



IGNORANTIA NOCET

**NPLATE<sup>®</sup> (ROMIPLOSTYM) W LECZENIU  
DOROSŁYCH CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ  
PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚĆ  
IMMUNOLOGICZNĄ, U KTÓRYCH WYKONANO  
SPLENEKTOMIĘ I KTÓRZY WYKAZUJĄ  
NIEDOSTATECZNĄ ODPOWIEDŹ NA INNE SPOSOBY  
LECZENIA**

**ANALIZA KLINICZNA**  
Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Warszawa, 12 grudnia 2013 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
Multi Bank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz rekomendacji ;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>17</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Problem zdrowotny – przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna.....</b>	<b>19</b>
3.1. Populacja docelowa .....	19
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	19
3.2.1. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna.....	20
3.3. Epidemiologia .....	21
3.4. Etiologia i patomechanizm .....	22
3.5. Objawy.....	24
3.6. Rozpoznanie .....	25
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	26
3.8. Leczenie .....	27
3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia małopłytkowości immunologicznej.....	32
3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.....	40
3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.....	49

---

---

3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej .....	52
<b>4. Interwencja – romiplostym .....</b>	<b>57</b>
4.1. Działanie leku.....	58
4.2. Zarejestrowane wskazanie .....	58
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	58
<b>5. Wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) .....</b>	<b>61</b>
<b>6. Wybór i charakterystyka komparatorów do analizy klinicznej.....</b>	<b>63</b>
6.1. Komparator – eltrombopag.....	64
6.1.1. Działanie leku.....	64
6.1.2. Zarejestrowane wskazanie .....	64
6.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	65
<b>7. Analiza systemu refundacji .....</b>	<b>68</b>
7.1. Sposób finansowania komparatora .....	68
7.2. Sposób finansowania interwencji badanej .....	68
<b>8. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>69</b>
8.1. Źródła danych .....	69
8.2. Selekcja odnalezionych badań.....	69
8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	70
8.3.1. Strategia wyszukiwania .....	70
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	70

---

---

8.3.3. Badania włączone .....	71
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	73
8.4.1. Strategia wyszukiwania .....	73
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	74
8.4.3. Badania włączone .....	76
8.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie.....	79
8.5.1. Strategia wyszukiwania .....	80
8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	80
8.5.3. Badania włączone .....	81
8.6. Ocena jakości badań.....	84
8.7. Analiza statystyczna.....	84
8.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	87
8.8.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych .....	87
8.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	88
8.9.1. Punkty końcowe .....	94
8.9.2. Ocena homogeniczności .....	103
8.10. Ocena skuteczności romiplostym względem placebo .....	108
8.10.1. Jakość życia.....	110
8.10.2. Odpowiedź na leczenie .....	112
8.10.3. Leczenie wspomagające i ratunkowe .....	114

---

---

8.11. Podsumowanie oceny skuteczności romiplostymu względem placebo .....	116
8.12. Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu .....	121
8.12.1. Odpowiedź na leczenie .....	121
8.13. Podsumowanie oceny skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu .....	123
8.14. Ocena bezpieczeństwa romiplostymu względem placebo .....	124
8.14.1. Subpopulacja chorych po splenektomii .....	126
8.14.2. Chorzy po splenektomii oraz bez splenektomii .....	130
8.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa romiplostymu względem placebo .....	138
8.16. Ocena bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu .....	144
8.16.1. Zgony i zdarzenia niepożądane .....	144
8.17. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu .....	152
8.18. Uzupełniająca analiza skuteczności na podstawie badań jednoramiennych .....	157
8.18.1. Jednoramienne badania eksperymentalne .....	157
8.18.2. Jednoramienne badanie obserwacyjne (ocena skuteczności praktycznej) ...	160
8.19. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych .....	161
8.19.1. Jednoramienne badania eksperymentalne .....	161
8.19.2. Jednoramienne badanie obserwacyjne (ocena skuteczności praktycznej) ...	179
8.20. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych i komunikatach o bezpieczeństwie .....	181
8.20.1. Romiplostym .....	181
8.20.2. Eltrombopag .....	189

---

---

8.20.3. Podsumowanie.....	198
8.21. Ocena bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia wyników 13 badań klinicznych.....	199
8.21.1. Zgony.....	199
8.21.2. Zdarzenia i działania niepożądane .....	199
8.21.3. Krwawienia.....	201
8.21.4. Zaburzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe .....	203
8.21.5. Zaburzenia szpiku kostnego i nowotwory .....	204
8.22. Ocena bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) .....	206
<b>9. Ograniczenia.....</b>	<b>208</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>209</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>213</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>217</b>
12.1. Klasy jakości danych i siła zaleceń.....	217
12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	218
12.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	220
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	222
12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	224
12.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	225
12.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	229

---

---

12.7.1. Badania randomizowane .....	229
12.7.2. Badania jednoramienne i inne .....	235
12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	242
12.9. Skale oceny jakości badań .....	246
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>250</b>
<b>14. Spis rysunków .....</b>	<b>257</b>
<b>15. Bibliografia.....</b>	<b>258</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BRE	ang. <i>bleeding-related episodes</i> – epizody związane z krwawieniem
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorób w Stanach Zjednoczonych
CDEC	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> – kanadyjski komitet ekspercki ds. leków
CEDAC	ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> – kanadyjski komitet doradczy ds. leków
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
ELT	eltrombopag
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz wykorzystywany do badania jakości życia chorych
EQINDEX	ang. <i>EQ Index</i> – wykorzystywany w kwestionariuszu EQ5D indeks pięciu kategorii oceny stanu zdrowia: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność, lęk/depresja oraz ból/dyskomfort
EQVAS	ang. <i>EQ visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa wykorzystana w kwestionariuszu EQ5D
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
Ig anty-D	immunoglobulina anty-D
IgIV	immunoglobulina dożylna
IQR	ang. <i>interquartile range</i> - rozstęp międzykwartyłowy
IT	ang. <i>immune thrombocytopenia</i> – małopłytkowość immunologiczna
ITP	ang. <i>primary immune thrombocytopenia</i> – pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Skrót	Rozwinięcie
ITP-PAQ	ang. <i>ITP - patient assessment questionnaire</i> – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – infuzja dożylna
mc.	masa ciała
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndromes</i> – zespoły mielodysplastyczne
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijska Agencja HTA
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana o jakość
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
ROM	romiplostym
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne

---

<b>Skrót</b>	<b>Rozwinięcie</b>
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – iniekcja podskórna
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SOC	ang. <i>standard of care</i> - standardowa terapia
STA	ang. <i>Single Technology Appraisal</i> – raport dotyczący oceny pojedynczej technologii medycznej
TPO	trombopoetyna
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Nplate® (romiplostym) stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z nierefundowaną technologią opcjonalną (eltrombopag) oraz z brakiem zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego).

