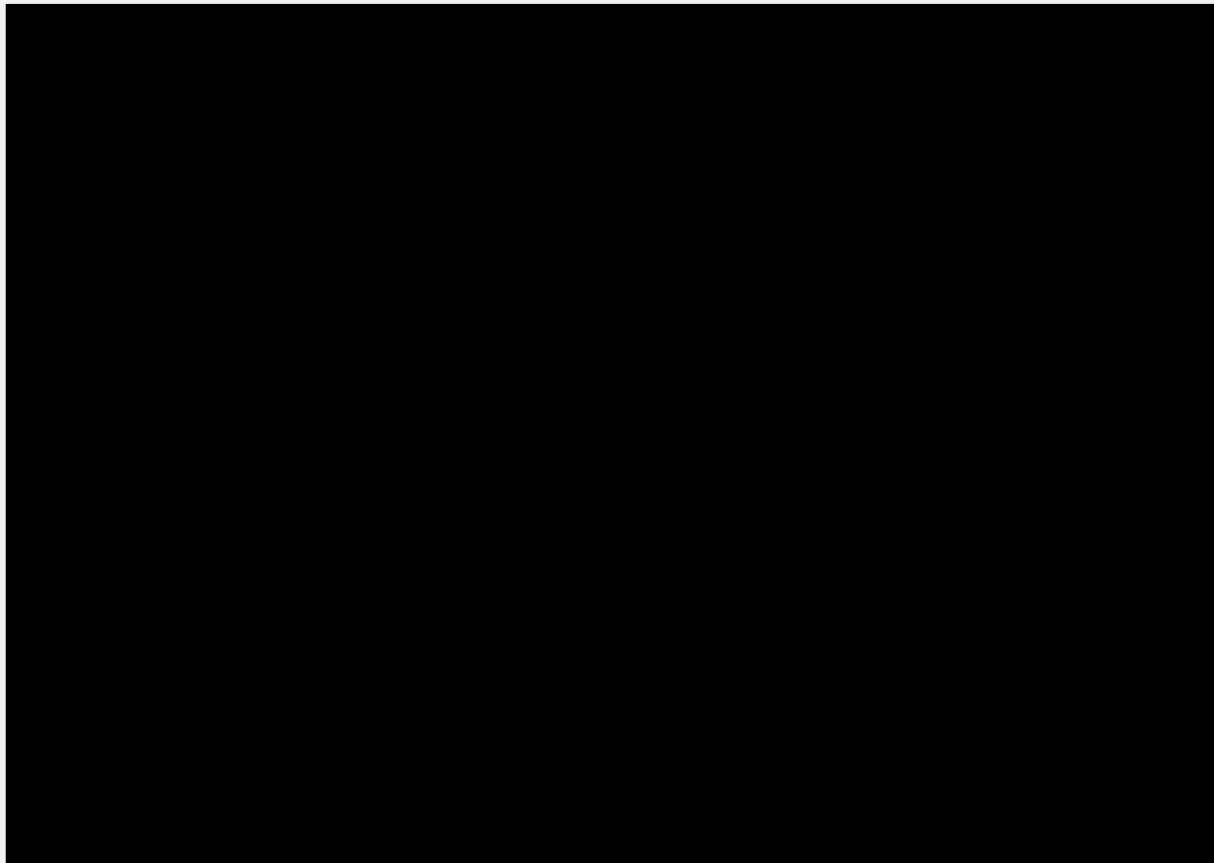
Długotrwała odpowiedź na leczenie (niezależnie od przyjętej terapii ratującej życie) OR (95% CI): pacjenci po splenektomii: 16.52 (95% CI: 2.03, 134.69), bez splenektomii: 11.57 (95% CI: 2.90, 46.10), populacja łączna: 11.81 (95% CI: 3.86, 36.11).



Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w 52 tygodniowym okresie obserwacji

W toku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa w długim horyzoncie czasowym (52 tyg.) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu w częstości wystąpienia: rezygnacji z badania ogółem, poważnych działań niepożądanych ogółem, trombocytopenii, transfuzji krwi oraz poważnego epizodu idiopatycznej plamicy małopłytkowej (rozpatrywanego w badaniu jako *serious adverse event*). Obliczony parametr NNT wyniósł odpowiednio: 8 (95% CI: 5; 50), 7 (95% CI: 4; 50), 11 (95% CI: 6; 100) i 10 (95% CI: 5; ∞). Powyższe różnice pozwalają stwierdzić, iż oceniana interwencja stanowi leczenie lepiej tolerowane niż standardowa terapia.



*W badaniu NCT 00415532 oceniano poważne stopniem niepełnosprawności lub niezdolności do epizody ITP tj.: zakończone zgonem lub zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji pacjenta, skutkujący utrzymywaniem się lub znaczącym stopniem niepełnosprawności lub niezdolności do pracy, bądź wystąpieniem jakiegokolwiek innego medycznego zagrożenia.

Analiza bezpieczeństwa w 24 tygodniowym okresie obserwacji

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa w 24 tyg. okresie leczenia na podstawie częstości wystąpienia zgonu, epizodów krwawień oraz rezygnacji z badania wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu w szansie wystąpienia krwawień ≥ 2 stopnia w skali oceny badacza (*clinical investigator scale; CIS*) w subpopulacji bez splenektomii i w populacji łącznej. Obliczone parametry NNT dla omawianego punktu końcowego w w/w subpopulacjach wyniósł odpowiednio: 3 (95% CI: 1; 10) i 5 (95% CI: 3; 50). W przypadku częstości wystąpienia zgonu oraz rezygnacji z badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w żadnej z analizowanych subpopulacji.

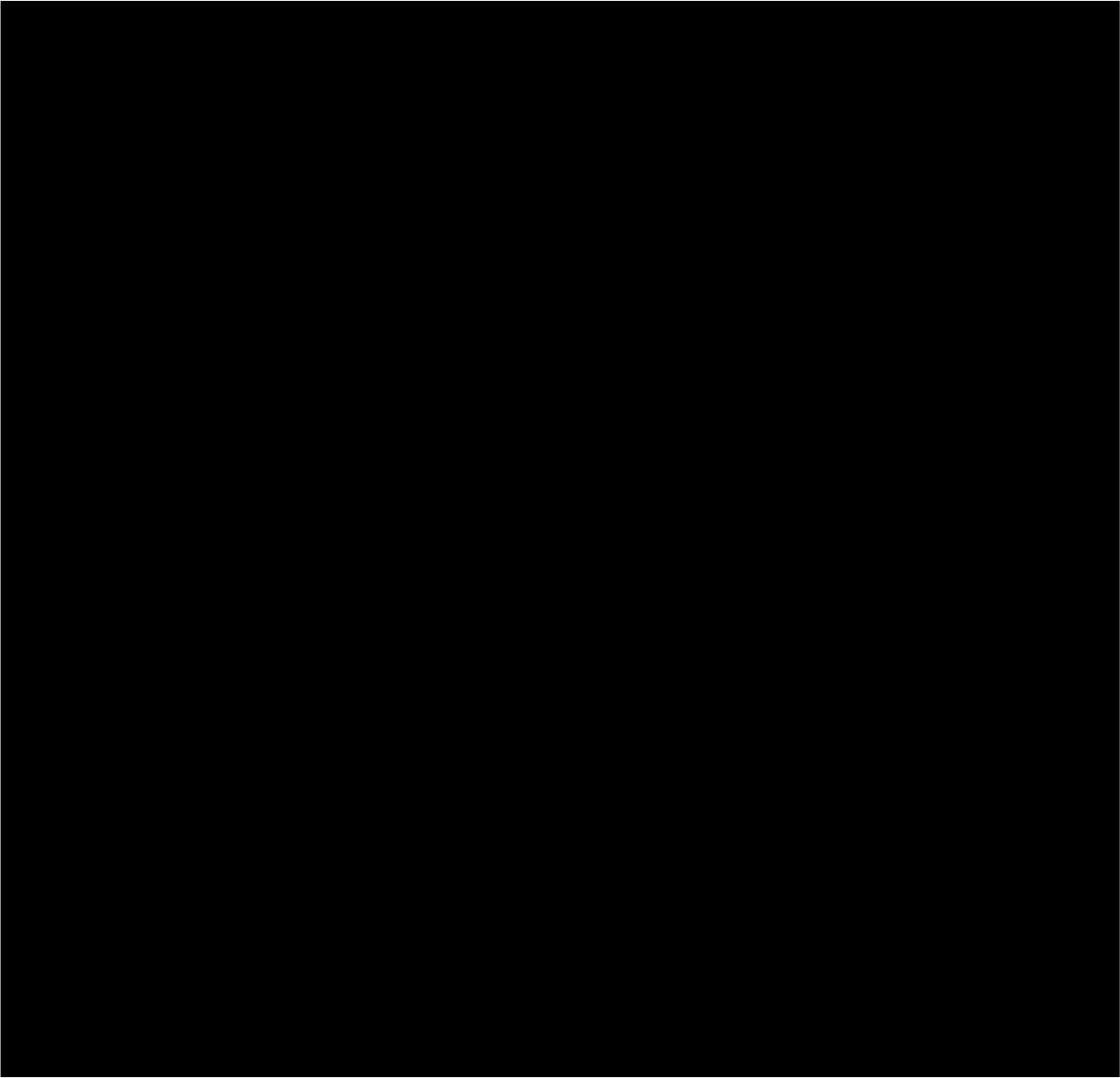


Analiza częstości wystąpienia działań niepożądanych ogółem, o poważnym nasileniu, ≥ 3 stopniu nasilenia w skali oceny badacza (*clinical investigator scale; CIS*) oraz związanych z leczeniem, nie potwierdziła

żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, wskazując tym samym na porównywalny profil bezpieczeństwa romiplostymu z placebo.



Analiza pozostałych działań niepożądanych w przypadku żadnego z analizowanych działań w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazała, iż do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: ból głowy, zmęczenie, krwawienia z nosa, ból stawów i stłuczenia. Jednak w przypadku żadnego z analizowanych działań niepożądanych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi.



11. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 80.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność w 24–tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs PL (NCT 00102323 i NCT 00102336)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: długotrwała odpowiedź na leczenie							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka^	krytyczna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	średnia**	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie ogółem							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka^	krytyczna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	średnia**	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: redukcja/zaprzestanie leczenia wspomagającego							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka	ważna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	średnia**	ważna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: zaprzestanie leczenia wspomagającego							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka	ważna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	średnia**	ważna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1, 2	wysoka^	krytyczna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	1, 2	średnia**	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka^	krytyczna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	średnia**	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: jakość życia							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1, 3	średnia	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1, 3	średnia [^]	krytyczna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	1, 3	średnia**	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

*Zsumowane dane z badań *NCT 00102336* *NCT 00102323* w celu uogólnienia wyników na populację całkowitą z ITP;

**Zaburzona istota randomizacji;

[^]Niezachowana analiza ITT (brak danych dla jednego pacjenta).

Tabela 81.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność w 52-tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs SC (*NCT 00415532*)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: brak odpowiedzi na leczenie							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	2	średnia	krytyczna
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	2	średnia [^]	krytyczna
punkt końcowy: przeprowadzenie zbiegu splenektomii							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	2	średnia	ważna
punkt końcowy: zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	2	niska^#	krytyczna
punkt końcowy: jakość życia							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	1, 2, 3*	niska	ważna

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

^ Niezachowana analiza ITT.

Analiza *post hoc*

Tabela 82.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo w 24–tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs PL (NCT 00102323 i NCT 00102336)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: zgony							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1, 2	wysoka	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka^	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	średnia**	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: krwawienia ogółem							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	-	niska***#	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: krwawienia ≥ 2 stopień							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia#	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	średnia^#	krytyczna
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	niska***#	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: istotne klinicznie krwawienia							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	-	niska***#	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: poważne krwawienia							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	-	niska**^#	krytyczna
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rezygnacje z badania ogółem							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	wysoka^	ważne
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	2	średnia**	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka^	ważne
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	-	średnia**	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie	bez poważnych					

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
	z randomizacją (II A)	ograniczeń					
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka^	ważne
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	3	średnia**	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: działania niepożądane o poważnym nasileniu							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka^	ważne
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	3	średnia**	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: działania niepożądane o ≥ 3 stopniu ansilenia							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak		wysoka	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka^	ważne
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	3	średnia**	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: działania niepożądane związane z leczeniem							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka^	ważne
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	3	średnia**	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane							
NCT 00102323	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	zsumowane dane*	tak	3	średnia**	ważne
NCT 00102336	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

1Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

*Zsumowane dane z badań *NCT 00102336* *NCT 00102323* w celu uogólnienia wyników na populację całkowitą z ITP.;

**Zaburzona istota randomizacji;

^Niezachowana analiza ITT (brak danych dla jednego pacjenta).

#Analiza *post hoc*

Tabela 83.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo w 52-tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs SC (NCT 00415532)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: zgony							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: krwawienia ogółem							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: krwawienia ≥ 2 stopień nasilenia wg CTCAE							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: krwawienia ≥3 stopień nasilenia wg CTCAE							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z badania ogółem							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	2	średnia^	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	2*	średnia^	ważna
punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane							
NCT 00415532	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczne ograniczenie (<i>open label</i>)	nie dotyczy	tak	2**	średnia^	ważna

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

^ Niezachowana analiza ITT.

* Dotyczy: poważnych działań niepożądanych ogółem, i trombocytopenii

** Dotyczy transfuzji krwi, nowotwór hematologiczny lub MDS

12. WNIOSKI

12.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badań RCT

Celem niniejszego przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie romiplostymu (Nplate®) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (idiopatycznej) wśród pacjentów, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana, jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z eltrombopagiem, terapią standardową oraz placebo?

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez 2 osoby odnaleziono dwa badania RCT w 24 tyg. horyzoncie czasowym (*NCT 00102336* i *NCT 00102323*), w których bezpośrednio porównywano efektywność romiplostymu (ROM) z placebo (PL), oraz jedno badanie RCT typu *open label* w 52 tyg. okresie leczenia (*NCT 00415532*), w którym porównywano romiplostym ze standardową terapią (SC).

Z uwagi na różny stopień ryzyka pacjentów z ITP w kontekście przebytego (lub nie) zabiegu splenektomii, niniejsza analiza z zależności od dostępnych danych, została przeprowadzona oddzielenie dla trzech subpopulacji pacjentów: po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji łącznej w celu uogólnienia wyników na populację całkowitą.

W wyniku przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej w 24 tyg. okresie leczenia wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu w porównaniu z placebo w każdej z ocenianych subpopulacji. Wyższość romiplostymu wykazano w ocenie częstości wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi na leczenie ogółem, redukcji i/lub zaprzestania leczenia wspomagającego (oprócz pacjentów bez splenektomii) oraz zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego. Ponadto czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w każdej z grup pacjentów stosujących romiplostym był znacznie dłuższy w porównaniu do grupy placebo.

Ocena skuteczności romiplostymu w porównaniu do standardowej terapii w 52 tyg. okresie leczenia potwierdziła wyższą skuteczność romiplostymu w leczeniu ITP. Przeprowadzona analiza wykazała istotnie większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie ROM, natomiast znacznie niższą w przypadku braku wystąpienia odpowiedzi na leczenie, konieczności przeprowadzenia zabiegu splenektomii oraz zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego. Ocena jakości życia pacjentów w długim horyzoncie czasowym nie dostarczyła istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi. Jednak w grupie pacjentów leczonych ROM zidentyfikowano większą poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Analiza bezpieczeństwa w 24 tyg. horyzoncie czasowym nie wykazała żadnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania analizowanych punktów końcowych. Jedynie w przypadku krwawień o ≥ 2 stopniu nasilenia (w subpopulacji pacjentów po splenektomii i w populacji łącznej)

odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść PL. Natomiast w 52 tyg. okresie leczenia potwierdzono lepszy profil bezpieczeństwa romiplostymu w porównaniu do SC w częstości wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem, trombocytopenii, idiopatycznej plamicy małopłytkowej, transfuzji krwi, oraz rezygnacji z badania ogółem. Powyższe różnice pozwalają stwierdzić, iż oceniana interwencja stanowi leczenie lepiej tolerowane w porównaniu ze standardową terapią.

Ponadto prezentowane wyniki w długim horyzoncie czasowym dla romiplostymu potwierdziły wystąpienia odpowiedzi na leczenie u 95% pacjentów w ciągu 277 tyg. leczenia. Dla leku eltrombopag dostępne są jedynie dane dla okresu obserwacji wynoszącego 156 tygodni, gdzie odpowiedź na leczenie odnotowano u 87% pacjentów.

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez 2 osoby nie odnaleziono badań typu *head-to-head* porównujących romiplostym z eltrombopagiem w leczeniu ITP. Autorzy raportu w oparciu o odnalezione badania zdecydowali się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera z wspólną grupą referencyjną - placebo. W wyniku wyszukiwania dla komparatora zidentyfikowano badanie *RAISE* oceniające efektywność kliniczną eltrombopagu z placebo w 26 tygodniowym okresie leczenia pacjentów z ITP.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej na podstawie wyników z analizy pośredniej wykazała wyższą skuteczność ocenianej interwencji w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w całkowitej populacji pacjentów. Ponadto porównany czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie jest znacznie dłuższy w grupie pacjentów przyjmujących romiplostym w porównaniu do pacjentów stosujących eltrombopag.

Pośrednia analiza bezpieczeństwa wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść komparatora w przypadku częstości wystąpienia zawrotów głowy oraz bezsenności. Jednak brak różnic istotne statystycznie pomiędzy lekami w częstości rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych oraz istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu w szansie wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, wskazują na romiplostym jako terapię dobrze tolerowaną oraz o zbliżonym do eltrombopagu profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała większą skuteczność romiplostymu w porównaniu do placebo oraz standardowej opieki oraz zbliżony profil bezpieczeństwa do porównywanych opcji terapeutycznych. Porównanie z eltrombopagiem potwierdziło wyższą skuteczność romiplostymu oraz porównywalny profil bezpieczeństwa, jednak należy z ostrożnością interpretować otrzymane wyniki z uwagi na pośredni charakter analizy.

12.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że romiplostym podawany drogą iniekcji podskórnych jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Zgodnie z ChPL do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) zaliczono wystąpienie bólu głowy. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość po odstawieniu leczenia, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność. Z zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania wymienione zostały także takie działania niepożądane jak: uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania. U pacjentów odnotowano także: bóle mięśni, stawów, kończyn, pleców, zawroty głowy i migreny, parestezje, bezsenność, zatorowość płucną, świąd, wybroczyny i wysypkę, stłuczenia oraz nagłe uderzenia gorąca. Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności.

Dodatkowo, w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nplate[®] zamieszczono informacje dotyczącą wystąpienia zaburzeń naczyniowych (tj. erytromelalgii) pochodzącą ze zgłoszeń spontanicznych, których częstość występowania określono, jako nieznaną.

Na podstawie ostatniego Okresowego Raportu Bezpieczeństwa można stwierdzić, że w analizowanym okresie sprawozdawczym (od 01.02.2011 r. do 31.07.2011 r.) nie zidentyfikowano szczególnych dodatkowych zagrożeń wynikających z leczenia preparatem Nplate[®], a pozytywny stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla romiplostymu w oparciu o badania *extension* (*Grensheimer 2010* i *NCT00116688*) nie potwierdziła wystąpienia działań niepożądanych innych niż zidentyfikowanych w krótkim okresie leczenia. Ponadto nie zaobserwowano nasilenia działań niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.

W niepublikowanym prospektywnym badaniu klinicznym (*NCT 00508820*) na populacji 407 pacjentów z ITP analizowano przede wszystkim bezpieczeństwo romiplostymu. Wykazano, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był relatywnie niski. W ocenianym badaniu najczęściej występującymi AE o nasileniu łagodnym i umiarkowanym były: zaburzenia żołądkowo – jelitowe, zaburzenia ogólne oraz zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej.

Odnotowane w praktyce klinicznej działania niepożądane z obserwacyjnego badania *Khellaf 2011* stanowią uzupełnienie danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania romiplostymu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Na podstawie danych przedstawionych w powyższej próbie klinicznej, można stwierdzić, iż romiplostym podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne w dawce początkowej 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną przez pacjentów z ITP. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: bóle stawów (26%), zmęczenie (13%) oraz nudności (7%).

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Nplate[®] można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą. Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku długiego okresu obserwacji (5 – 6 lat) terapia z udziałem romiplostymu nie wpływa na wystąpienie dodatkowych

działań niepożądanych. Analizowana interwencja okazała się lekiem bardzo dobrze tolerowanym w analizowanej grupie pacjentów.

12.3. Wnioski z innych przeglądów systematycznych

W wyniku systematycznego przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano i szczegółowo przeanalizowano 2 badania wtórne (NICE: TA 221, TA 205) spełniające formalne wymogi przeglądu systematycznego, w których oceniano efektywność kliniczną ROM w leczeniu ITP.

Okres wyszukiwania w odnalezionych przeglądach obejmował badania opublikowane do października 2008 r. (TA 221) oraz do czerwca 2009 (TA 205). Przegląd NICE TA 221 oparto o 2 badania typu RCT (*NCT 00102323*, *NCT 001023361*), w których bezpośrednio porównywano ROM vs PL/SC. Natomiast do opracowania NICE TA 205 włączono: w obrębie porównania ELT vs PL/SC 3 badania RCT (*RAISE*, *TRA100773A*, *TRA100773B*) oraz dla porównania ROM vs PL/SC dwie próby kliniczne (*NCT 00102323*, *NCT 001023361*). W obydwu przeglądach uwzględniono dodatkowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa i w długoterminowym okresie leczenia (ROM: wyniki w 96 tyg.; ELT: wyniki w 55 tyg.)

Wnioski wynikające z przeglądu NICE TA 221 potwierdzają wysoką skuteczność romiplostymu w leczeniu ITP zarówno w populacji pacjentów po splenektomii jak i bez. Wyniki istotne statystycznie na korzyść romiplostymu uzyskano w szansie wystąpienia długotrwałej i ogólnej odpowiedzi na leczenie, częstości stosowania doraźnego leczenia ratunkowego oraz czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Ponadto, odnotowano poprawę jakości życia pacjentów przyjmujących romiplostym wg kwestionariusza ITP-PAQ w domenach tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet. Przeprowadzona ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D potwierdziła istotnie większą poprawę jakości życia w grupie ROM w porównaniu do PL (metoda regresji liniowej). Liczba odnotowanych działań niepożądanych została uznana za niewielką, tym samym terapię z zastosowaniem romiplostymu uznano za terapię bezpieczną. Ponadto, podkreślono istotną redukcję częstości występowania epizodów krwawień o umiarkowanym i poważnym nasileniu odnotowanych w grupie romiplostymu. Ocenianą interwencję uznano za lek skuteczny w leczenie pacjentów z ciężką postacią choroby ITP.

W opracowaniu wtórnym NICE (TA 205) potwierdzono skuteczność kliniczną eltrombopagu w porównaniu do placebo w zakresie ocenianych punktów końcowych. W grupie ELT odnotowano istotnie niższą liczbę krwawień ogółem (1-4 WHO) oraz krwawień klinicznie istotnych (2-4 WHO) w porównaniu do grupy PL. Stwierdzono jednak brak różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupą eltrombopagu, a grupą placebo w ocenie poważnych krwawień (3-4 WHO). Dodatkowo, zauważono istotne ograniczenie analizy wynikające z włączenie do badania znacznej liczby pacjentów, niezgodnych z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym. W przeglądzie NICE TA 221 uwzględniono badania dotyczące romiplostymu dla dłuższego okresu obserwacji (96 tyg.) w porównaniu do przeglądu TA 205, gdzie oceniano eltrombopag jedynie po 55 tyg. okresie leczenia. Zatem, skuteczności leku Revolade® 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 wskazaną rejestracją.

W dokumencie NICE TA 205 została przedstawiona pośrednia analiza ELT vs ROM w przypadku dwóch punktów końcowych: długotrwała odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź na leczenie ogółem. Przedstawione dane wykazały różnice znamienne statystycznie na korzyść romiplostymu w przypadku populacji łącznej dla odpowiedzi na leczenie ogółem. Pomimo stwierdzonej niepewności otrzymanych wyników z analizy pośredniej, zauważono iż uzyskane wyniki dla odpowiedzi na leczenie ogółem przemawiają na korzyść romiplostymu.

Podsumowując, przegląd NICE TA 221 stanowił podstawę do uzyskania pozytywnej rekomendacji dla romiplostymu (Nplate[®]), natomiast przegląd NICE TA 205 do uzyskanie rekomendacji negatywnej dla eltrombopagu (Revolade[®]).

13. OGRANICZENIA

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przeglądów systematycznych w ocenie ograniczeń należy uwzględnić cechy samej analizy, jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których:

- wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- nie wykonano splenektomii, z uwagi na przeciwwskazanie do jej przeprowadzenia [2].

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku [2].

Wykluczono, zatem te badania, w których oceniano pacjentów: poniżej 18 r.ż. (pacjenci pediatryczni) lub rasy wschodnio – azjatyckiej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Nplate® [2], romiplostym w leczeniu ITP podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w dawce początkowej wynoszącej 1 µg/kg masy ciała tygodniowo. Kolejne dawki leku powinny być zwiększane o 1 µg/kg m. c. tygodniowo do czasu uzyskania przez chorego liczby płytek krwi powyżej 50 000/µl. Jeśli liczba płytek będzie zbyt duża, leczenie może zostać przerwane. Maksymalna dozwolona tygodniowa dawka leku wynosi 10 µg/kg m. c. Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 µg/kg m.c. liczba płytek krwi nie wzrośnie do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały romiplostym w dawce innej niż określonej w ChPL oraz uwzględniały okres leczenia krótszy niż 24 tygodnie zostały wykluczone z niniejszej analizy.

Dodatkowo, z analizy wyłączono badania: bez grupy kontrolnej, bez randomizacji oraz eksperymenty, w których liczba pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych była mniejsza niż 10 osób. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Należy podkreślić również fakt, iż autorzy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego między 06-12-2011 r. a 08-12-2011 r. odnaleziono 4 badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. W przypadku porównania romiplostymu (ROM) z leczeniem standardowym (SC) oraz placebo (PL) odnaleziono badania typu *head-to-head*, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie analizy bezpośredniej. W przypadku porównania romiplostymu (ROM) z eltrombopagiem (ELT) z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ww. interwencje, koniecznym było przeprowadzenie analizy pośredniej metodą Buchera. W związku z powyższym, do analizy bezpośredniej włączono łącznie 3 badania, z czego 2 próby kliniczne (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*) włączono do porównania ROM vs PL, a jedno (*NCT 00415532*) do porównania ROM vs SC, natomiast do analizy pośredniej włączono 1 próbę kliniczną (*RAISE*) porównującą ELT vs PL.

Przeprowadzona analiza heterogeniczności klinicznej wskazuje na występowanie istotnych różnic pomiędzy badaniami *NCT 00102323* i *NCT 00102336* głównie w obrębie analizowanych parametrów klinicznych i terapeutycznych. W kontekście zidentyfikowanych rozbieżności pomiędzy badaniami podjęto decyzję o nie wykonywaniu metaanalizy z powyższych badań. Zdecydowano również o przeprowadzeniu analizy w zależności od dostępnych danych oddzielnie dla pacjentów po splenektomii (*NCT 00102323*) i bez splenektomii (*NCT 00102336*), ze względu na różny stopień ryzyka w poszczególnych grupach oraz dla populacji ogółem (zsumowane dane z badań *NCT 00102323* i *NCT 00102336*).

Ze względu na znaczną różnicę w horyzontach czasowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania ROM vs PL, autorzy przedstawili wyniki dla skuteczności klinicznej odrębnie w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) oraz osobno w 52 tygodniowym okresie leczenia (*NCT 00415532*). Powyższy brak statystycznej agregacji danych jest podyktowany był również faktem, iż pomiędzy ww. badaniami zidentyfikowano istotne różnice zarówno kliniczne, jak i metodologiczne.

W celu przeprowadzenia analizy pośredniej porównującej skuteczność kliniczną romiplostymu z eltrombopagiem zestawiono wyniki analiz efektywności klinicznej romiplostymu z placebo (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*) oraz eltrombopagu z placebo (*RAISE*) w leczeniu ITP u pacjentów po splenektomii, bez splenektomii oraz w populacji ogółem. W przypadku niniejszego opracowania, celem zmniejszenia heterogeniczności między poszczególnymi eksperymentami, pośrednią analizę ROM vs ELT przeprowadzono jedynie z uwzględnieniem 6-miesięcznego okresu obserwacji (24-26 tyg.) dla populacji bez splenektomii, po zabiegu splenektomii oraz dla obydwu tych populacji łącznie. Wyniki obarczone najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia błędów, a przez to najbardziej miarodajne pochodzą z badań o zbliżonym okresie obserwacji oraz podobnych kryteriach włączenia pacjentów.

Należy jednak pamiętać, że niektóre działania niepożądane mogą ujawnić się po upływie wyżej wymienionego okresu. Istnieje, zatem konieczność uzupełnienia danych dotyczących profilu bezpieczeństwa o próby kliniczne z dłuższym okresem obserwacji. W związku z powyższym, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono poza badaniami RCT, również eksperymenty IV fazy (efektywność praktyczna) uwzględniające najczęściej tylko pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż

w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

Największe ograniczenia w interpretacji wiążą się z samą metodą analizy pośredniej. Porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych [3] wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej romiplostymu (Nplate®) w leczeniu ITP jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Nplate®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania romiplostymu był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności romiplostymu dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

13.1. Ograniczenia wyników

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [4] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy 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 pożądane 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).