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla romiplostymu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Nie zidentyfikowano refundowanego komparatora dla romiplostymu, w związku z czym jako komparatory do analizy wybrano eltrombopag (obecnie nierefundowana technologia opcjonalna, która może być refundowana zgodnie z opinią Prezesa AOTM) oraz brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego).

---

Do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych, podjęto jednak decyzję, że nie mogą one stanowić podstawy analizy klinicznej w związku z czym została ona oparta o wyniki badań pierwotnych.

Do analizy klinicznej włączono 23 publikacje (18 dla porównania romiplostymu (ROM) względem placebo (PLC) wraz badaniami jednoramiennymi i publikacjami stanowiącymi uzupełnienie analizy bezpieczeństwa oraz 5 dla porównania eltrombopagu (ELT) względem PLC wykorzystanych do porównania pośredniego). Włączono jedno randomizowane badanie eksperymentalne porównujące romiplostym względem placebo (badanie *Kuter 2008*<sup>1</sup>) wraz z dodatkowymi publikacjami do tego badania (publikacje: *George 2009*, *Gernsheimer 2010*, *Weitz 2012*, *raport STA*<sup>2</sup> 2008) oraz jedno randomizowane badanie eksperymentalne porównujące eltrombopag względem placebo (badanie *Cheng 2011a*) wraz z dodatkowymi publikacjami do tego badania (publikacje: *errata Cheng 2011b*, *raport EMA 2010*, *raport GSK 2010*, *raport STA 2009*).

W analizie uwzględniono również 3 badania jednoramienne *Bussel 2009* (wraz *erratą do Bussel 2009*), *Gernsheimer 2010*<sup>3</sup>, *Kuter 2013*, będące otwartą kontynuacją dla chorych uczestniczących wcześniej w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ROM.

Do analizy włączono również jedno obserwacyjne badanie jednoramienne (badanie *Khellaf 2011*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne ROM, publikację *Rodeghiero 2013* będącą opracowaniem wyników 13 badań klinicznych, w której oceniano profil bezpieczeństwa ROM oraz 7 publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ROM i ELT, opublikowanych na stronach FDA, EMA i URPLWMI<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> W publikacji *Kuter 2008* opublikowano wyniki dwóch identycznych metodologicznie badań przy czym w jednym uczestniczyli chorzy po splenektomii natomiast w drugim bez splenektomii, w analizie skuteczności uwzględniono wyniki dla chorych po splenektomii, natomiast w analizie bezpieczeństwa łączne wyniki dla populacji mieszanej

<sup>2</sup> ang. *Single Technology Appraisal* – raport dotyczący oceny pojedynczej technologii medycznej

<sup>3</sup> Publikacja *Gernsheimer 2010* została uwzględniona jako uzupełniająca zarówno do badania *Kuter 2008* jak również *Bussel 2009*, ponieważ przedstawiono w niej odrębnie wyniki dla każdej ze wskazanych publikacji)

<sup>4</sup> EMA, ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków, FDA, ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, URPLWMI<sup>4</sup>, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

## Skuteczność kliniczna

### Romiplostym vs brak zastosowania stałej terapii – porównanie bezpośrednie

Wyniki analizowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie. W ramach analizy skuteczności romiplostymu dla 4 skal kwestionariusza ITP-PAQ<sup>5</sup> (objawy, niepokój, aktywność społeczna, zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem) wykazano istotną statystycznie przewagę ROM. Dla pierwszych 3 skal odnotowana różnica była również istotna klinicznie. Analiza danych odnośnie częstości występowania odpowiedzi płytkowych: ogółem, długotrwałej jak również przemijającej wykazała istotną statystycznie przewagę ROM. Ponadto wykazano, że liczba tygodni, w czasie których odnotowywano wystąpienie odpowiedzi płytkowej była istotnie statystycznie dłuższa u chorych leczonych ROM. W odniesieniu do liczby chorych, którzy zaprzestali stosować leczenie wspomagające oraz liczby chorych przyjmujących doraźne leczenie ratunkowe, również wykazano znamienne statystycznie przewagę ROM. Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT<sup>6</sup> wskazują, że siła interwencji jest duża.

### Romiplostym vs eltrombopag – porównanie pośrednie

W ramach analizy skuteczności ROM względem ELT znamienne statystycznie przewagę ROM wykazano w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem. Różnica pomiędzy grupami nie była natomiast istotna statystycznie dla częstości występowania długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

### Uzupełniająca analiza skuteczności

Uzupełniająca analiza skuteczności eksperymentalnej ROM wykazała, że efekt działania leku (odpowiedź płytkowa) utrzymuje się w długim okresie czasu. Analiza skuteczności praktycznej potwierdziła wyniki uzyskane w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej.

---

<sup>5</sup> ang. *ITP - patient assessment questionnaire* – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

<sup>6</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

---

---

## Bezpieczeństwo

### Romiplostym vs brak zastosowania stałej terapii – porównanie bezpośrednie

W subpopulacji chorych po splenektomii dla większości zidentyfikowanych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dla częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem oraz konieczności zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego związanego z epizodem krwawienia wykazano istotną statystycznie przewagę ROM (w grupie ROM niższe odsetki chorych, u których wystąpiły te zdarzenia). Warto również odnotować, że dla istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego, jakim jest występowanie krwawień o co najmniej 3. stopniu nasilenia, mimo że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, częstość ich występowania była o 10% niższa w grupie ROM.

W populacji chorych po splenektomii oraz tych, u których jej nie wykonano, nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla częstości występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dla działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy kontrolnej odnotowano jedynie dla bólu głowy oraz bólu mięśni (wynik ogółem dla działań niepożądanych nie był istotny statystycznie). Z kolei czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem był znamienne statystycznie dłuższy u chorych stosujących ROM. Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazała dla większości z nich różnic pomiędzy grupami (w tym również brak różnic w ciężkich zdarzeniach niepożądanych). Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy kontrolnej wykazano jedynie dla częstości występowania zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności, bólów mięśniowych i bólu barku.

### Romiplostym vs eltrombopag – porównanie pośrednie

Analiza bezpieczeństwa ROM względem ELT wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu leków można uznać za porównywalne. Dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Z kolei analiza częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, dla większości z nich nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie dla częstości występowania: bezsenności, zawrotów głowy i niestrawności wykazano istotne statystycznie różnicę na korzyść ELT.

---

---

## Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa eksperymentalnego analizowane długookresowe dane z badań jednoramiennych, pozwoliły one poszerzyć analizę do informacji odnośnie zdarzeń niepożądanych, które występują stosunkowo rzadko. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości chorych uczestniczących w badaniach, przy czym jedynie około jedna trzecia z nich została zaklasyfikowana jako ciężkie zdarzenia niepożądane. Wykazano również, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych zmniejszała się w czasie. Zidentyfikowano również ryzyka związane ze stosowaniem ROM i ELT, które powinny być w szczególny sposób monitorowane tj. ryzyko wystąpienia małopłytkowości po przerwaniu stosowania leku, progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych oraz podwyższenie poziomu retykuliny w szpiku kostnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## WNIOSKI

Analiza skuteczności ROM względem braku zastosowania stałego leczenia wykazała jego znamienne przewagę dla kluczowych efektów zdrowotnych. Z kolei dla porównania względem ELT przewaga ROM była nieznaczna.

Analiza profilu bezpieczeństwa romiplostymu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna, a dodatkowo dla porównania względem braku stosowania ciągłej terapii wykazano zmniejszenie częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem u chorych stosujących ROM. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania ROM i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa romiplostymu jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

---



---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Nplate® (romiplostym) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
  - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
  - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - ⊗ metodyki badań;
  - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.
-

---

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
  - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
  - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
    - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
-

- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Problem zdrowotny – przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna

#### 3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla romiplostymu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate®* [17], stanowią dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię i którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na inne sposoby leczenia [17].

#### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *primary immune thrombocytopenia* – ITP) jest schorzeniem charakteryzującym się zmniejszoną liczbą płytek krwi (czyli małopłytkowością) [58].

**Małopłytkowość** (ang. *thrombocytopenia*) może być samodzielną chorobą, powikłaniem w innych schorzeniach lub też stanowić niepożądany skutek leczenia. Głównymi mechanizmami małopłytkowości są zmniejszenie wytwarzania i/lub zwiększenie niszczenia płytek krwi. O małopłytkowości mówimy, kiedy liczba płytek krwi wynosi  $< 150\ 000/\mu\text{l}$  [19, 29]. Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podział małopłytkowości wraz z przykładami schorzeń.

**Tabela 1.**  
**Podział małopłytkowości**

Małopłytkowość		
Rodzaj		Przykładowe schorzenia
Uwarunkowana zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi	Centralne wrodzone	Zespół Alporta, wrodzona hipoplazja megakariocytowi
	Centralne nabyte	Zwłóknienie szpiku, niedokrwistość aplastyczna, alkoholizm, leki np. mielosupresyjne
Uwarunkowana zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi oraz nadmiernie szybkim ich usuwaniem z krążenia	Mieszane	<b>Pierwotna małopłytkowość immunologiczna</b>
Uwarunkowane nadmiernie szybkim usuwaniem płytek krwi z krążenia	Obwodowe immunologiczne	Poprzetoczeniowa, w przebiegu zakażeń i chorób autoimmunologicznych
	Obwodowe nieimmunologiczne	Zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicy
Związana z nieprawidłowym rozdziałem (sekwestracją) płytek krwi		Hipersplenizm
Wynikająca z rozcieńczenia płytek krwi		Ostra niedokrwistości pokrwotoczna leczona przetoczeniami

Źródło: opracowanie własne na podstawie [19]

### 3.2.1. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

**Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)** jest schorzeniem autoimmunologicznym przebiegającym z obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej poniżej 100 000/ $\mu$ l (podczas gdy norma wynosi ok 150 000 – 400 000/ $\mu$ l) przy jednoczesnym braku innych przyczyn wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością [19, 27, 29, 49, 58].

Ze względu na czas trwania choroby, ITP można sklasyfikować jako:

- ⊕ nowozdiagnozowaną;
- ⊕ przetrwałą (czas trwania 3-12 miesięcy), obejmuje chorych, którzy nie osiągnęli remisji lub nie utrzymują odpowiedzi po zakończeniu leczenia;
- ⊕ przewlekłą (czas trwania > 12 miesięcy) [47, 49, 58].

W przeciwieństwie do dzieci, u których ITP ma zwykle przebieg krótkotrwały i samoograniczający się, a remisja choroby następuje u większości w ciągu 6 miesięcy, ITP u dorosłych odznacza się przeważnie utajonym początkiem oraz przewlekłym przebiegiem

---

z tendencją do nawrotów oraz potrzebą zastosowania leków, a spontaniczna remisja choroby następuje jedynie u około 5% chorych. [27, 47, 49, 58].

### 3.3. Epidemiologia

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą, która dotyka chorych obu płci, zarówno dorosłych jak i dzieci [53].

Dane epidemiologiczne dotyczące ITP są ograniczone. Zachorowalność na ITP wśród dorosłych Europejczyków szacowana jest na 1-4/100 000 osób każdego roku [21, 44]. Opierając się na wynikach badania duńskiego, przeprowadzonego w latach 1979–1999, roczna zachorowalność na ITP w populacji osób w wieku > 15 lat wynosi 2,6/100 000, a u osób > 60 lat przekracza 4,5/100 000 [59]. Innym, często przytaczanym badaniem epidemiologicznym jest badanie angielskie, które objęło 3 mln dorosłych osób. Roczna zachorowalność (przy uwzględnieniu małopłytkowości z liczbą płytek < 50 000/ $\mu$ l) określono w nim na 1,6/100 000 [59].

Zgodnie z wynikami wyżej wspomnianych doniesień zachorowalność na ITP rośnie wraz z wiekiem. Dodatkowo, kobiety chorują częściej (w grupie młodych dorosłych nawet dwukrotnie), przy czym w populacji > 60-65 lat różnice zależne od płci zanikają [27, 31, 47, 53, 59].

Chorobowość w Europie i USA szacuje się na 9,5/100 000 osób rocznie lub 20/100 000 w przypadku włączenia osób powyżej 65 roku życia. Szacuje się, że współczynniki zachorowalności i umieralności chorych na ITP są o 30-50% wyższe w porównaniu z populacją ogólną [27].

W Polsce, na podstawie ankiety PLATE (przeprowadzonej w latach 2007-2008), roczną zachorowalność na ITP oceniono na 3,5/100 000 [16].

Ponadto, przy wykorzystaniu ankiety PLATE oszacowano liczebność populacji, u której można zastosować analizowaną technologię. W opracowaniu wyników wyżej wspomnianego badania ankietowego wskazano, że w okresie 10.2007 - 09.2008 roczna liczba chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną w Polsce wynosiła 3 238 chorych. Odsetek chorych po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami wyznaczono na średnio 4%. Zatem roczna populacja obejmująca chorych po splenektomii, którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na kortykosteroidy wynosi 130 chorych [16]. Należy zauważyć, że

---

liczebność populacji może dodatkowo obniżyć się, że względu na to, iż chorzy w analizowanym wskazaniu mogą również wykazać niedostateczną odpowiedź po innym leczeniu farmakologicznym (np. immunoglobuliny, leki immunosupresyjne). Szczegółowe oszacowanie zostanie przedstawione w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [26].

Dodatkowo, należy zauważyć, że wskaźniki zapadalności na ITP rosną, częściowo z powodu włączenia liczenia płytek do rutynowych badań krwi. Jednocześnie wskazuje się, że rzeczywista liczba chorujących na ITP może być znacznie większa niż obecnie przyjmowana, ponieważ przypadki osób bez epizodów krwawień mogą pozostawać nierozpoznane [32, 53].