Na podstawie materiałów zamieszczonych na stronach agencji FDA (*Romiplostim – FDA Oncologic Drugs Advisory Committee 12 March 2008*) [5] 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: długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, brak odpowiedzi, czas

utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego, zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego, jakość życia (ITP-PAQ, SF-36v2, FACIT – Fatigue, FACT-Th6, MEI-SF), zgony, rezygnacje z leczenia, działania niepożądane (poważne, ogółem, związane z leczeniem, inne) bezpieczeństwo. 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.

Zdaniem autorów niniejszego przeglądu, analiza ITT dla porównania ROM vs PL została zachowana jedynie w badaniu *NCT 00102323* (wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji). Ze względu na swoją specyfikę punkt końcowy: redukcja i/lub zaprzestanie leczenia wspomagającego stanowi wyjątek, w obrębie tego punktu końcowego wyniki zostały przedstawione tylko dla populacji pacjentów, którzy otrzymywali leczenie wspomagające (analiza ITT niezachowana).

W przypadku próby klinicznej *NCT 00102336* analiza ITT nie została zachowana zarówno w ocenie skuteczności, jak również w ocenie bezpieczeństwa. W wyniku błędu jeden z pacjentów losowo przydzielony do grupy placebo otrzymał 3 dawki romiplostymu. W związku z tym, w analizie skuteczności klinicznej pacjent ten został uwzględniony w grupie PL (ROM vs PL; 41 vs 21), natomiast w analizie bezpieczeństwa tylko w grupie ROM (42 vs 20). Podobną sytuację obserwujemy w przypadku wyników dla 52-tygodniowego okresu obserwacji z eksperymentu *NCT 00415532*, gdzie w ocenie punktów końcowych z zakresu analizy skuteczności nie zachowano protokołu ITT, z kolei w ocenie wyników z analizy bezpieczeństwa uwzględniono populację pacjentów, która przyjęła przynajmniej jedną dawkę leku (*safety population*).

Należy podkreślić, iż analizy, w których wyniki nie zostały przedstawione na populację ITT mogą charakteryzować się mniejszą wiarygodnością ze względu na zachwianie istoty randomizacji (niższa wiarygodność wewnętrzna z uwagi zachwianie istoty randomizacji, natomiast wyższa wiarygodność zewnętrzna, czyli większe uogólnienie otrzymanych wyników na populację docelową).

W badaniu *RAISE* bezpośrednio porównującym ELT vs PL analiza ITT została zachowana w ocenie skuteczności. Z kolei wyniki dla analizy bezpieczeństwa uwzględniały 135 osób w grupie eltrombopagu i 61 pacjentów w grupie placebo (jeden pacjent nie otrzymał dawki placebo i został wykluczony z analizy bezpieczeństwa).

Dodatkowo za istotne ograniczenie wyników płynących z badania *RAISE* należy uznać włączenie do badania znaczącej liczby pacjentów, niezgodnych z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym dla leku eltrombopag. Do badania włączono pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, jednocześnie nie określając czy u tych pacjentów zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, czego wymaga wskazanie rejestracyjne omawianego leku.

Ponadto, w porównaniu ELT vs PL ocenę punktów końcowych takich jak: długotrwała odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź na leczenie ogółem przeprowadzono 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.

Należy podkreślić, iż ocena skuteczności i bezpieczeństwa zarówno dla porównania ROM vs PL, ELT vs PL oraz porównania pośredniego ROM vs ELT została przeprowadzona (w zależności od dostępnych danych wejściowych) oddzielnie dla pacjentów po i bez splenektomii, ze względu na różny stopień ryzyka w poszczególnych grupach oraz populacji ogółem (zsumowane dane z badań *NCT 00102323* i *NCT 00102336*) w celu uogólnienia wyników na populację całkowitą z ITP. Podkreślić należy, iż nie przeprowadzono została statystyczna agregacja danych z badań o jednakowych okresach obserwacji (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*), z uwagi na zidentyfikowane różnice w obrębie analizowanych parametrów klinicznych oraz terapeutycznych.

Należy podkreślić, że wyniki ocenianego punktu końcowego w badaniu RAISE z uwagi na sposób analizy – *post hoc* – stanowią dane „wątpliwe i niepewne” w porównaniu do analizy prospektywnej przedstawionej dla romiplostymu. Sami autorzy badania RAISE w liście do wydawców *Lancet*, zwrócili uwagę na niepewność w kwestii wniosków płynących z długotrwałej odpowiedzi na leczenie rozpatrywanej w ramach analizy *post hoc*.

Istotnym jest fakt, iż w przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych.

Rygorystyczne kryteria włączenia pacjentów do analizowanych prób klinicznych zmniejszają możliwość odniesienia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej.

Dodatkowym ograniczeniem mogącym mieć wpływ, na jakość otrzymanych wyników są różnice w definicjach niektórych punktów końcowych (np.: w odpowiedzi na leczenie ogółem). Ponadto potwierdzono istotną różnicę w częstotliwości dokonywania pomiarów płytek krwi pomiędzy badaniami *NCT 00102323*, *NCT 00102336* (ocena co tydzień w ciągu, co najmniej 6 tygodni podczas 8 ostatnich tygodni leczenia), a badaniem RAISE (ocena co 4 tygodnie co najmniej 6 z 8 ostatnich tygodni leczenia).

Dodatkowo, w przypadku oceny dla 2 punktów końcowych (długotrwała odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź na leczenie ogółem) wyniki dla porównania ROM vs PL przeprowadzono na podstawie analizy prospektywnej, natomiast w przypadku porównania ELT vs PL na podstawie analizy *post-hoc*. Autorzy raportu pomimo ww. rozbieżności postanowili przeprowadzić analizę pośrednią ROM vs ELT jedynie dla 4 punktów końcowych z zakresu skuteczności tj. długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego. W przypadku pozostałych punktów końcowych zidentyfikowane rozbieżności uznano za znaczące oraz uniemożliwiające przeprowadzenia analizy pośredniej.

Ponadto znacząco różne definicje punktu końcowego z zakresu oceny bezpieczeństwa tj. – krwawienia, pomiędzy badaniami *NCT 00102323* i *NCT 00102336* (ocena przy użyciu wewnętrznej skali oceny klinicznej badacza: *clinical investigator scale; CIS*), a badaniem RAISE (ocena na podstawie skal WHO, NCI CTCAE) utrudniły przeprowadzenie analizy porównawczej romiplostymu z eltrombopagiem. Analizę pośrednią ROM vs ELT dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o działania niepożądane (które wystąpiły u > 10%

pacjentów przynajmniej w jednej z analizowanych grup), zgony oraz rezygnacje z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.

Potwierdzona heterogeniczność (klinicznych i metodologicznych) ma znaczenie w kontekście przeprowadzenia porównania pośredniego (ROM vs ELT), dlatego wyniki uzyskane z analizy pośredniej należy interpretować z dużą ostrożnością.

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Nplate® (romiplostym) nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W obrębie żadnej z przeszukiwanych baz medycznych nie zastosowano filtrów na którymkolwiek z etapów tworzenia strategii wyszukiwania.

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov. Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego leku.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim. Wprowadzenie tego typu ograniczenia niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, jednak jest poparte zaleceniami dotyczącymi języka publikacji uwzględnionymi w wytycznych AOTM.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby w dniu 12-04-2012 r. odnaleziono 4 badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Jedynie w przypadku porównania romiplostymu z placebo oraz romiplostymu z leczeniem standardowym odnaleziono badania typu *head-to-head*, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie analizy bezpośredniej. W przypadku porównania romiplostymu z eltrombopagiem nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ww. interwencje. Autorzy opracowania zdecydowali się wykonać analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). W tym celu przeprowadzono kolejne wyszukiwanie celem odnalezienia badań pierwotnych z eltrombopagiem.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano 4 badania wtórne (NICE: TA 221 [6, 7, 8], TA 205 [9, 10, 11]; *Zeng 2011* [12], *CAMUH 2010* [13]) spełniające formalne wymogi przeglądu systematycznego, w których oceniano efektywność kliniczną romiplostymu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej:

Z uwagi na predefiniowane kryteria włączenia w rozdziale 8 („Wyniki innych przeglądów systematycznych”) zostały omówione wyniki jedynie 3 w/w przeglądów systematycznych (NICE: TA 221, TA 205, *Zeng 2011*).

Do analizy bezpośredniej włączono dwa badania randomizowane z podwójnym zaślepieniem oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romiplostymu z placebo w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których splenektomia nie przyniosła poprawy (*NCT 00102323*) oraz u których nie wykonano splenektomii (*NCT 00102336*).

Zidentyfikowano badanie *NCT 00415532* oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w porównaniu ze standardową opieką medyczną (*standard of care, SC*) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Włączona próba kliniczna jest badaniem typu RCT, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open label*). Badanie *NCT 00415532* jest jednym z wiarygodnych źródeł danych klinicznych dla porównania efektywności klinicznej romiplostymu ze standardową opieką, ze względu na długi horyzont czasowy badania (52 tygodnie) oraz liczną populację pacjentów włączoną do badania (234 pacjentów) z ITP. Należy zauważyć, że jednostka chorobowa ta, stanowi chorobę rzadką, gdzie dokonanie oceny technologii medycznej jest zagadnieniem trudnym m.in. ze względu na niewielką populację pacjentów a tym samym trudności w prowadzenie miarodajnych. Dlatego też, wnioski płynące z badania *NCT 00415532* stanowią tak istotne źródło informacji.

W procesie systematycznego wyszukiwania dla eltrombopagu, odnaleziono jedno randomizowane badanie, podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu przez okres 26 tygodni (*RAISE*) u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością.

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia okres obserwacji uwzględniony w badaniach nie powinien być krótszy niż 24 tyg. Kolejne kryteria wykluczenia z analizy dotyczyły: minimalnej liczby pacjentów uczestniczącej w badaniu (≤ 10 pacjentów w ramieniu terapeutycznym) oraz rasy wykazującej znaczące różnice w ocenie wyników leczenia (chorzy rasy wschodnio – azjatyckiej). W związku z powyższym, z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji (6 tyg.) z analizy głównej wyłączono dwa badania oceniające efektywność eltrombopagu – *TRA 100773A* [1], *TRA 100773B* [2] oraz jedno badanie oceniające efektywność romiplostymu – *Bussel 2006* [3]. Dodatkowo, próba kliniczna *Bussel 2006* była eksperymentem przeprowadzonym na bardzo małej populacji chorych - do badania włączono jedynie 21 pacjentów, którzy w okresie sześciu tygodni otrzymywani: 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. ($N = 8$), 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. ($N = 8$) lub 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. ($N = 1$) romiplostymu oraz placebo ($N = 4$). W wyniku zastosowanych kryteriów, z analizy wykluczono także badanie *Shirasugi 2011* [1], ze względu na ukierunkowanie badania na populację pacjentów o rasie wschodni – azjatyckiej.

Dodatkowo z analizy wyłączono 1 prospektywne, badanie kliniczne I-II fazy *Newland 2006* [1] z powodu zarówno braku randomizacji, zbyt małej populacji pacjentów, zbyt krótkiego okresu obserwacji, jak również brak poszukiwanej grupy kontrolnej.

W celu uzupełniania analizy głównej o dane pochodzące z badań obserwacyjnych o długim horyzoncie czasowym wykonano dodatkową analizę bezpieczeństwa, do której włączono m.in. badania: *Gernsheimer 2010*, *NCT 00116688* oraz *Khellaf 2011*. W przeciwieństwie do analizy głównej w dodatkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniano również dane z abstraktów oraz doniesienia konferencyjne. Uznano za istotne wykazanie profilu skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (3 i 5 lat) oraz pełnego profilu bezpieczeństwa romiplostymu poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych,

ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem romiplostymu, podjęto decyzję o przeprowadzeniu obszernego wyszukiwania dostępnych materiałów. Wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w opracowaniu PSUR. Zatem po przeszukaniu urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak EMA, FDA oraz URPL (data wyszukiwania: 12-04-2012 r.), analizę bezpieczeństwa oparto głównie o dane płynące z PSUR, jako że stanowią pełniejszą informację na temat bezpieczeństwa stosowania leku. W/w urzędy zawierają analogiczne informacje i stanowią jedynie potwierdzenie danych na temat bezpieczeństwa płynących z opracowania PSUR.

14.2. Wybór komparatora

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 zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną 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 [4].

Romiplostym (Nplate®) należy do grupy agonistów receptora TPO, który z dniem 27 maja 2005 roku oznaczony został przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) jako sierocy produkt leczniczy (ang. *orphan drug*) [5, 14]. 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 jednak podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką liczbę 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 immunologiczną plamicą małopłytkową wymaga wieloaspektowego podejścia, co skutkuje brakiem jednej zdefiniowanej metody postępowania terapeutycznego u tych chorych. Standardy postępowania leczniczego u dorosłych pacjentów z immunologiczną plamicą małopłytkową 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 samoistnej plamicy małopłytkowej [16, 17].

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, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab. Ponadto, w krwawieniach zagrażających życiu stosowane są również: dożylna immunoglobulina, duże dawki metyloprednizolonu, przetoczenia koncentratu płytek, rekombinowany czynnik VII. W najbardziej opornych przypadkach stosowane jest skojarzone leczenie immunosupresyjne: (cyklofosamid, winkrystyna, prednizon, winkrystyna z azatiopryną lub etopozydem, alemtuzumab) oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych [18, 19]. Natomiast zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego opcją najskuteczniejszą, jak również rekomendowaną jest zastosowanie leczenia z udziałem romiplostymu. Romiplostym jest zalecany do stosowania 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 [17, 20]. 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 [16, 17, 18, 19, 20] 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, leków immunosupresyjnych (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna), danazol, leków cytotoksycznych (cyklofosamid, alkaloidy Vinca) jest powszechnie stosowaną praktyką w leczeniu idiopatycznej plamicy małopłytkowej, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak również pacjentów, u których nie wykonano zabiegu splenektomii. Spośród prezentowanych leków tylko agoniści receptora trombopoetyny oraz azatiopryna mają rejestrację do leczenia ITP.

Natomiast, biorąc pod uwagę art. 25 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [21] 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. Ponadto w przypadku braku

porównania z aktywnymi komparatorami, zostanie także zrealizowane porównanie z placebo. Wybór komparatorów jest zgodny z wymogami AOTM oraz ustawą refundacyjną.

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszego raportu stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), 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 [2]. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku [2] oraz z populacją której dotyczy wnioskowany program lekowy.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową.

Populację pacjentów włączonych do badań nad romiplostymem stanowią osoby z najcięższą postacią choroby, z wysokim ryzykiem krwawień, wymagające tym samym częstego zastosowania doraźnej terapii ratunkowej.

Dodatkowo za istotne ograniczenie wyników płynących z badania *RAISE* należy uznać włączenie do badania znaczącej liczby pacjentów, niezgodnych z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym dla leku eltrombopag. Do badania włączono pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, jednocześnie nie określając czy u tych pacjentów zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, czego wymaga wskazanie rejestracyjne omawianego leku. Analizowane badanie *RAISE* stanowi jedyny dowód odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu (ang. *best evidence possible*).

Różnica w maksymalnej dozwolonej dawce romiplostymu w badaniach włączonych do analizy głównej *NCT 00102323* oraz *NCT 00102336* (15 µg/kg m.c.) vs ChPL Nplate® (10 µg/kg m.c.), nie powinna mieć istotnego wpływu na odniesienie wyników do rzeczywistej praktyki klinicznej, ze względu na przewlekły charakter choroby, a tym samym długoterminowe przyjmowanie leku. Ponadto mediana dawki romiplostymu w badaniu *NCT 00102323* (pacjenci po splenektomii) wynosiła w przybliżeniu 3 µg/kg m.c. natomiast 2 µg/kg m.c. w próbie klinicznej *NCT 00102336* (pacjenci po splenektomii). Przy tym średnia dawka romiplostymu w/w badaniach nie przekraczała 10 µg/kg m.c. na żadnym z analizowanych etapów badania.

Wyniki badania obserwacyjnego *Wadenvik 2012* [31] (*interim results*) przeprowadzonego na populacji 209 pacjentów z ITP przyjmujących romiplostym przez okres 2 lata, wskazują na medianę średniej tygodniowej dawki romiplostymu na poziomie 2,9 (Q1: 1,5;Q2: 4,1) mg/kg m.c./tydzień. Zatem biorąc pod uwagę wyniki płynące z rutynowej praktyki klinicznej można wnioskować, iż w rzeczywistych warunkach klinicznych pacjenci nie otrzymują tak wysokich dawek leku, jak maksymalna dozwolona dawka w protokole badania włączonym do analizy głównej.

Przeprowadzona analiza heterogeniczności klinicznej wskazuje na występowanie istotnych różnic pomiędzy badaniami *NCT 00102323* i *NCT 00102336* głównie w obrębie analizowanych parametrów klinicznych i terapeutycznych. W kontekście zidentyfikowanych rozbieżności pomiędzy badaniami podjęto decyzję o nie wykonywaniu metaanalizy z powyższych badań. Zdecydowano również o przeprowadzeniu analizy w zależności od dostępnych danych oddzielnie dla pacjentów po splenektomii (*NCT 00102323*) i bez splenektomii (*NCT 00102336*), ze względu na różny stopień ryzyka w poszczególnych grupach oraz dla populacji ogółem (zsumowane dane z badań *NCT 00102323* i *NCT 00102336*).

Dokonując analizy statystycznej, w przypadku oceny efektywności klinicznej (ROM vs PL oraz ROM vs SC) wyniki zostały przedstawione osobno dla krótkiego (24 tygodnie) oraz długiego okresu obserwacji (52 tygodnie). Stwierdzona powyżej heterogeniczność kliniczna uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy (dla populacji łącznej dane zostały zsumowane) dla krótkiego okresu leczenia (*NCT 00102323* i *NCT 00102336*), natomiast rezultaty uzyskane po 52 tygodniach terapii pochodzą z analizy pojedynczego badania (*NCT00415532*). Podczas dokonywania agregacji danych przeprowadzono trzy odrębne analizy statystyczne: analiza dla pacjentów po splenektomii; analiza dla pacjentów bez splenektomii; analiza dla populacji łącznej.

Analiza dla porównania ELT z PL została przedstawiona jedynie dla 26-tygodniowego okresu obserwacji (*RAISE*).

Leczenie romiplostymem powinno trwać tak długo, jak długo utrzymuje się korzystna reakcja na lek, przy czym zgodnie z ChPL preparatu *Nplate*[®] po 4 tygodniach od podania leku, w przypadku braku odpowiedzi należy przerwać leczenie. Natomiast, w przypadku uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/L$) odpowiedź na leczenie powinna utrzymywać się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki. Zatem czasy obserwacji w analizowanych eksperymentach klinicznych uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej bezpieczeństwa romiplostymu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Kwestią, która może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu, a tym samym mieć wpływ na wiarygodność zewnętrzną otrzymanych wyników jest stosowanie przez pacjentów leków dodatkowych (terapia wspomagająca), co może zamazywać obraz uzyskanych wyników. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji. Autorzy raportu jednomyślnie stwierdzili, iż zastosowane leczenie wspomagające u pacjentów z ITP jest standardową praktyką

kliniczną i w związku z tym nie wpływa na wypaczenie wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili dane zawarte na stronach agencji FDA (*Romiplostim – FDA Oncologic Drugs Advisory Committee 12 March 2008*) [5] 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.

We włączonych próbach klinicznych zgodnie z wytycznymi AOTM analizowano istotne kliniczne punkty końcowe mające znaczenie dla pacjenta w przebiegu omawianej jednostki chorobowej takie jak: jakość życia, zgony, krwawienia, działania niepożądane (poważne, ogółem, związane z leczeniem). Z uwagi na przewlekły charakter choroby niemożliwa jest analiza danych w oparciu o częstość wystąpienia wyleczeń bądź też nowych zachorowań. W związku z powyższym, jedyną miarą poprawy stanu zdrowia pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną jest ocena odpowiedzi na leczenie (długotrwała odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem, brak odpowiedzi, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie). Ponadto, panel ekspercki FDA [22] zatwierdził, że ww. punkt końcowy (długotrwała odpowiedź na leczenie) jest adekwatny w ocenie klinicznych korzyści w przewlekłym leczeniu ITP.

Należy podkreślić, iż krwawienia stanowią nadrzędną rolę w ocenie poprawy stanu zdrowia pacjentów z ITP. W analizie efektywności klinicznej oceniono krwawienia w ramach analizy bezpieczeństwa wykazując przewagę romiplostimu nad standardową terapią oraz placebo.

Zaprezentowane wyniki z analizy pośredniej ROM vs ELT należy interpretować z ostrożnością. Jednakże w obliczu braku badań typu *head-to-head* jedyną metodą pozwalającą na porównanie dwóch interwencji (leki sieroce) jest porównanie pośrednie, które obecnie stanowi najlepszy dostępny dowód naukowy (ang. *best evidence possible*).

Należy jednak zwrócić uwagę, iż eksperymenty włączone do analizy pośredniej (ROM vs PL oraz ELT vs PL) charakteryzują się wysoką wiarygodnością oraz podobieństwem w zakresie oceny metodologicznej. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy badania (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*, *RAISE*) oznaczone były numerem II A. Stanowią tym samym poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją. Dodatkowo, w każdym ww. eksperymencie zastosowano podwójne zaślepienie ograniczające wpływ czynników psychologicznych. Podsumowując, włączone do porównania pośredniego próby kliniczne otrzymały po 5 punktów w skali Jadad (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*, *RAISE*). Również w zakresie aspektów klinicznych porównywane eksperymenty były zbliżone.

Długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia oraz liczebność badanych populacji (przeprowadzona statystyczna agregacja danych) pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Błąd publikacji (ang. *publication bias*) wskazuje na tendencję do częstszego publikowania w czasopiśmie naukowych doniesień z badań, w których uzyskano pozytywne wyniki, niż z takich,

w których uzyskano wyniki negatywne albo wykazano brak różnic. Ze względu na niewielką liczbę dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań wśród pacjentów z chorobą rzadką, ryzyko wystąpienia błędu publikacji wydaje się być znikome.

Przeprowadzona ocena jakości dostępnych danych zgodnie z systemem GRADE [rozdz. 11] w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym w badaniach oceniających efektywność kliniczną romiplostymu, potwierdziła wysoką jakość danych zarówno dla populacji pacjentów po splenektomii, jak i bez splenektomii w obrębie analizowanych punktów końcowych, także tych istotnych z punktu widzenia pacjenta. Zatem można uznać, iż wielkość efektu romiplostymu została prawidłowo oszacowana. W przypadku oceny jakości życia ocena jakości danych wskazała na średnią poziom jakości dostępnych danych z uwagi na zbyt małą liczbę danych oraz duże prawdopodobieństwo, iż część wyników nie została opublikowana. Jednak należy zauważyć, iż nie istnieją uzasadnione wątpliwości w kwestii odniesienia wyników płynących z ocenianych badań na populację rzeczywistą. Jakość danych analizowanych w ocenie bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w 24 tygodniowym okresie leczenia również była wysoka. Obniżona jakość danych w przypadku krwawień wynika z oceny punktu końcowego w ramach analizy *post – hoc*. Jakość danych w długoterminowym okresie leczenia romiplostymem zarówno w ocenie skuteczności jak i bezpieczeństwa jest niższa w porównaniu z ocenianą w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym, ze względu na metodologię (badanie typu *open – label*).

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy badania (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*, *NCT 00415532*, *RAISE*) oznaczone były numerem II A co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny skuteczności terapii. Jedynie w próbie klinicznej *NCT 00415532* nie zastosowano maskowania próby (eksperyment typu *open-label*).

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Jedynie badanie *NCT 00415532* otrzymało 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia, z uwagi na brak zastosowania zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji. Pozostałe próby kliniczne charakteryzowały się bardzo wysoką wiarygodnością i otrzymały po 5 punktów w skali Jadad (*NCT 00102323*, *NCT 00102336*, *RAISE*).

Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało opisane w badaniu *RAISE*. Również w badaniach *NCT 00102323*, *NCT 00102336* przedstawiono opis losowej alokacji pacjentów do grup metodą randomizacji blokowej przy użyciu systemu IVRS. W próbie klinicznej *NCT 00415532* nie zamieszczono informacji na temat utajnienia procesu randomizacji. Ukrycie kodu randomizacji w badaniach klinicznych zapobiega wystąpieniu błędu selekcji.

Jedynie w dwóch próbach klinicznych: *NCT 00102323* oraz *RAISE* wyniki większości punktów końcowych zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów

poddanych procesowi randomizacji (szczegółowe dane dotyczące protokołu ITT przedstawiono w rozdziale 13.1).

14.5. Zestawienie wyników i wniosków z innymi przeglądami

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
- *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach od 06-12-2011 r. do 08-12-2011 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Odnaleziony przegląd *Zeng 2011*, z uwagi na odmienny schemat PICO, a tym samym cel analizy obejmujący ocenę grupy leków tj.: agonistów receptora trombopoetyny (TPO), a nie samego romiplostymu uniemożliwia odniesienie się do oddzielnych wniosków dla romiplostymu. Jedynie można zauważyć, że badania uwzględnione w przeglądzie *Zeng 2011* oraz oceniane punkty końcowe są zbieżne z ocenianymi w opracowaniu IA.

W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne NICE: TA 221 i TA 205 oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w leczeniu ITP. Tok analityczny, włączone do analiz badania, oceniane punkty końcowe, wyniki i wnioski płynące z ww. opracowań są prawie całkowicie zbieżne z wynikami uzyskanymi w opracowaniu IA, potwierdzając tym samym jego wysoką wiarygodność. Nieznaczne różnice w obrębie niektórych wyników w ramach analizy pośredniej (punkt końcowy: odpowiedzi na leczenie ogółem) wynikają z odmiennych definicji punktów końcowych oraz danych wyjściowych (*data update*). Zaprezentowane wyniki dla głównych punktów końcowych w analizach bezpośrednich mogą wykazywać nieznaczne różnice wynikające z różnych metod statystycznych zastosowanych w obliczeniach. Jednak wszystkie otrzymane wyniki są zbieżne w kontekście kierunku uzyskanych istotności statystycznych, a uzyskane wartości wyników są porównywalne.

Zgodnie z wnioskami zamieszczonymi w przeglądzie NICE TA 221, romiplostym należy uznać za lek o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu ITP. W dokumencie NICE TA 205 została przedstawiona pośrednia analiza ELT vs ROM i wykazała różnicę znamioną statystycznie na korzyść romiplostymu w przypadku populacji łącznej dla odpowiedzi na leczenie ogółem.

Przeprowadzona przez IA zarówno analiza bezpośrednia romiplostymu z placebo oraz standardową terapią jak i analiza pośrednia z eltrombopagiem zidentyfikowała heterogeniczności opisane w przeglądach NICE i potwierdziła wyniki w nim otrzymane.

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowe omówieniem znajduje się w rozdziale 8 („Wyniki innych przeglądów systematycznych”).

14.6. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej

14.6.1. NCT 00116688 [26]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w długim horyzoncie czasowym (*Grensheimer 2010* [23] i *NCT00116688* [24, 25, 26, 27, 28]) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Ww. próby kliniczne są badaniami przedstawionymi wcześniej w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy (wg PICO): brak poszukiwanego komparatora. Jednakże ze względu na fakt, iż powyższe eksperymenty zawierają istotne dane dotyczące efektywności klinicznej romiplostymu w długim horyzoncie czasowym tj. 144 tyg. (*Grensheimer 2010*) i 277 tygodni (*NCT00116688*) zostały włączone do dyskusji niniejszego raportu.

Definicję ocenianych punktów końcowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 84
Definicje i sposób oceny punktów końcowych (NCT 00116688)

Punkt końcowy	NCT 00116688
Odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ otrzymana w dowolnym momencie badania, z wykluczeniem odpowiedzi na leczenie w ciągu 8 tygodni po przyjęciu terapii ratunkowej.
Zastosowanie /redukcja leczenia wspomagającego	Liczba oraz odsetek pacjentów, u których zakończono lub zredukowano leczenie wspomagające (ITP) z udziałem kortykosteroidów, danazolu, azatiopryny w trakcie 277 tygodni leczenia romiplostymem

Odpowiedź na leczenie ogółem

Wśród pacjentów włączonych do próby klinicznej NCT 00116688 wystąpienie odpowiedzi na leczenie w ciągu 277 tygodni trwania badania odnotowano u 275 z 291 pacjentów (95%).

Zaprzestanie/redukcja leczenia wspomagającego

W badaniu *NCT00116688* zaprzestanie lub redukcja leczenia wspomagającego w trakcie 277 tygodni leczenia romiplostymem miała miejsce u 30/37 pacjentów (81%).

W kontekście oceny skuteczności klinicznej romiplostymu w długim horyzoncie czasowym należy zauważyć, że dla eltrombopagu dostępne są jedynie dane dla okresu obserwacji wynoszącego 156 tygodni, gdzie odpowiedź na leczenie odnotowano u 87% pacjentów [29].

14.6.2. NCT 00508820 [30]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono również jedno prospektywne, nierandomizowane (nieopublikowane) wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (NCT 00508820). Powyższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej ze względu na brak randomizacji oraz grupy kontrolnej. Do badania włączono 407 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. W badaniu analizowano dwie grupy pacjentów w zależności od poziomu wyjściowej dawki romiplostymu: 1 µg (168 pts) i 3 µg (239 pts).

Powyższa próba kliniczna jest otwartą próbą kliniczną (*open-label*), w której analizowano przede wszystkim bezpieczeństwo romiplostymu. Jednak ze względu na ocenę skuteczności w długim horyzoncie czasowym tj. około 201 tygodni, podjęto decyzję o uwzględnieniu niniejszych danych.