### 3.4. Etiologia i patomechanizm

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest schorzeniem hematologicznym o podłożu autoimmunologicznym u podstaw, której leży utrata tolerancji immunologicznej w stosunku do własnych antygenów. Jej etiologia jest wieloczynnikowa i wciąż nie do końca poznana. Obecnie wskazuje się na dwa mechanizmy stanowiące przyczynę małopłytkowości. Po pierwsze, mechanizmy układu odpornościowego chorego niszczą płytki krwi, prowadząc do nadmiernego zmniejszenia ich ilości, po drugie dochodzi do zahamowania produkcji płytek krwi w szpiku kostnym. Oba te procesy występują równocześnie i prawdopodobnie w różnym stopniu u każdego chorego [15, 27, 30, 44, 53].

Dysfunkcja tolerancji immunologicznej sprawia, że w organizmie chorych na ITP ich własne antygeny płytkowe pobudzają komórki układu odpornościowego. Przeciwciała przeciwplatekcyjne są produkowane przez autoreaktywne limfocyty B oraz komórki T CD4+, a miejscem ich produkcji jest przede wszystkim śledziona oraz szpik kostny. Przeważnie są to przeciwciała klasy IgG, rzadziej klasy IgM lub IgA, skierowane głównie przeciw glikoproteinom zdrowych płytek krwi. Przeciwciała wiążą się z nimi. Opłaszczony przeciwciałami płytki krwi są rozpoznawane, a następnie niszczone przez makrofagi na drodze fagocytozy. Proces ten zachodzi przede wszystkim w śledzionie. Pobudzona zostaje również odpowiedź odpornościowa w postaci aktywacji układu dopełniacza oraz cytotoksycznych limfocytów T, obie odpowiedzi prowadzą do lizy kolejnych płytek krwi. Czas

przeżycia płytek krwi ulega skróceniu, z średnio 10 dni u zdrowego człowieka, do 2,8<sup>7</sup> dni u chorego na ITP [19, 44, 53].

Z racji tego, że megakariocyty - komórki w szpiku kostnym odpowiadające za produkcję i uwalnianie płytek krwi do naczyń krwionośnych, posiadają te same antygeny co płytki krwi, przeciwciała wiążą się również z nimi, powodując zaburzenia w ich dojrzewaniu oraz apoptozę (śmierć). Mniejsza liczba megakariocytów wpływa na zmniejszone wytwarzanie płytek krwi [19, 44, 53].

Dodatkowo, przy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej występuje funkcjonalny niedobór trombopoetyny – hormonu odpowiadającego za regulację wytwarzania płytek krwi z megakariocytów oraz wpływającego na wzrost, dojrzewanie i żywotność tych ostatnich. Stan niedoboru przyczynia się do stopnia małopłytkowości poprzez zmniejszenie szybkości wytwarzania płytek krwi [19, 30, 53].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podsumowanie patologicznych mechanizmów zachodzących u chorych na ITP, skutkujących małopłytkowością.

**Tabela 2.**  
**Etiologia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**

Mechanizm	Zmiana
Nieprawidłowa humoralna i/lub komórkowa odpowiedź odpornościowa	Produkcja autoprzeciwciał przeciwplatek przez autoreaktywne limfocyty B
	Nieprawidłowa immunologiczna odpowiedź komórkowa (autoreaktywne limfocyty T)
	Cytotoksyczność zależna od limfocytów T
	Aktywacja naturalnych komórek zabijających
Zaburzenie produkcji płytek krwi	Hamowanie megakariocytopoezy i trombopoetyzy przez przeciwciała przeciwplatekowe
	Zaburzenie wydzielania trombopoetyny

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

<sup>7</sup> Przy wykorzystaniu znakowania autologicznych płytek krwi za pomocą indu-111 [44]

---

## 3.5. Objawy

Objawy pierwotnej małopłytkowości immunologicznej można umownie przyporządkować do dwóch grup:

- ⊕ krwawienia;
- ⊕ inne objawy, nie związane z krwawieniami [31].

Zwiększone ryzyko krwawień jest głównym problemem w przebiegu ITP. Ich częstość i nasilenie zależą przede wszystkim od liczby płytek krwi oraz dodatkowych czynników, do których można zaliczyć: wiek, narażający na urazy tryb życia, niewydolność nerek, przyjmowanie leków zaburzających układ krzepnięcia lub uszkadzających śluzówkę żołądka. W związku z powyższym obraz kliniczny pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest zmienny i u każdego chorego choroba może przebiegać inaczej [29, 47, 58].

Większość osób choruje bezobjawowo, dopóki liczba płytek krwi jest wyższa niż 50 000/ $\mu$ l, dlatego u ok. 21% dorosłych choroba diagnozowana jest przypadkowo podczas rutynowego badania krwi. Gdy dojdzie do krwawienia chorzy doświadczają różnego rodzaju objawów. Najczęściej jest to krwawienie z błon śluzowych, z nosa, z dziąseł oraz wybroczyny skórne, czy łatwe siniaczenie, a u kobiet dodatkowo przedłużające się i obfite miesiączki. Utrzymująca się niska liczba płytek krwi (<20 000 / $\mu$ l) może przyczynić się również do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień wewnątrzczaszkowych. Te ostatnie należą do najbardziej niebezpiecznych i śmiertelnych, ale występują rzadko i dotyczą głównie chorych w podeszłym wieku, u których występują choroby współistniejące [19, 21, 27, 29, 47, 55, 58].

U chorych na ITP poza objawami związanymi z zaburzeniem hemostazy występuje jeszcze szereg innych objawów wpływających głównie na jakość życia. Chorzy często cierpią z powodu zmęczenia, strachu przed krwawieniem, czy wycofania z aktywności zawodowej i społecznej. Innymi objawami, często zgłaszanymi przez chorych są: zgaga, bezsenność, utrata apetytu oraz wypadanie włosów. Jakość życia związana ze zdrowiem osób dorosłych chorujących na przewlekłą ITP została oceniona na znacznie niższą niż w populacji ogólnej, plasującą się na między chorymi na raka, a chorymi na niewydolność serca [31, 53].

---



---

## 3.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej ITP odbywa się na drodze diagnostyki wykluczającej, co oznacza, że diagnoza opiera się na odrzuceniu innych przyczyn małopłytkowości [27, 29].

Badania diagnostyczne obejmują przede wszystkim wywiad lekarski, badanie przedmiotowe, morfologię krwi oraz ocenę rozmazu krwi obwodowej [27, 29].

Podstawą rozpoznania jest izolowana małopłytkowość (liczba płytek krwi  $<100\ 000/\mu\text{l}$ ). Dodatkowo obserwuje się obecność płytek olbrzymich oraz zwiększoną średnią objętość płytek. Stężenie hemoglobiny, liczba krwinek czerwonych i białych powinny być prawidłowe. Natomiast wywiad z chorym oraz badanie fizykalne wskazują typ, nasilenie oraz czas trwania ewentualnych krwawień [19, 53, 58].

Wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości obejmuje głównie:

- ⊕ wtórne przyczyny ITP np. zapalenie wątroby typu C, układowy toczeń rumieniowaty, zakażenie wirusem HIV, wirusem cytomegalii, *Helicobacter pylori*;
- ⊕ przyjmowanie niektórych leków np. aspiryna, niesterydowe leki przeciwzapalne, kłopidogrel, heparyna, cytostatyki, chinina;
- ⊕ nowotwory układu chłonnego np. przewlekła białaczka limfocytowa;
- ⊕ choroby szpiku kostnego np. zwłóknienia szpiku, aplazja szpiku
- ⊕ małopłytkowość dziedziczną [31, 53, 58].

Dodatkowym badaniem, które można zastosować w diagnostyce ITP jest biopsja aspiracyjna szpiku kostnego. Jej zastosowanie zalecane jest jedynie u chorych po 60. roku życia, u osób z nietypowym obrazem choroby, u słabo reagujących na terapię pierwszej linii oraz u osób, u których planuje się wykonanie splenektomii [19, 31, 53, 58].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podsumowanie zalecanego postępowania diagnostycznego u chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.

---

**Tabela 3.**  
**Zalecane postępowanie diagnostyczne u chorych na ITP**

Ocena podstawowa	Badania potencjalnie przydatne	Badania o nieudowodnionej korzyści
Wywiad medyczny chorego	Swoiste przeciwciała przeciw glikoproteinie	Trombopoetyna
Wywiad rodzinny	Przeciwciała antyfosfolipidowe (w tym antykardiolipina oraz antykoagulant toczniowy)	Retykulocyty
Badanie fizykalne	Przeciwciała przeciwtarczycowe oraz czynność tarczycy	Immunoglobulina G związana z płytkami
Morfologia krwi oraz liczba retikulocytów	Test ciążowy u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę	Czas krwawienia
Rozmaz krwi obwodowej	Przeciwciała przeciwjądrowe	Badanie przeżycia płytek krwi
Ilościowe oznaczenie poziomu immunoglobulin (tylko u dzieci)	Reakcja łańcuchowa polimerazy wirusowej pod kątem parwowirusa i wirusa cytomegalii	Dopełniacz w surowicy
Badanie szpiku kostnego (u wybranych chorych)		
Grupa krwi (czynnik Rh)		
Bezpośredni test antyglobulinowy		
<i>Helicobacter pylori</i> *		
Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)		
Wirus zapalenia wątroby typu C		

\* z powodu zakażenia ok. 80% populacji polskiej test w kierunku obecności *Helicobacter pylori* ma ograniczone zastosowanie, zamiast testu immunologicznego zaleca się zastosowanie bardziej czułego mocznikowego testu oddechowego lub badania na obecność antygenu w kale;  
Źródło: opracowanie własne na podstawie [53, 58]

### 3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie u osób dorosłych jest gorsze niż u dzieci - prawdopodobieństwo rozwoju przewlekłej choroby jest większe, a spontaniczne remisje zdarzają się dużo rzadziej. Pomimo tego u chorych, którzy reagują na terapię umieralność jest zbliżona do umieralności w populacji ogólnej [53].

Zachorowalność i umieralność wzrasta w grupie chorych opornych na leczenie, u których reakcja na leczenie nie występuje w ciągu kilku pierwszych lat od rozpoznania. W tej grupie śmiertelne powikłania występują nawet u 3% chorych rocznie. Do najczęstszych przyczyn zgonu należą krwotok wewnętrzny oraz zakażenia [53].

Ryzyko zgonu z powodu krwotoku jest zależne od wieku i waha się od 0,4% u chorych w wieku <40 lat, 1,2% w wieku 40–60 lat i wzrasta do 13% u osób w wieku >60 lat. Śmiertelność 5-letnią wyznaczono na 2% dla młodszych chorych oraz 48% dla starszych. Natomiast przewidywany czas życia 30-letniej kobiety chorującej na oporną postać ITP ulega skróceniu o 20,4 lat [53].

U chorych, u których po 2 latach od rozpoznania liczba płytek pozostaje niższa niż 30 000/ $\mu$ l występuje istotne ryzyko ciężkich powikłań krwotocznych, zwiększających śmiertelność około 4 krotnie [59].

Niezależnie od zagrożeń wynikających z ryzyka wystąpienia ciężkich lub śmiertelnych krwawień, niebezpieczne dla chorych na ITP są także powikłania związane z leczeniem oraz splenektomią [59].

Podsumowując, pierwotna małopłytkowość immunologiczna prowadzi do wzrostu liczby hospitalizacji oraz konsultacji specjalistycznych, przyjmowanych leków i działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem, interwencji chirurgicznych oraz obniżenia jakości życia chorych [9, 27].

### **3.8. Leczenie**

Podstawowym celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed ryzykiem groźnego krwawienia poprzez osiągnięcie dostatecznej liczby płytek krwi. Najczęściej za tzw. minimum hemostatyczne przyjmuje się liczbę płytek krwi  $\geq 30\ 000/\mu$ l, przy czym za bezpieczną liczbę płytek krwi uznaje się  $> 50\ 000/\mu$ l, cel ten powinien być osiągnięty przy pomocy leczenia o jak najniższej toksyczności. Dodatkowo, leczenie powinno zapewnić choremu możliwie najlepszą jakość życia, pozwalając na aktywność społeczną i zawodową [19, 55, 58].

W leczeniu ITP dostępnych jest wiele opcji terapeutycznych. Ze względu na zróżnicowanie przebiegu choroby wybór terapii powinien być zindywidualizowany oraz zależny od stopnia nasilenia objawów, liczby płytek krwi, wieku, chorób współistniejących, czy stylu życia chorego [13, 53, 58].

Interwencji wymagają chorzy z liczbą płytek  $< 20\text{--}30\ 000/\mu$ l i/lub objawami krwawienia. Natomiast chorzy, u których liczba płytek krwi przekracza 50 000/ $\mu$ l, najczęściej nie wymagają terapii [13, 53, 58].

Standardową **terapią pierwszej linii** są kortykosteroidy. Leki te zapobiegają niszczeniu płytek krwi przez makrofagi, dzięki czemu zwiększa się ich liczba we krwi. Odpowiedź na leczenie kortykosteroidami następuje najczęściej w ciągu kilku dni lub tygodni. W przypadku jej braku po 4 tygodniach terapia zostaje zakończona i uznana za nieudaną. Z powodu występowania ciężkich działań niepożądanych leki z tej grupy stosowane są krótkotrwale (kilka tygodni). Zalecanymi lekami z tej grupy są: prednizon, deksametazon oraz metyloprednizolon. Ten ostatni stosowany jest głównie u chorych nieodpowiadających na prednizon oraz w przypadkach wymagających doraźnego zwiększenia liczby płytek (ze względu na szybki, ale krótkotrwały efekt działania) [19, 53, 58].