Definicję ocenianych punktów końcowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 85
Definicje i sposób oceny punktów końcowych (NCT 00508820)

Punkt końcowy	NCT 00508820
Odpowiedź na leczenie (definicja 1.)	Liczba i odsetek pacjentów, u których liczba płytek została podwoja względem wartości wyjściowej i wynosi $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$.
Odpowiedź na leczenie (definicja 2.)	Liczba i odsetek pacjentów, u których liczba wzrosła o $\geq 20\ 000/\mu\text{L}$ względem wartości wyjściowej.

Dane na temat ocenianych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86
Definicje i sposób oceny punktów końcowych (NCT 00508820)

Punkt końcowy	NCT 00508820	
	Grupa 1 (DW: 1 µg) N=168 n (%)	Grupa 2 (DW: 3 µg) N=239 n (%)
Odpowiedź na leczenie (def. 1)	156 (93)*	214 (90)*
Odpowiedź na leczenie (def. 2)	160 (95)*	220 (92)*

DW- dawka wyjściowa; * Obliczono na podstawie dostępnych danych

Powyższe dane wskazują na prawie 100% odpowiedź na leczenie w przypadku obydwu interpretacji omawianego punktu końcowego, niezależnie od poziomu wyjściowej dawki leku.

15. ZAŁĄCZNIKI

15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 87
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[REDACTED]	■
2.	[REDACTED]	■
3.	[REDACTED]	■
4.	[REDACTED]	■
5.	[REDACTED]	■
6.	[REDACTED]	■
7.	[REDACTED]	■
8.	[REDACTED]	■
9.	[REDACTED]	■
10.	[REDACTED]	■
11.	[REDACTED]	■

Data wyszukiwania 12.04.2012 r.

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 88
Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[REDACTED]	■
2.	[REDACTED]	■
3.	[REDACTED]	■
4.	[REDACTED]	■
5.	[REDACTED]	■
6.	[REDACTED]	■
7.	[REDACTED]	■
8.	[REDACTED]	■
9.	[REDACTED]	■
10.	[REDACTED]	■
11.	[REDACTED]	■

Data wyszukiwania 12.04.2012 r.

Tabela 89.
Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[REDACTED]	■
2.	[REDACTED]	■
3.	[REDACTED]	■
4.	[REDACTED]	■
5.	[REDACTED]	■
6.	[REDACTED]	■
7.	[REDACTED]	■
8.	[REDACTED]	■
9.	[REDACTED]	■
10.	[REDACTED]	■
11.	[REDACTED]	■

Data wyszukiwania: 12.04.2012 r.

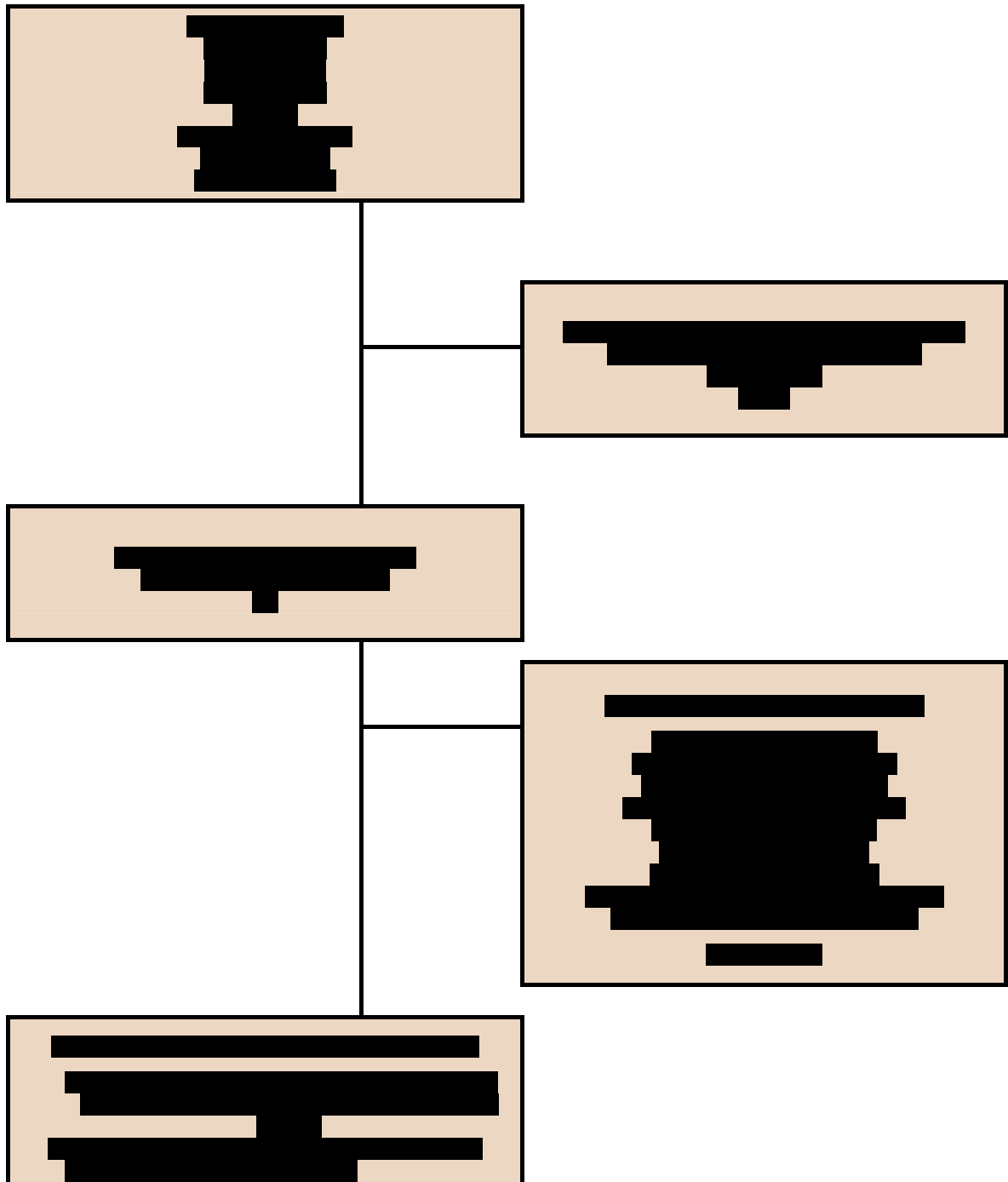
Tabela 90
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[REDACTED]	■
2.	[REDACTED]	■
3.	[REDACTED]	■
4.	[REDACTED]	■
5.	[REDACTED]	■
6.	[REDACTED]	■
7.	[REDACTED]	■
8.	[REDACTED]	■
9.	[REDACTED]	■
10.	[REDACTED]	■
11.	[REDACTED]	■

Data wyszukiwania: 12.04.2012 r.

15.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 5.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



15.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 91.
Opis arkusza skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

15.5. Opis arkusza Jadad

Tabela 92.
Opis arkusza skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

15.5.1. Ocena wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 93.
Ocena wiarygodności badania *NCT 00102323*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 94.
Ocena wiarygodności badania *NCT 00102336*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 95.
Ocena wiarygodności badania *NCT 00415532*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

Tabela 96.
Ocena wiarygodności badania *RAISE*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 97.
Ocena wiarygodności badania *Busse/ 2006* (faza II)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3



15.6. Checklista oceny badań nierandomizowanych wg ADA (*American Dietetic Association*)

Tabela 98.
Checklista do oceny badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (obserwacyjne, serie przypadków) w oparciu o wytyczne ADA

Ocena badania na podstawie ADA (<i>American Dietetic Association</i>)	
Pytanie badawcze	
1	Czy określono dokładnie specyficzne procedury i zabiegi będące przedmiotem badania?
2	Czy jasno określono i opisano punkty końcowe/efekty kliniczne?
3	Czy określono grupę badawczą oraz tło kliniczne badania?
Wybór uczestników badania	
4	Czy jasno sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia z badania, uwzględniając specyfikę problemu badawczego?
5	Czy podano charakterystykę kliniczną oraz epidemiologiczną pacjentów?
6	Czy zakwalifikowani pacjenci stanowili grupę reprezentatywną dla całej populacji chorych?
Rezygnacja z udziału w badaniu	
7	Czy wszyscy początkowo zakwalifikowani do badania pacjenci stanowili ostateczną grupę badawczą?
Zaślepienie	
8	Czy badacze (analitycy) byli zaślepieni w kontekście wyników. Czy oceny efektu klinicznego dokonano w oparciu o obiektywne metody pomiarowe?
Czynniki	
9	Czy intensywność i czas trwania ekspozycji/czynnika był wystarczający do uzyskania zadowalającego efektu?
10	Czy wykonano pomiary liczby terapii i <i>compliance</i> (czy pts stosowali się do zaleceń lekarza)?
11	Czy zostały opisane dodatkowe zabiegi/leczenie towarzyszące?
12	Czy przeprowadzono i opisano dodatkowe - nieplanowane zabiegi?
Efekty kliniczne/punkty końcowe	
13	Czy czas obserwacji pacjentów był wystarczający do określenia istotnych punktów końcowych?
14	Czy obserwacje i pomiary były wykonane w oparciu o standardowe procedury?
15	Czy oceniono inne czynniki mogące mieć wpływ na uzyskane wyniki?
Analizy statystyczne	
16	Czy wprowadzono, uwzględniono główne czynniki zakłócające w czasie analizy wyników?

15.6.1. Ocena wiarygodności według ADA

Tabela 1 Ocena wiarygodności badania *Newland 2006*

Badanie	Ocena	Pytanie badawcze			Wybór uczestników badania			R	Z	Czynniki				Punkty końcowe			AS
		1	2	3	4	5	6			7	8	9	10	11	12	13	
<i>Newland 2006</i>	TAK	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+	+	+	
	NIE								+								+
	Nieosiągalne do określenia																
	N/A												+				

N/A – nie dotyczy

R – rezygnacja z badania

Z – zaślepienie

AS – analizy statystyczne

Tabela 2 Ocena wiarygodności badania *NCT 00508820*

Badanie	Ocena	Pytanie badawcze			Wybór uczestników badania			R	Z	Czynniki				Punkty końcowe			AS
		1	2	3	4	5	6			7	8	9	10	11	12	13	
<i>Newland 2006</i>	TAK	+		+	+	+	+	+		+				+	+		
	NIE		+						+			+				+	+
	Nieosiągalne do określenia										+						
	N/A												+				

N/A – nie dotyczy

R – rezygnacja z badania

Z – zaślepienie

AS – analizy statystyczne

15.7. Kwestionariusz oceny jakości życia

15.7.1. Przykładowy kwestionariusz oceny jakości życia ITP-PAQ¹


Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia u pacjentów z ITP. Początkowo kwestionariusz ITP-PAQ (ang. *immune thrombocytopenic purpura-Patient Assessment Questionnaire*) składał się z 50 elementów, który oceniał wpływ ITP na zdrowie fizyczne i psychiczne, aktywność społeczną, zdrowie reprodukcyjne (tylko dla kobiet) oraz wpływ ITP na ogólną jakość życia. W chwili obecnej kwestionariusz składa się 10 domen elementów, gdzie można uzyskać łącznie 44 punkty: objawy (S), kłopoty ze zdrowiem fizycznym (B), aktywność (A), zmęczenie/sen (FT), lęk (FR), zdrowie psychiczne (FH), praca (W), aktywność społeczna (SA), zdrowie reprodukcyjne kobiet (RH) oraz jakość życia (QoL). Poniżej przykładowy kwestionariusz ITP-PAQ.

¹ Mathias SD., Bussel JB., George JN., McMillanR., Okano GJ., Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: Its development and validation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:11

Elementy skali ITP-PAQ	Liczba punktów	Przykładowe pytania
Objawy	6	Jak często w ciągu ostatniego miesiąca występowały epizody krwawienia?
Kłopoty ze zdrowiem fizycznym	3	Jak choroba i jej leczenie wpływały na Twój stan fizyczny w ciągu ostatniego miesiąca?
Zmęczenie/sen	4	Jak często odczuwałeś (-aś) zmęczenie z powodu choroby i jej leczenia w ciągu ostatniego miesiąca?
Aktywność	2	Jak często choroba i jej leczenie wpływały na Twoją zdolność do ćwiczeń w ciągu ostatniego miesiąca?
Lęk	5	Czy odczuwałeś (-aś) niepokój przed wystąpieniem epizodów krwawień ciągu ostatniego miesiąca?
Zdrowie psychiczne	5	Jak często odczuwałeś (-aś) smutek lub depresję z powodu choroby lub jej leczenia w ciągu ostatniego miesiąca?
Praca	4	W jakim stopniu rozpoznanie ITP u Ciebie ma negatywny wpływ na wybór kariery zawodowej?
Aktywność społeczna	4	Jak często choroba ograniczała możliwość uczestniczenia w życiu społecznym w ciągu ostatniego miesiąca?
Zdrowie reprodukcyjne kobiet	6	Myśląc o ostatnim okresie, jak przeszkadzały Ci cięższe krwawienia przed wystąpieniem ITP?
Jakość życia	5	W jakim stopniu choroba i jej leczenie wpływało na Twoją jakość życia w ciągu ostatniego miesiąca?
łącznie	44	

15.7.2. Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D (wersja polska)²

Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą działalność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (EQ-VAS), której końce odpowiadają: 0-najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 100-najlepszy wyobraźalny stan zdrowia. Im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia.

Inicjały uczestnika:	
Data oceny:	
ID badania:	
Badacz:	
Zaznaczając jedno pole w każdej grupie poniżej, proszę wskazać, które stwierdzenie najlepiej opisuje Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia.	
	Zdolność poruszania się
1.	<input type="checkbox"/> Nie ma problemów z chodzeniem <input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z chodzeniem <input type="checkbox"/> Jest zmuszony pozostawać w łóżku
	Samoopieka
2.	<input type="checkbox"/> Nie ma żadnych problemów z samoopieką <input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z samoopieką <input type="checkbox"/> Nie może sam się umyć ani ubrać
	Zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym)
3.	<input type="checkbox"/> Nie ma problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności <input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności <input type="checkbox"/> Nie może wykonywać swoich zwykłych czynności
	Ból/dyskomfort
4.	<input type="checkbox"/> Nie odczuwa bólu ani dyskomfortu <input type="checkbox"/> Odczuwa umiarkowany ból lub dyskomfort <input type="checkbox"/> Odczuwa krańcowy ból lub dyskomfort
	Niepokój/przygnębienie
5.	<input type="checkbox"/> Nie jest niespokojny ani przygnębiony <input type="checkbox"/> Jest umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony <input type="checkbox"/> Jest krańcowo niespokojny lub przygnębiony
VAS-Ocena obecnego stanu zdrowia	
Biorąc pod uwagę, że 0 na skali oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100- najlepszy wyobraźalny stan zdrowia proszę zaznaczyć na poniższej skali Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia	
	

² Kind P., Dolan P., Williams A.: Variations in population health status: results from a united Kingdom national questionnaire survey. BMJ 1998; 316: 736-741.

15.7.3. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36³

Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.

1. Generalnie możesz powiedzieć, że stan twojego zdrowia jest:

- Doskonały
 Dobry
 Niezadowolający
 Bardzo dobry
 Zadowolający

2. Jak oceniasz stan swojego zdrowia w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku?

- Dużo lepiej niż rok temu
 Bardzo podobnie jak rok temu
 Dużo gorzej niż rok temu
 Trochę lepiej teraz niż rok temu
 Trochę gorzej niż rok temu

3. Poniżej wymieniono w punktach czynności wykonywane zazwyczaj w ciągu dnia. Czy aktualnie Twoje zdrowie ogranicza możliwości ich wykonania? Jeżeli tak, to jak bardzo?

Czynności	Bardzo ogranicza	Trochę ogranicza	Nie ogranicza wcale
Czynności wymagające energii, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania			
Czynności o umiarkowanej trudności, takie jak: przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kregle lub golfa			
Podnoszenie lub dźwiganie zakupów			
Pokonywanie kilku pięter schodów			
Pokonywanie jednego piętra schodów			
Schylanie się lub przyklęknięcie			
Spacer dłuższy niż 1 km			
Spacer ok. 500 m			
Spacer ok. 100 m			
Kąpiel lub ubieranie się			

4. Czy w ostatnim miesiącu miałeś(-aś) problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia i powodowały:

	Tak	Nie
Konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności		
Gorsze samopoczucie niż oczekiwałeś(-aś)		
Ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności		
Wystąpienie utrudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności		

³ Tylka J., Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. Kardiologia Polska 2009; 67: 1166-1169

5. Czy w ciągu ostatniego miesiąca miałeś(-aś) problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych (np. poczucie depresji, zdenerwowanie)?

	Tak	Nie
Skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności		
Osiągnięcia (rezultaty) mniejsze, niż oczekiwałeś(-abyś)		
Niemожność wykonywania pracy lub innej czynności tak starannie jak zwykle		

6. Czy w ciągu ostatniego miesiąca twoje problemy zdrowotne lub emocjonalne miały wpływ na zwyczajne czynności, kontakty z rodziną, przyjaciółmi, sąsiadami lub innymi grupami?

- Nie, wcale
 Czasami
 Bardzo duży
 Rzadko
 Nawet bardzo

7. Ile razy odczuwałeś(-aś) ból w ciągu ostatniego miesiąca?

- Nigdy
 Bardzo rzadko
 Rzadko
 Wyjątkowo
 Często
 Bardzo często

8. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból zakłócał Twoją normalną pracę (zawodową i domową)?

- Wcale
 Średnio
 Bardzo
 Trochę
 Nawet bardzo

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Dużo czasu	Większość czasu	Mało czasu	Jakiś czas	Wcale
a) byłeś(-aś) pełen(-na) animuszu						
b) byłeś(-aś) bardzo zdenerwowany						
c) czułeś(-aś) się nic nie wart(-a) i nic nie było w stanie cię pocieszyć						
d) byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)						
e) byłeś(-aś) pełen(-na) energii						
f) byłeś(-aś) załamany(-a) i smutny(-a)						
g) czułeś(-aś) się zmarnowany(-a)						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

- Cały czas
 Część czasu
 Wcale
 Większość czasu
 Mało czasu

11. Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są według Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Szczególnie prawdziwe	Czasami prawdziwe	Nie wiem	Czasami fałszywe	Szczególnie fałszywe
a) uważam, że stan mojego zdrowia jest lepszy niż innych osób, które znam					
b) jestem zdrowszy od innych osób, które znam					
c) przypuszczam, że stan mojego zdrowia ulegnie pogorszeniu					
d) stan mojego zdrowia jest doskonały					

15.7.4. Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-fatigue⁴

Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Chronicznych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) jest narzędziem służącym do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem. FACIT-F zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta. Narzędzie składa się z 13 pytań. Każde z nich oceniane jest na 5-stopniowej skali od 0 do 4. Wyższe wyniki wskazują większe zmęczenie. Okres odniesienia stanowił 7 dni.

	ZMĘCZENIE	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
1.	Odczuwam przemęczenie	0	1	2	3	4
2.	Cały czas odczuwam osłabienie	0	1	2	3	4
3.	Odczuwam apatię, zubożenie	0	1	2	3	4
4.	Odczuwam zmęczenie	0	1	2	3	4
5.	Ciężko mi cokolwiek zacząć, gdyż odczuwam zmęczenie	0	1	2	3	4
6.	Ciężko mi cokolwiek skończyć, gdyż odczuwam zmęczenie	0	1	2	3	4
7.	Jestem pełen energii	0	1	2	3	4
8.	Jestem w stanie wykonywać codzienne czynności	0	1	2	3	4
9.	Potrzebuję snu w ciągu dnia	0	1	2	3	4
10.	Jestem zbyt zmęczony by jeść	0	1	2	3	4
11.	Potrzebuję pomocy w codziennych czynnościach	0	1	2	3	4
12.	Czuje się sfrustrowany tym, że jestem zbyt osłabiony by robić rzeczy, na które mam ochotę	0	1	2	3	4
13.	Moje życie towarzyskie jest ograniczone, gdyż jestem ciągle przemęczony	0	1	2	3	4

⁴ <http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42365>

15.7.5. Kwestionariusz oceny psychometrycznej MEI-SF⁵

Kwestionariusz MEI-SF (ang. *Motivation and Energy Inventory: Short Form*) jest przeznaczony do oceny trzech elementów: energii fizycznej, energii umysłowej oraz motywacji społecznej. Ocena jest przeprowadzona za pomocą skali Likerta (5- lub 7-stopniowej). Okres odniesienia stanowił 7 dni.

1.	Wraz z początkiem dnia czuje się entuzjastycznie
2.	Satysfakcjonuje go to, co udaje mu się osiągnąć w ciągu dnia
3.	Ma problem ze wstawaniem z łóżka, ponieważ nie chce „stawić czoła dniu”
4.	Ma problem z zakończeniem zadań, gdyż traci zainteresowanie
5.	Czuje się przytłoczony, nawet przez małe zadania
6.	Zwleka lub odkłada rzeczy na kolejny dzień
7.	Ma problemy z koncentracją
8.	Ma problemy z podejmowaniem decyzji
9.	Unika rozmów towarzyskich z innymi
10.	Preferuje swoje towarzystwo
11.	Ma problem z utrzymaniem rzeczy w sposób zorganizowany
12.	Czuje zmęczenie fizyczne w ciągu dnia
13.	Czuje się energicznie
14.	Czuje się zmotywowany
15.	Jest zainteresowany dodatkowymi zadaniami i projektami
16.	Jest zainteresowany poznawaniem nowych osób
17.	Jest zainteresowany rozmową z innymi
18.	Jest zainteresowany aktywnościami towarzyskimi takimi jak odwiedziny przyjaciół, kolacje na mieście, przyjęcia

15.7.6. Kwestionariusz FACT-Th (wersja polska) [6]

W badaniu opisano sześć komponentów oceny funkcjonalnej skali FACT-Th (ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia*). Okres odniesienia stanowił 7 dni.

Poniżej zamieszczono pełną wersję skali.

	Dobrostan fizyczny	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
1.	Odczuwam brak energii	0	1	2	3	4
2.	Mam mdłości	0	1	2	3	4
3.	Ze względu na mój stan fizyczny, nie spełniam potrzeb rodziny	0	1	2	3	4
4.	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
5.	Odczuwam skutki uboczne leczenia	0	1	2	3	4
6.	Czuje się chory	0	1	2	3	4

⁵ Fehnel S.E., McLeod L.D Edin H.M., Hogue S.L. Development and Preliminary Psychometric Evaluation of the Motivation and Energy Inventory – Short Form (MEI-SF) ISOQOL 2004 Symposium; June 2004 Boston, MA

⁶ <http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42383>

7.	Jestem zmuszony pozostać w łóżku	0	1	2	3	4
	Dobrostan społeczny/rodzinny	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
1.	Przyjaciele są mi bliscy	0	1	2	3	4
2.	Rodzina stanowi dla mnie emocjonalne wsparcie	0	1	2	3	4
3.	Przyjaciele stanowią dla mnie wsparcie	0	1	2	3	4
4.	Moja rodzina akceptuje moją chorobę	0	1	2	3	4
5.	Jestem zadowolony z komunikacji rodzinnej w temacie mojej choroby	0	1	2	3	4
6.	Mój partner jest mi bliski (lub osoba będąca moim największym wsparciem)	0	1	2	3	4
7.	Jestem zadowolony z mojej aktywności seksualnej	ig1	1	2	3	4
	Dobrostan emocjonalny	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
1.	Odczuwam smutek	0	1	2	3	4
2.	Jestem zadowolony ze sposobu w jaki radzę sobie z chorobą	0	1	2	3	4
3.	Tracę nadzieję, że uda mi się kontynuować walkę z chorobą	0	1	2	3	4
4.	Odczuwam zdenerwowanie	0	1	2	3	4
5.	Obawiam się, że umrę	0	1	2	3	4
6.	Obawiam się, że mój stan zdrowia się pogarsza	0	1	2	3	4
	Dobrostan funkcjonalny	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
1.	Jestem zdolny do pracy (włączając pracę w domu)	0	1	2	3	4
2.	Moja praca (włączając pracę w domu) pozwala mi się spełniać	0	1	2	3	4
3.	Mogę cieszyć się życiem	0	1	2	3	4
4.	Zaakceptowałem moją chorobę	0	1	2	3	4
5.	Dobrze śpiam	0	1	2	3	4
6.	Rzeczy, które robię dla zabawy, sprawiają mi przyjemność	0	1	2	3	4
7.	W chwili obecnej jestem zadowolony z mojej jakości życia	0	1	2	3	4

	Dodatkowe objawy	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
1.	Mam energię	0	1	2	3	4
2.	Jestem zdolny do wykonywania	0	1	2	3	4

	codziennych aktywności					
3.	Z łatwością dochodzi u mnie do krwawień	0	1	2	3	4
4.	Z łatwością pojawiają się u mnie sińce	0	1	2	3	4
5.	Martwię się z powodu problemów z pojawianiem się siniaków i krwotoków	0	1	2	3	4
6.	Martwię się możliwością wystąpienia poważnego krwotoku	0	1	2	3	4
7.	Przeszkadzają mi krwotoki z nosa	0	1	2	3	4
8.	Przeszkadzają mi krwotoki z dziąseł i ust	0	1	2	3	4
9.	Przeszkadzają mi siniaki widoczne pod skórą	0	1	2	3	4
10.	Przeszkadza mi krew pojawiająca się w kale i moczu	0	1	2	3	4
11.	Odczuwam dyskomfort w związku z transfuzjami płytek	0	1	2	3	4
12.	Odczuwam zmęczenie	0	1	2	3	4
13.	Ograniczam aktywność fizyczną (w obawie wystąpienia krwotoku lub siniaków)	0	1	2	3	4
14.	Ograniczam aktywność towarzyską (w obawie wystąpienia krwotoku lub siniaków)	0	1	2	3	4
15.	Odczuwam frustrację, gdyż nie jestem w stanie wykonywać codziennych aktywności	0	1	2	3	4
16.	Obawiam się, że leczenie będzie opóźnione (ze względu na niski poziom krwinek)	0	1	2	3	4
17.	Obawiam się, że dawka leku będzie obniżona (ze względu na niski poziom krwinek)	0	1	2	3	4
18.	Przeszkadza mi krwawienie z pochwy (pytanie dla kobiet)	0	1	2	3	4

15.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 99.
Charakterystyka badania NCT 00102323

NCT 00102323 - 5 punkty w skali Jadad		
Kryteria włączenia pacjentów	Interwencja	Punkty końcowe
<p>≥ 18 roku życia</p> <p>rozpoznana ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH)</p> <p>> 60 lat z potwierdzoną w obrazie szpiku chroniczną ITP</p> <p>splenektomia w ciągu ≥ 4 tygodni przed screenowaniem pacjentów</p> <p>oporność na splenektomię definiowana jako liczba płytek krwi ≤ 30 x 10⁹/L (średnia z 3 pomiarów podczas screeningu oraz okresu wstępnego)</p> <p>liczba płytek krwi nie wyższa niż 35 x 10⁹/L</p> <p>prawidłowa funkcja nerek oraz wątroby</p> <p>stężenie hemoglobiny > 9,0 g/dL</p> <p>stężenie kreatyniny < 176,8 μmol/L</p> <p>stężenie bilirubiny ≤ 1,5 x górnej granicy noRMI</p>	<p>Od momentu zakończenia wcześniejszej terapii ITP do momentu rozpoczęcia leczenia (ROM vs PL) zastosowano następujące okresy <i>washout</i>: 2 tyg. w przypadku dożylnych immunoglobulin oraz immunoglobuliny anty-D; 8 tyg. przy stosowaniu czynników alkilujących; 14 tyg. dla rytuksymabu; 4 tyg. w przypadku stosowania innych leków.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ ROM –podskórnie, początkowo 1 μg/kg masy ciała raz w tyg.; średnia dawka - 3 μg/kg; maksymalna dozwolona dawka 15 μg/kg ➢ PL <p>Podczas badania pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające w postaci kortykosteroidów, azatiopryny lub danazolu w stałej dawce i wg ustalonego schematu.</p> <p>Leczenie trwało 24 tygodnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➢ długotrwała odpowiedź na leczenie ➢ odpowiedź na leczenie ogółem ➢ czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie; ➢ redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego; ➢ zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego; ➢ jakość życia (ITP-PAQ, EQ-5D) ➢ bezpieczeństwo
<p>Kryteria wyłączenia pacjentów</p> <p>zaburzenia komórek macierzystych szpiku stwierdzone w wywiadzie</p> <p>obecna choroba nowotworowa</p>		
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania		
Kryteria	ROM	PL
Liczba pacjentów, N	42	21

Liczba kobiet, n (%)	27 (64,3)	11 (52,4)
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	50,5 (27-88)	56 (26-72)
Rasa biała, n (%)	34 (81,0)	19 (90,5)
Splenektomia, n (%)	42 (100)	21 (100)
Liczba płytek krwi, zakres (10⁹ /L)	14 (3-29)*^	15 (2-28)*^
Waga pacjentów w kg, mediana (zakres)	77 (45-138)*	89 (57-169)*
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)	7,75 (0,6-44,8)*	8,50 (1,1-31,4)*
Stężenie trombopoetyny, mediana (zakres) [pg/mL]	113 (31-586)*	124 (31-744)*
Leczenie wspomagające, n (%)	12 (29)*	6 (29)*
≥ 3 wcześniejsza terapia wspomagająca, n (%)	39 (93)*	20 (95)*

*Dane pochodzące z publikacji *Kuter 2008*; ^Wyjściowa liczba płytek krwi jest średnią z trzech pomiarów wykonanych 8. i 2. dnia przed rozpoczęciem udziału w badaniu oraz pierwszego dnia, w którym pacjenci otrzymali początkową dawkę leku.

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: randomizowane badanie kliniczne/ *superiority*.