Drugą grupą leków stosowanych w terapii pierwszej linii są immunoglobuliny dożylnie. Ich działaniem jest odczulanie układu odpornościowego, w celu zwiększenia liczby płytek krwi. Dostępne są dwa typy immunoglobulin: immunoglobulina dożylna (IgIV) oraz immunoglobulina dożylna anty-D. Immunoglobuliny anty-D nie są dostępne w Polsce, zostały wycofane z rynku europejskiego z powodu wątpliwości dotyczących ich bezpieczeństwa. Immunoglobuliny IgIV stosuje się u chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, skierowanych do zabiegu chirurgicznego, niereagujących na kortykosteroidy lub niemogących ich stosować. Odpowiedź na IgIV utrzymuje się zazwyczaj 2-4 tygodnie, dlatego należy stosować je wielokrotnie, w regularnych odstępach czasu. Stosowanie immunoglobulin wiąże się z rzadko występującymi, ale ciężkimi działaniami niepożądanymi takimi jak niewydolność nerek i zakrzepica. Ponieważ są one wytwarzane poprzez pobieranie przeciwciał z osocza ludzkiego istnieje również obawa przed przeniesieniem patogenów [19, 53, 58].

Około 80-90% chorych reaguje na standardowe leczenie pierwszej linii, jednak u większości dochodzi do nawrotu choroby i konieczności dodatkowego leczenia. Jednocześnie prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej remisji zmniejsza się wraz z czasem trwania choroby [31].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podsumowanie opcji leczenia pierwszej linii wraz z uwzględnieniem informacji dotyczącej odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 4.**  
**Opcje terapeutyczne leczenia pierwszej linii u osób dorosłych chorych na ITP**

Strategia postępowania terapeutycznego w pierwszej linii		Częstość występowania odpowiedzi początkowej	Czas trwania i/lub częstość występowania odpowiedzi trwałej
Kortykosteroidy	Prednizon (0,5–2 mg/kg/dobę przez 2–4 tygodnie)	70–80%	Niepewny – szacunkowy 10-letni wskaźnik przeżycia bez choroby może się utrzymywać miesiącami (13–15%)
	Deksametazon (40 mg/dobę przez 4 dni, co 2–4 tygodnie przez 1–4 cykle)	Do 90%	Nawet u 50–80% osób, zgłoszona w okresie kontrolnym trwającym 2–5 lat
	Metylprednizolon (30 mg/kg/dobę przez 7 dni)	Do 95%	23% w ciągu 39 miesięcy
Immunoglobuliny dożyłne	IgIV (0,4 g/kg/dobę przez 5 dni lub wlewy 1 g/kg/dobę przez 1–2 dni)	Do 80%	Zazwyczaj odpowiedź przemijająca z powrotem do poziomów sprzed terapii 2–4 tygodnie po zakończeniu leczenia; sporadycznie może utrzymywać się miesiącami
	Dożylna immunoglobulina anty-D	Wycofana z użytku	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [53]

Chorych, u których leczenie pierwszego wyboru nie przyczyniło się do trwałego zwiększenia liczby płytek krwi kwalifikuje się **do terapii drugiej linii** [53, 58].

U chorych na ciężką, objawową małopłytkowość oraz w przypadku braku skuteczności innych sposobów leczenia można zastosować leki immunosupresyjne. Do leków tej grupy zalicza się przede wszystkim: azatioprynę, cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu oraz cyklofosfamid. Ich działanie opiera się na hamowaniu wytwarzania przeciwciał przeciw płytkowych w organizmie chorego. Stosowanie leków z tej grupy wiąże się wysoką toksycznością oraz opóźnionym efektem działania (odpowiedź na leczenie pojawia się po kilku tygodniach lub nawet kilku miesiącach) [19, 53, 58].

Do innych opcji terapii drugiej linii zalicza się leki zmniejszające dawkę kortykosteroidów – danazol i dapson. W przypadku obu leków mechanizm ich działania w ITP nie jest dobrze poznany. Wskazania do zastosowania danazolu i dapsonu dotyczą przede wszystkim chorych w podeszłym wieku oraz z przeciwwskazaniem do splenektomii. Dapson nie jest dostępny w Polsce [53, 58].

Następnie wymienić należy przeciwciała monoklonalne – rytuksymab, stosowany w przypadku oporności na kortykoterapię i splenektomię. Łącząc się z antygenem obecnym na limfocytach B działa jako środek immunosupresyjny [19, 53].

Możliwą opcją są również alkaloidy barwinka zaliczane do grupy leków przeciwnowotworowych. Mechanizm ich działania w ITP wiąże się głównie z hamowaniem fagocytozy płytek krwi. Jednak ze względu na krótkotrwały efekt leki te są rzadko stosowane w leczeniu ITP [53, 58].

Jedynymi lekami nie działającymi hamująco na niszczenie płytek krwi, ale wpływającymi na ich produkcję są **agoniści receptora trombopoetyny**. Leki te działają na zasadzie imitowania działania endogennej trombopoetyny, w celu pobudzenia wytwarzania płytek krwi w szpiku kostnym chorego. Stosowanie ich wskazane jest u dorosłych chorych po splenektomii, u których utrzymuje się małopłytkowość, u chorych na ITP oporną na kortykosteroidy oraz u chorych, u których wykonanie splenektomii jest przeciwwskazane. Dostępnymi lekami z tej grupy są: **romiplostym** oraz eltrombopag [19, 53,58].

Poza leczeniem farmakologicznym dostępną i stosowaną opcją terapeutyczną jest splenektomia, czyli usunięcie śledziony – głównego narządu, w którym zachodzi proces niszczenia płytek krwi opłaszczonych przeciwciałami. Decyzję o splenektomii podejmuje się indywidualnie u każdego chorego, biorąc pod uwagę działania niepożądane przedłużającej się terapii, oporność na leczenie farmakologiczne lub jego nietolerancję oraz nieustępowanie objawów krwawienia. Usunięcie śledziony wiąże się z obniżeniem odporności i zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji do końca życia [13, 19, 58].