Podtyp badania: II A

Ilość ośrodków: 30

Kryteria włączenia i wykluczenia: kryteria określono precyzyjnie

Sposób określenia wielkości próby: w oparciu o metody statystyczne

Sposób przypisania do badanych grup: zastosowano randomizację blokową (2:1) oraz stratyfikację pacjentów ze względu na stosowane wcześniej leczenie wspomagające (Tak/Nie); informacje dotyczące kodu randomizacji śledzone były przy użyciu systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (*interactive voice response system; IVRS*), co sugeruje utajenie kodu randomizacji.

Zaślepienie badania klinicznego: podwójne (*double blind*)

Analiza „intention-to-treat: zachowana

Utrata pacjentów z badania: w gr. ROM z udziału w badaniu zrezygnowało ogółem 2/42 (5%) pacjentów, w gr. PL 2/21 (10%) osób

Sponsorzy: *Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA.*

Stan upublicznienia: *Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403*

Tabela 100.
Charakterystyka badania NCT 00102336

NCT 00102336 – 5 punkty w skali Jadad		
Kryteria włączenia pacjentów	Interwencja	Punkty końcowe
wiek \geq 18 roku życia	<p>Od momentu zakończenia wcześniejszej terapii ITP do momentu rozpoczęcia leczenia (ROM vs PL) zastosowano następujące okresy <i>washout</i>: 2 tyg. w przypadku dożylnych immunoglobulin oraz immunoglobuliny anty-D; 8 tyg. przy stosowaniu czynników alkilujących; 14 tyg. dla rytuksymabu; 4 tyg. w przypadku stosowania innych leków.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ROM – podskórnie, początkowo 1 μg/kg masy ciała raz w tyg.; średnia dawka - 2 μg/kg; maksymalna dozwolona dawka 15 μg/kg ➤ PL <p>Podczas badania pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające w postaci kortykosteroidów, azatiopryny lub danazolu w stałej dawce i wg ustalonego schematu.</p> <p>Leczenie trwała 24 tygodnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ długotrwała odpowiedź na leczenie ➤ odpowiedź na leczenie ogółem ➤ czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie; ➤ redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego; ➤ zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego; ➤ jakość życia (ITP-PAQ, EQ-5D) ➤ bezpieczeństwo
rozpoznana ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH)		
pacjenci > 60 lat z potwierdzoną w obrazie szpiku chroniczną ITP		
liczba płytek krwi nie wyższa niż 35x10 ⁹ /L		
prawidłowa funkcja nerek oraz wątroby		
stężenie hemoglobiny > 9,0 g/dL		
stężenie kreatyniny < 176,8 μ mol/L		
stężenie bilirubiny \leq 1,5 x górnej granicy noRMI		
Kryteria wyłączenia pacjentów		
zaburzenia komórek macierzystych szpiku stwierdzone w wywiadzie		
splenektomia		
choroba nowotworowa		
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania		
Kryteria	ROM	PL
Liczba pacjentów, N	41	21
Liczba kobiet, n (%)	27 (65,9)	16 (76,2)
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	52 (21-80)	46 (23-88)

Rasa biała, n (%)	31 (76)	18 (86)
Liczba płytek krwi, zakres (10⁹ /L)	19 (2-29)*^	19 (5-31)*^
Waga pacjentów w kg, mediana (zakres)	78 (44-134)*	71 (52-123)*
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)	2,20 (0,1-31,6)*	1,60 (0,1-16,2)*
Stężenie trombopoetyny, mediana (zakres) [pg/mL]	94 (31-1228)*	81 (31-1848)*
Leczenie wspomagające, n (%)	11 (27)*	10 (48)*
≥ 3 wcześniejsza terapia wspomagająca, n (%)	15 (37)*	5 (24)*

*Dane pochodzące z publikacji *Kuter 2008*; ^Wyjściowa liczba płytek krwi jest średnią z trzech pomiarów wykonanych 8. i 2. dnia przed rozpoczęciem udziału w badaniu oraz pierwszego dnia, w którym pacjenci otrzymali początkową dawkę leku.

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: randomizowane badanie kliniczne/ *superiority*.

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 25.

Kryteria włączenia i wykluczenia: kryteria określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: w oparciu o metody statystyczne.

Sposób przypisania do badanych grup: zastosowano randomizację blokową (2:1) oraz stratyfikację pacjentów ze względu na stosowane wcześniej leczenie wspomagające (Tak/Nie); informacje dotyczące kodu randomizacji śledzone były przy użyciu systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (*interactive voice response system; IVRS*), co sugeruje utajenie kodu randomizacji.

Zaślepienie badania klinicznego: podwójne (*double blind*)

Analiza „*intention-to-treat*”: niezachowana

Utrata pacjentów z badania: w gr. ROM z udziału w badaniu zrezygnowało ogółem 2/41 (5%) pacjentów, w gr. PL 4/21 (19%) osób.

Sponsorzy: *Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA*

Stan upublicznienia: *Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.*

Tabela 101.
Charakterystyka badania NCT 00415532

NCT 00415532 - 2 punktów w skali Jadad		
Kryteria włączenia pacjentów	Interwencja	Punkty końcowe
ITP zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH)	Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ➤ ROM - 3-10 µg na kg masy ciała raz w tygodniu ➤ SC (standardowa praktyka kliniczna) Terapia wspomagająca (w tym terapia ratująca życie - dożylnie podawana immunoglobulina, z wykluczeniem innych mimetyków trombopoetyny oraz leków będących w fazie badań).	<ul style="list-style-type: none"> ➤ odpowiedź na leczenie ➤ brak odpowiedzi na leczenie ➤ zastosowanie leczenia wspomagającego ➤ przypadki splenektomii ➤ jakość życia (<i>ITP-PAQ</i>) ➤ bezpieczeństwo
pacjenci bez splenektomii		
liczba płytek krwi <50 000/µL podczas włączania do badania		
co najmniej jedna wcześniejsza terapia		
pacjenci > 60 lat z potwierdzoną w obrazie szpiku chroniczną ITP		
Kryteria wyłączenia pacjentów		
pacjenci, u których wykonano splenektomię		
współistniejąca lub przebyta choroba nowotworowa lub zaburzenie komórek pnia		
przyjmowanie mimetyków trombopoetyny		
ciąża, okres laktacji		
pacjenci otrzymujący terapie eksperymentalną ITP	Okres obserwacji wynosi 52 tygodnie plus 6 msc faza <i>post treatment</i> (ocena bezpieczeństwa).	
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania		
Kryteria	ROM	SC
Liczba pacjentów, N	157	77
Liczba kobiet, n (%)	85 (54)	46 (60)
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	58 (18-90)	57 (18-86)
Rasa biała, n (%)	137 (87)	69 (90)
Liczba płytek krwi, zakres (10⁹ /L)	33 (1-123)	27 (2-62)
Waga pacjentów w kg, mediana (zakres)	77 (49-143)	77 (45-183)

Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)	2,1 (0-44,2)	2,3 (0,0-33,2)
Leczenie wspomagające, n (%)	21 (13)	5 (6)
Więcej \geq 2 wcześniejsze terapie wspomagające, n (%)	110 (70)	60 (78)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: randomizowane badanie kliniczne/ *superiority*.

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: wieloośrodkowe.

Kryteria włączenia i wykluczenia: kryteria włączenia określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: brak

Sposób przypisania do badanych grup: nie przedstawiono opisu zastosowanej randomizacji ani utajniania tego procesu (*allocation concealment*)

Zaślepienie badania klinicznego: brak (*open-label*)

Analiza „intention-to-treat”: niezachowana

Utrata pacjentów z badania: w gr. ROM z udziału w badaniu zrezygnowało ogółem 12/154 (8%) pacjentów, w gr. SC 15/75 (19%) osób

Sponsorzy: Amgen

Stan upublicznienia: *N Engl J Med. 2010 Nov 11;363(20): 1889-99*

Tabela 102.
Charakterystyka badania RAISE

RAISE - 5 punkty w skali Jadad		
Kryteria włączenia pacjentów	Interwencja	Punkty końcowe
wiek \geq 18 roku życia	<p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ELT – 50 mg raz na dobę w postaci doustnej; ➤ PL. <p>Podczas badania pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające: cyklosporyną, mykofenolanem mofetylu, danazolem w stałej dawce i wg ustalonego schematu.</p> <p>W badaniu <i>RAISE</i> modyfikacja dawki była zależna od odpowiedzi płytkowej poszczególnych pacjentów.</p> <p>Leczenie trwało 26 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ długotrwała odpowiedź na leczenie ➤ odpowiedź na leczenie ogółem ➤ czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie; ➤ odpowiedź na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów; ➤ redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego; ➤ zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego; ➤ jakość życia (<i>SF-36v2</i>, <i>FACIT – Fatigue</i>, <i>FACT-Th</i>, <i>6 MEI-SF</i>); ➤ bezpieczeństwo.
ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy		
liczba płytek krwi $<$ 30 000/ μ L pierwszego dnia badania		
poprzednie leczenie ITP: uzyskanie odpowiedzi na co najmniej jedno wcześniejsze leczenie		
pacjenci, u których wykonano splenektomię w ciągu \geq 4 tygodni przed włączeniem pacjentów;		
pacjenci bez splenektomii		
pacjenci, u których zakończono terapię rytuksymabem i cyklofosfamidem w ciągu \geq 4 tygodni przed włączeniem do badania		
Kryteria wyłączenia pacjentów		
Udział w innych próbach klinicznych nad eltrombopagiem		
Choroby współistniejące: WZW typu B lub C, HIV, choroby układu krążenia, arytmia		
Przebyte choroby/leczenia: choroba nowotworowa, chemioterapia, radioterapia, zakrzepica tętnicza lub żylna oraz dwa lub więcej czynniki ryzyka*		
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania		
Kryteria	ELT	PL
Liczba pacjentów, N	135	62
Liczba kobiet, n (%)	93 (69)	43 (69)
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	47,0 (34–56)	52,5 (43–63)

Rasa biała, n (%)	101 (75)	44 (71)	
Splenektomia, n (%)	50 (37)	21 (34)	
Liczba płytek krwi, zakres (10⁹ /L)	16 (8-22)^	16 (9-24)^	
Liczba płytek krwi ≤ 15 x10⁹ /L	67 (50)	30 (49)	
Objawy krwawienia, n (%)	98 (73)	47 (77)	
Istotne klinicznie krwawienia, n (%)	30 (22)	17 (28)	
Leczenie wspomagające, n (%)	63 (47)	31 (50)	
Wcześniejsze terapie wspomagające	≥ 2 terapie	105 (78)	50 (81)
	≥ 3 terapie	75 (56)	32 (52)
	≥ 4 terapie	51 (38%)	20 (32)
	≥ 5 terapie	35 (26)	11 (18)

* Palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia lub dziedziczne zaburzenia zakrzepnięcia; ^ Mediana liczby płytek krwi w pierwszym badaniu.

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: randomizowane badanie kliniczne; *superiority*.

Podtyp badania: II A.

Ilość ośrodków: 75

Kryteria włączenia i wykluczenia: kryteria określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: w oparciu o metody statystyczne.

Sposób przypisania do badanych grup: w badaniu przeprowadzono randomizację centralną przy użyciu systemu IVRS (ang. *interactive voice response system*) i potwierdzono ukrycie kodu randomizacji (*allocation concealment*)

Zaślepienie badania klinicznego: podwójne (*double blind*)

Analiza „intention-to-treat: zachowana

Utrata pacjentów z badania: w gr. ELT z udziału w badaniu zrezygnowało ogółem 23/125 (17%) pacjentów, w gr. PL 7/62 (11%) osób

Sponsorzy: *GlaxoSmithKline (Collegeville, PA, USA)*

Stan upublicznienia: *Lancet 2011; 377: 393–402*

15.9. Formularze ekstrakcji danych

[Redacted text]

[Redacted text]					
[Redacted text]		[Redacted text]		[Redacted text]	
[Redacted text]		[Redacted text]		[Redacted text]	
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

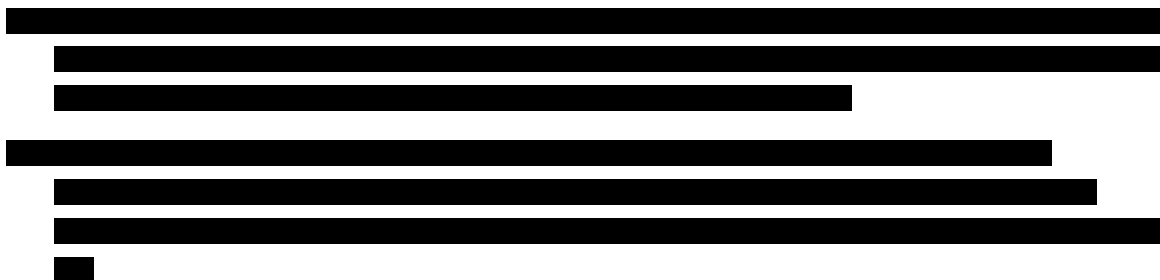
16. PIŚMIENNICTWO

16.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011.
3. „Analiza problemu decyzyjnego romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną”. Instytut Arcana, Kraków, 2012.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Higgins JPT, Altman DG, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
8. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods. 2006 Jun; 11(2):193-206.
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.
10. Indirect evidence :indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
11. Bucher HC i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50 (6).

16.2. Badania włączone do analizy głównej

Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu z placebo oraz terapią standardową w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.



-
3. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11;363(20):1889-99 (**NCT 00415532**).

Publikacje

1. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial *Lancet.* 2008 Feb 2;371(9610):395-403 (**NCT 00102323, NCT 00102336**)
2. George JN, Mathias SD, Go RS Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol.* 2009 Feb;144(3):409-15.
3. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost.* 2010 Jun;8(6):1372-82.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej eltrombopagu z placebo w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

1. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011 Jan 29;377(9763):393-402 (**RAISE**)

Publikacje

1. GlaxoSmithKline (GSK). GSK summary results: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). RAISE. RAnomized placebo-controlled ITP Study with Eltrombopag;www.gsk-clinicalstudyregister.com
2. GlaxoSmithKline (GSK). Single Technology Appraisal (STA): Eltrombopag (Revolade) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025-49170/49170.pdf>. 2009.
3. GlaxoSmithKline (GSK). Response to Appraisal Consultation Document: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025-50720/50720.pdf>. 2010.
4. Evidence Review Group (ERG) for Eltrombopag. Comment on the responses from GlaxoSmithKline to the appraisal committee decision and the ERG report. 2010.
5. Summary of Product Characteristics for Revolade® (eltrombopag). 2010.

16.3. Wnioski z innych przeglądów systematycznych

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. NICE (TA 221): Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance TA 221, kwiecień 2011.
3. 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.

-
4. NICE: Single Technology Appraisal (STA): Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Romiplostim NICE submission, 16 October 2008.
 5. NICE (TA 205): Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) ólne thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance TA 205, październik 2010.
 6. 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.
 7. NICE: Single Technology Appraisal (STA): Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). Eltrombopag NICE submission, 9 October 2008.
 8. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7): CD008235.
 9. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Oriol de Solà-Morales Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez; Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún. Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. CT18/2010.
 10. „Analiza problemu decyzyjnego romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną”. Instytut Arcana, Kraków, 2012.