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia podsumowanie opcji leczenia drugiej linii wraz z uwzględnieniem informacji dotyczącej odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 5.**  
**Opcje terapeutyczne leczenia drugiej linii u osób dorosłych chorych na ITP**

Strategia postępowania terapeutycznego drugiego wyboru		Przybliżona częstość występowania odpowiedzi	Czas trwania i/lub częstość występowania odpowiedzi trwalej
<b>Interwencja farmakologiczna</b>			
Leki immunosupresyjne	Azatiopryna (1–2 mg/kg)	Do 65%; 40% w zgłoszeniach kazuistycznych	Do 25%

Strategia postępowania terapeutycznego drugiego wyboru		Przybliżona częstość występowania odpowiedzi	Czas trwania i/lub częstość występowania odpowiedzi trwałej
	Cyklosporyna A (5 mg/kg/dobę przez 6 dni następnie 2,5–3 mg/kg/dobę)	Ok. 50–80% w małych seriach – zależnie od dawki	> 50% osób reagujących na terapię, otrzymujących niewielkie dawki (co najmniej 2 lata)
	Mykofenolan mofetylu (1000 mg 2 razy na dobę przez co najmniej 3–4 tygodnie)	Do 75% – odpowiedź pełna u maksymalnie 45%	Odpowiedź utrzymująca się przez krótki czas
	Cyklofosfamid 1–2 mg/kg/dobę doustnie, przez co najmniej 16 tygodni lub 0,3–1 g/m <sup>2</sup> dożylnie przez 1–3 dni, co 2–4 tygodnie	24–85%	Do 50%
Leki zmniejszające dawkę kortykosteroidów	Danazol (200 mg 2–4 razy/dobę)	67% odpowiedzi pełnych lub częściowych; 40% zgłoszeń kazuistycznych	46% pozostaje w stanie remisji (wartość mediany) 119 ± 45 miesięcy (średni czas trwania terapii: 37 miesięcy)
	Dapson - lek niedostępny w Polsce	Do 50%	Odpowiedź trwała nawet u 2/3 osób reagujących na terapię
Przeciwciała monoklonalne	Rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> raz/tydzień przez 4 tygodnie	60% – odpowiedź pełna u 40%	Odpowiedź trwała > 3–5 lat u 15–20% osób reagujących na terapię; Osoby reagujące na terapię mogą wymagać ponownego leczenia po upływie kilku miesięcy do kilku lat
Leki przeciwnowotworowe	Schematy z alkaloidami barwinka	Wysoce zmienna odpowiedź przemijająca u 10–75%	Średnio 10 miesięcy
Agoniści receptora trombopoetyny	<b>Romiplostym</b> 1–10 µg/kg raz na tydzień, podskórnie	Chorzy, u których nie wykonano splenektomii: 88% Chorzy po splenektomii: 79%	Do 4 lat*
	Eltrombopag 25–75 mg na dobę, doustnie	W 43. dniu 70% osób przyjmujących dawkę 50 mg i 81% osób przyjmujących dawkę 75 mg miało liczbę płytek krwi > 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Do 1,5 roku*
<b>Interwencja nefarmakologiczna</b>			
Splenektomia		80%	Odpowiedź trwała bez dodatkowej terapii u ok. 65% przez 5–10 lat

\*Przy ciągłym podawaniu leku;

Źródło: opracowanie własne na podstawie [53]

Wśród chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną szacunkowo 20% jest opornych na splenektomię i/lub leki pierwszego oraz drugiego rzutu, a dodatkowo 10-20%

chorych poddanych splenektomii ma nawrót małopłytkowości. Ta grupa chorych uznawana jest za najtrudniejszą do wyleczenia. Możliwych **terapii po niepowodzeniu terapii pierwszej i drugiej linii** jest niewiele. Za najskuteczniejszą opcję uznaje się **agonistów receptora trombopoetyny** (Tabela 5). Wśród innych terapii wymienia się: Campath-1H®, różne schematy chemioterapii skojarzonej oraz autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, niemniej jednak jednocześnie wskazuje się na ich wysoką toksyczność oraz ograniczone dowody skuteczności [53, 58].

Należy również zauważyć, że ze względu na nieprzewidywalny przebieg choroby leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opiera się nie tylko na leczeniu zachowawczym, ale również na leczeniu w stanach nagłych, zwanym niekiedy leczeniem „ratunkowym”, tj. w przypadku konieczności szybkiego zwiększenia liczby płytek, np. przy niebezpiecznym krwawieniu lub pilnym zabiegu chirurgicznym. W takich sytuacjach potrzebna jest znacznie większa liczba płytek krwi. Stosuje się wtedy leki pierwszej linii w terapii skojarzonej: wysokie dawki kortykosteroidów oraz preparaty dożylnych immunoglobulin. Dodatkowo można zastosować alkaloidy barwinka i leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z lekami pierwszej linii lub wykonać splenektomię w nagłych przypadkach. Leczenie ratunkowe może być stosowane na każdym etapie leczenia ITP [13, 53, 58].

### **3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia małopłytkowości immunologicznej**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych na małopłytkowość immunologiczną (IT, ang. *immune thrombocytopenia*):

- ⊗ Wytyczne *American Society of Hematology* (ASH - Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne) z roku 2011 dotyczące terapii IT [36];
- ⊗ Wytyczne międzynarodowej grupy roboczej z roku 2010 dotyczące rozpoznawania i leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) [47, 46];
- ⊗ Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* (oddział specjalny hematologii ogólnej Brytyjskiego Komitetu ds. Standardów w Hematologii) z roku 2003 dotyczące terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [10].



Według zagranicznych organizacji, nie ma wskazań, by leczyć dorosłych chorych na ITP, u których nie występują objawy lub u których liczba płytek krwi jest wyższa niż  $30 \times 10^9/l$ , chyba, że są poddawani procedurze, która może spowodować utratę krwi (np. operacja lub ekstrakcja stomatologiczna). Większość klinicystów leczy osoby z liczbą płytek poniżej tej wartości.

#### Zalecenia, dotyczące pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na ITP

*American Society of Hematology* zaleca rozpoczęcie leczenia (pierwsza linia) chorych na ITP od dłuższych cykli kortykosteroidów. Gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane, ASH sugeruje dożylnie podawanie immunoglobuliny (IgIV) lub, odpowiednim chorym, immunoglobuliny anty-D (Ig anty-D). Międzynarodowa grupa robocza także podkreśla, że kortykosteroidy są stosowane jako standardowa pierwsza linia leczenia, a u osób, które nie odpowiadają na leczenie nimi, u których występują krwawienia lub u których stosowanie kortykosteroidów jest przeciwwskazane, wydaje się być odpowiednie stosowanie IgIV lub Ig anty-D. Z kolei *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* uważa, że w ramach pierwszej linii leczenia przydatne są IgIV<sup>8</sup>. Ze względu na fakt, że tylko pierwsza organizacja podała poziomy rekomendacji, potwierdzające wiarygodność swoich zaleceń dotyczących pierwszej linii leczenia, wytyczne przez nią zaproponowane wydają się być najbardziej wiarygodne.

#### Zalecenia dotyczące postępowania w nagłych przypadkach

Wszystkie trzy zagraniczne organizacje sugerują podawanie w nagłych przypadkach, kiedy konieczny jest gwałtowny wzrost liczby płytek krwi, wysokich dawek kortykosteroidów. *American Society of Hematology* oraz międzynarodowa grupa robocza zalecają dodanie do nich IgIV, natomiast *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* wskazuje, że przydatne mogą się okazać IgIV i/lub metyloprednizolon dożylnie (kortykosteroid) i/lub cyklofosfamid dożylnie. Najwyższą wiarygodność posiadają zalecenia *American Society of Hematology*. Dodatkowo międzynarodowa grupa robocza i *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* wskazują na możliwość przetoczenia płytek krwi.