16.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009
2. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 12-04-2012 r.]
3. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 12-04-2012 r.]
4. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 12-04-2012 r.]
5. Nplate® (romiplostim). PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT NO. 6 PERIOD COVERED BY THIS REPORT: 01 February 2011 to 31 July 2011. 15 September 2011. Amgen Inc. One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799. United States of America.
6. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. EMEA/654269/2008. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Nplate International Nonproprietary Name: Romiplostim. Procedure No. EMEA/H/C/942.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate®
8. 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.
9. Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących romiplostym (Nplate®).

[http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2850/original/NPlate_final_DDL_11_0817_dhcp_letter_pl.pdf?1323275929]

10. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost.* 2010 Jun; 8(6): 1372-82
11. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study 52nd ASH Annual Meeting 2010 Oral and Poster Abstracts (*NCT 00116688*)
12. Kuter J, Newland A, Bussel J, et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: A patient cohort-analysis. *Haematologica* 2010; 95:76 (*NCT 00116688*)
13. *NCT 00116688* Open Label Extension Study of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) (*NCT 00116688*)
14. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-year update from an open-label extension study. *Blood* 2009;114 (22) (*NCT 00116688*).
15. 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*)
16. Bussel JB, Kuter DJ, George JN A et al AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006 Oct 19;355(16):1672-81 (*NCT 00111475*)
17. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura *Br J Haematol.* 2006 Nov;135(4):547-53.
18. *NCT 00508820* An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With ITP (*NCT 00508820*)
19. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-Year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;118(16):4338-45.

16.5. Ograniczenia i dyskusja

- 
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate®
 3. Song F., Altman D.G. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003, 326 (1): 1 – 5.
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
 5. 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>

-
6. NICE (TA 221): Romiplostym for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance TA 221, kwiecień 2011.
 7. 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.
 8. NICE: Single Technology Appraisal (STA): Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Romiplostim NICE submission, 16 October 2008.
 9. NICE (TA 205): Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) ólne thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance TA 205, październik 2010.
 10. 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.
 11. NICE: Single Technology Appraisal (STA): Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). Eltrombopag NICE submission, 9 October 2008.
 12. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7): CD008235.
 13. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Oriol de Solà-Morales Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez; Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún. Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. CT18/2010.
 14. 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]
 15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate® (www.emea.europa.eu)
 16. 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.
 17. 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.
 18. Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych.
 19. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K et al.: Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *PAMW* 2010; vol. 120 (2010) Suppl.
 20. 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.

-
21. 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.
 22. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur R. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)*. 2009 Jul;23(8):704-9.
 23. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010 Jun; 8(6): 1372-82
 24. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study 52nd ASH Annual Meeting 2010 Oral and Poster Abstracts (NCT 00116688)
 25. Kuter J, Newland A, Bussel J, et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: A patient cohort-analysis. *Haematologica* 2010; 95:76 (NCT 00116688)
 26. NCT 00116688 Open Label Extension Study of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) (NCT 00116688)
 27. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-year update from an open-label extension study. *Blood* 2009;114 (22) (NCT 00116688).
 28. 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)
 29. 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.
 30. NCT 00508820 An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With ITP (NCT 00508820)
 31. Wadenvik H., Steurer M., Janssens A. et al. Romiplostim For The Treatment of Adults With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Routine Clinical Practice – Interim Results From a Large, European, Observational Study. 27 Feb. 2012; EHA 2012.

16.6. Badania wyłączone z analizy głównej

Zbyt krótki okres obserwacji

1. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2237-47 (TRA 100773A)
2. Bussel JB, Provan D, Shamsi T Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):641-8 (TRA 100773B)
3. Bussel JB, Kuter DJ, George JN A et al AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1672-81 (NCT 00111475)

Brak grupy kontrolnej

-
1. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura Br J Haematol. 2006 Nov;135(4):547-53.
 2. Kuter J, Newland A, Bussel J, et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: A patient cohort-analysis. Haematologica 2010; 95:76 (NCT 00116688)
 3. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-year update from an open-label extension study. Blood 2009;114 (22) (NCT 00116688).
 4. 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**)
 5. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study 52nd ASH Annual Meeting 2010 Oral and Poster Abstracts (**NCT 00116688**)
 6. NCT 00116688 Open Label Extension Study of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) (**NCT 00116688**)
 7. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study 52nd ASH Annual Meeting 2010 Oral and Poster Abstracts (NCT 00116688)
 8. NCT 00508820 An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With ITP (NCT 00508820)

Nieadekwatna populacja (np. badania ukierunkowane na populację pacjentów o rasie wschodnio – azjatyckiej)

1. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. Int J Hematol. 2011 Jul; 94(1):71-80.

Abstrakty / doniesienie konferencyjne

1. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y. Six month treatment of low dose eltrombopag is efficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2009; 114:Abstract 1324.
2. 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)
3. 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)

Nieodpowiednia interwencja /schemat terapeutyczny

1. Bussel JB Psaila B, SalehMN Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment with Eltrombopag in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura 50 ASH Annual Meeting 2008 Oral and Poster Abstracts (REPEAT)

Nieadekwatne punkty końcowe

-
1. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009 Oct 29;114(18):3748-56 (NCT 00116688)

Badania wtórne

1. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Oriol de Solà-Morales Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez; Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún. Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. CT18/2010
[http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/romiplostim_eltrombopag_pti_aiaqs2010ca.pdf]

Badania obserwacyjne

1. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-Year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;118(16):4338-45.

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań nieopublikowanych	25
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy (<i>NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532</i>).....	33
Tabela 3 Charakterystyka pacjentów włączonych do badań (<i>NCT 00102323, NCT 00102336 NCT 00415532</i>).....	36
Tabela 4 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu (<i>NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532</i>)	37
Tabela 5 Charakterystyka interwencji (<i>NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532</i>).....	39
Tabela 6 Definicje i sposób oceny punktów końcowych (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	41
Tabela 7. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – odpowiedź na leczenie ogółem (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	44
Tabela 8. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – długotrwała odpowiedź na leczenie (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	42
Tabela 9. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – długotrwała odpowiedź na leczenie (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	43
Tabela 10. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – redukcja leczenia wspomagającego o >25%, zaprzestanie leczenia wspomagającego (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>).....	45
Tabela 11. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	47
Tabela 12. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	48
Tabela 13. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu z placebo – jakość życia – kwestionariusz EQ-5D (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	49
Tabela 14 Definicje i sposób oceny punktów końcowych (<i>NCT00415532</i>)	50
Tabela 15 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – brak odpowiedzi na leczenie (<i>NCT 00415532</i>).....	51
Tabela 16 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – odpowiedź na leczenie (<i>NCT 00415532</i>).....	52
Tabela 17 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – przypadki splenektomii (<i>NCT 00415532</i>).....	52
Tabela 18 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową opieką – zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (<i>NCT 00415532</i>).....	53
Tabela 19. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu ze standardową terapią –jakość życia wg kwestionariuszy: ITP-PAQ (<i>NCT 00415532</i>)	54
Tabela 20. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – zgony (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	55
Tabela 21 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – krwawienia (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	56
Tabela 22. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – rezygnacje z badania (<i>NCT 00102323, NCT 00102336</i>)	57

Tabela 23 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – działania niepożądane ogółem (NCT 00102323, NCT 00102336)	58
Tabela 24 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – działania niepożądane (NCT 00102323, NCT 00102336)	60
Tabela 25. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu ze standardowym leczeniem – zgony (NCT 00415532)	61
Tabela 26 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu ze standardową opieką – krwawienia (NCT 00415532)	62
Tabela 27. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu ze standardową opieką – rezygnacje z badania ogółem (NCT 00415532)	62
Tabela 28 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – poważne działania niepożądane (NCT 00415532).....	63
Tabela 29 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu z placebo – działania niepożądane (NCT 00415532).	64
Tabela 30 Charakterystyka badania włączonego do przeglądu (RAISE)	65
Tabela 31 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (RAISE)	67
Tabela 32 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do przeglądu (RAISE)	68
Tabela 33 Charakterystyka interwencji (RAISE).....	69
Tabela 34 Definicje i sposób oceny punktów końcowych (RAISE)	70
Tabela 35. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo– długotrwała odpowiedź na leczenie (RAISE)	71
Tabela 36. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – odpowiedź na leczenie ogółem (RAISE).....	72
Tabela 37. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – odpowiedź na leczenie w przynajmniej 75% pomiarów (RAISE)	73
Tabela 38. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – redukcja lub zaprzestanie leczenia wspomagającego (RAISE)	73
Tabela 39. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (RAISE).....	74
Tabela 40. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo – czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (RAISE).....	75
Tabela 41. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej skuteczność eltrombopagu z placebo –jakość życia wg kwestionariuszy: SF-36v2, MEI-SF, Facit-Fatigue, FACT-Th6 (RAISE)	76
Tabela 42. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – zgony (RAISE)	77
Tabela 43 Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – krwawienia (RAISE)	78
Tabela 44. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – rezygnacje z badania (RAISE)	79
Tabela 45. Wyniki bezpośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo eltrombopagu z placebo – działania niepożądane (RAISE).....	80

Tabela 46 Analiza heterogeniczności metodologicznej badań włączonych do pośredniej analizy porównującej efektywność romiplostymu i eltrombopagu – (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)	84
Tabela 47 Analiza heterogeniczności klinicznej badań włączonych do pośredniej analizy porównującej efektywność romiplostymu i eltrombopagu – (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)	87
Tabela 48. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu i eltrombopagu – dychotomiczne punktu końcowe (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)	89
Tabela 49. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność romiplostymu i eltrombopagu – ciągłe punktu końcowe (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE).....	89
Tabela 50. Wyniki pośredniej analizy porównującej bezpieczeństwo romiplostymu i eltrombopagu (NCT 00102323, NCT 00102336, RAISE)	91
Tabela 51. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej (IA, NICE: TA 221, TA 205).....	98
Tabela 52. Wyniki efektywności klinicznej odnalezionych przeglądów systematycznych (IA, NICE: TA 221, TA 205).....	103
Tabela 53 Wyniki porównania pośredniego (NICE TA 205; IA)	108
Tabela 54 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z ChPL dla produktu Nplate® [7].....	111
Tabela 55. Oszacowana liczba pacjento-lat eksponowanych na romiplostym przez dystrybucję handlową leku	118
Tabela 56. Zestawienie badań oceniających efektywność kliniczną ROM w fazie <i>extension</i> (Gernsheimer 2010, NCT00116688)	119
Tabela 57. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do fazy <i>extension</i> (Gernsheimer 2010, NCT00116688)	121
Tabela 58. Rezygnacje pacjentów z badania NCT00116688 podczas 156-tyg. okresu obserwacji (Busse 2009b)	122
Tabela 59. Rezygnacje pacjentów z badania NCT00116688 podczas 277-tyg. okresu obserwacji [13]	123
Tabela 60. Liczba oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (ogółem, poważne, krwawienia, epizody zakrzepowo-zatorowe) w zależności od analizowanego okresu obserwacji (NCT00116688).....	124
Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa klinicznego stosowania preparatu romiplostym w fazie <i>extension</i> (Gernsheimer 2010, NCT00116688)	125
Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Busse 2006)	126
Tabela 63. Charakterystyka populacji wyjściowej biorącej udział w badaniu II fazy (Busse 2006)	127
Tabela 64. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym OR; ROM vs PL (Busse 2006).....	128
Tabela 65. Liczba oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane z częstością ≥ 10% w grupie eksperymentalnej wraz z obliczonym OR; ROM vs PL (Busse 2006)	128
Tabela 66. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Newland 2006).....	130
Tabela 67. Charakterystyka populacji wyjściowej biorącej udział w badaniu (Newland 2006).....	131
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, zgony oraz rezygnacje z badania (Newland 2006).....	132

Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane z częstością \geq 10% (łączny wynik dla wszystkich analizowanych dawek) (<i>Newland 2006</i>)	133
Tabela 70. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>NCT 00508820</i>)	134
Tabela 71. Charakterystyka populacji wyjściowej biorącej udział w badaniu (<i>NCT 00508820</i>)	135
Tabela 72. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem i o poważnym nasileniu (<i>NCT 00508820</i>)	135
Tabela 73. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (<i>NCT 00508820</i>)	136
Tabela 74. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęstsze działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (<i>NCT 00508820</i>)	137
Tabela 75. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (<i>NCT 00508820</i>)	138
Tabela 76. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>Khellaf 2011</i>).....	138
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa populacji (<i>Khellaf 2011</i>).....	139
Tabela 78. Rezygnacje pacjentów z badania podczas 2-letniego. okresu obserwacji (<i>Khellaf 2011</i>)	140
Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dla 2-letniego okresu obserwacji (<i>Khellaf 2011</i>).....	140
Tabela 80. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność w 24–tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs PL (<i>NCT 00102323 i NCT 00102336</i>).....	153
Tabela 81. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność w 52–tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs SC (<i>NCT 00415532</i>).....	156
Tabela 82. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo w 24–tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs PL (<i>NCT 00102323 i NCT 00102336</i>).....	157
Tabela 83. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo w 52–tygodniowym czasie obserwacji; ROM vs SC (<i>NCT 00415532</i>).....	163
Tabela 84 Definicje i sposób oceny punktów końcowych (<i>NCT 00116688</i>)	185
Tabela 85 Definicje i sposób oceny punktów końcowych (<i>NCT 00508820</i>)	186
Tabela 86 Definicje i sposób oceny punktów końcowych (<i>NCT 00508820</i>)	186
Tabela 87 Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i>	187
Tabela 88 Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	188
Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	188
Tabela 90 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	189
Tabela 91. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	191
Tabela 92. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	192
Tabela 93. Ocena wiarygodności badania <i>NCT 00102323</i>	193
Tabela 94. Ocena wiarygodności badania <i>NCT 00102336</i>	193
Tabela 95. Ocena wiarygodności badania <i>NCT 00415532</i>	194
Tabela 96. Ocena wiarygodności badania <i>RAISE</i>	194
Tabela 97. Ocena wiarygodności badania <i>Bussel 2006</i> (faza II).....	195
Tabela 98. Checklista do oceny badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (obserwacyjne, serie przypadków) w oparciu o wytyczne ADA.....	197
Tabela 99. Charakterystyka badania <i>NCT 00102323</i>	208

Tabela 100. Charakterystyka badania NCT 00102336.....	210
Tabela 101. Charakterystyka badania NCT 00415532.....	212
Tabela 102. Charakterystyka badania RAISE	214

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (<i>NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532</i>).....	35
Wykres 2 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (<i>NCT 00102323, NCT 00102336, NCT 00415532</i>).....	35
Wykres 3 Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (<i>RAISE</i>)	66
Wykres 4 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (<i>RAISE</i>)	67
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (<i>QUOROM</i>)	190