---

<sup>8</sup> W ramach szczegółowego opisu w dokumencie wskazywane jest, że w ramach pierwszej linii leczenia stosuje się doustne kortykosteroidy i dożylnie immunoglobuliny, jednak w części stanowiącej rekomendację pominięto kwestię stosowania kortykosteroidów

---

### Zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia dorosłych chorych na ITP

*American Society of Hematology* zaleca wykonanie splenektomii u osób, które nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami, natomiast osobom z ryzykiem wystąpienia krwawień, którzy mają nawrót choroby po wykonaniu splenektomii lub u których ten zabieg jest przeciwwskazany i nie odpowiadają na leczenie przynajmniej jedną inną formą terapii, sugeruje się włączenie leczenia agonistami receptora trombopoetyny (TPO). Jednocześnie ASH dodaje, że sugeruje się rozważenie agonistów receptora TPO także u osób bez wykonanej splenektomii, którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami lub IgIV oraz są w grupie ryzyka wystąpienia krwawień

Międzynarodowa grupa robocza także wskazuje na dwa rodzaje leczenia: farmakologiczne i chirurgiczne. Wśród skutecznych leków wymienia: agonistów TPO (zarówno u osób po i bez splenektomii), rytuksymab, leki immunosupresyjne (np. antyproliferacyjny immunosupresant mykofenolan mofetylu, cyklofosamid, azatiopryna), danazol i dapson (szczególnie przydatne u osób starszych i tych, u których splenektomia jest przeciwwskazana) oraz cyklosporynę A (w monoterapii lub w połączeniu z prednizolonem). Natomiast w przypadku splenektomii, zaleca wykonanie jej nie wcześniej, niż 6 miesięcy od diagnozy. U osób po wykonanej splenektomii, u których nastąpił nawrót choroby po początkowej długotrwałej odpowiedzi płytkowej na wykonany zabieg, wskazuje, że powinno się podejrzewać występowanie dodatkowej tkanki śledziony.

Natomiast *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* w ramach zalecanej drugiej linii leczenia wymienia: splenektomię, metyloprednizolon w połączeniu z cyklofosfamidem i.v. (ang. *intravenous* – infuzja dożylna) i/lub IgIV (pilne przypadki), wysokie dawki IgIV, alkaloidów barwinka, Ig anty-D, danazolu, azatiopryny i cyklosporyny (niezbyt pilne i średnio pilne przypadki). Komitet wskazuje, podobnie jak międzynarodowa grupa robocza, że u osób nieodpowiadających na splenektomię, powinno się podejrzewać występowanie dodatkowej tkanki śledziony.

### Zalecenia, dotyczące leczenia dorosłych chorych na ITP, którzy nie odpowiadają na pierwszą i drugą linię leczenia

Tylko międzynarodowa grupa robocza i *British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force* opisują sposób postępowania u osób, które nie odpowiadają na pierwszą i drugą linię leczenia. Grupa robocza wymienia wśród stosowanych terapii agonistów receptora TPO (możliwości leczenia, poparte wystarczającymi danymi)

---

oraz chemioterapię, Campath-1H® i transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych (możliwości, poparte minimalną ilością danych i mogące wykazywać znaczną toksyczność). Natomiast brytyjski komitet zaleca stosowanie mykofenolanu mofetylu jako skutecznego u niektórych chorych i wskazuje na możliwość użycia Campath-1H® i rytuksymabu u osób, nieodpowiadających na inne formy leczenia i u których istnieje zdecydowana potrzeba wzrostu liczby płytek krwi (np. aktywne krwawienia).

Posumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na małopłytkowość immunologiczną (IT)**

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
<b>Leczenie nowozdiagnozowanych dorosłych chorych na IT</b>		
ASH 2011 [36]	Nie znaleziono dowodów, umożliwiających określenie progu minimalnej liczby płytek krwi lub wieku, od którego dorośli chorzy na IT powinni być leczeni. Większość lekarzy za punkt odcięcia do leczenia przyjęło mniej niż $30 \times 10^9/l$ . Nie znaleziono dowodów, podważających tę praktykę. W związku z tym sugeruje się, żeby leczyć nowozdiagnozowanych dorosłych chorych na IT, u których liczba płytek krwi jest mniejsza od $30 \times 10^9/l$ .	2C*
<b>Pierwsza linia leczenia dorosłych chorych na IT</b>		
ASH 2011 [36]	Dłuższe cykle kortykosteroidów, zamiast ich krótszych cykli lub immunoglobuliny podawanej dożylnie (IgIV) preferowane są w ramach pierwszej linii leczenia.	2B*
	Sugeruje się podawanie IgIV w połączeniu z kortykosteroidami, gdy konieczny jest gwałtowniejszy wzrost liczby płytek krwi.	2B*
	Gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane, sugeruje się podawanie IgIV lub immunoglobuliny anty-D (Ig anty-D) odpowiednim chorym <sup>#</sup> . W przypadku wybrania Ig anty-D należy mieć na uwadze ryzyko wystąpienia ciężkiej hemolizy, którą zaobserwowano w przypadku niektórych produktów.	2C*
	W przypadku podawania IgIV, sugeruje się rozpoczęcie od jednorazowych dawek (1 g/kg). W razie potrzeby możliwe jest powtórzenie dawki.	2B*
<b>Leczenie dorosłych chorych na IT, którzy nie odpowiadają na leczenie lub mają nawrót choroby po początkowej terapii kortykosteroidami</b>		
ASH 2011 [36]	Zaleca się wykonanie splenektomii u osób, które nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami. Natomiast osobom z ryzykiem wystąpienia krwawień, którzy mają nawrót choroby po wykonaniu splenektomii lub u których zabieg ten jest przeciwwskazany i nie odpowiadają na leczenie przynajmniej jedną inną formą terapii, sugeruje się włączenie leczenia agonistami receptora trombopoetyny (TPO).	1B*

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Sugeruje się rozważenie agonistów receptora TPO u osób z ryzykiem wystąpienia krwawień, którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami lub IgIV oraz u osób bez wykonanej splenektomii.</p> <p>Można rozważyć stosowanie rytuksymabu u osób z ryzykiem wystąpienia krwawień, którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami, IgIV lub splenektomią.</p>	2C*
ASH 2011 [36]	<p style="text-align: center;"><b>Laparoskopowa vs otwarta splenektomia</b></p> <p>Zarówno laparoskopowa, jak i otwarta splenektomia, wykazują podobną skuteczność u chorych spełniających medyczne kryteria do wykonania splenektomii.</p> <p>Znaleziono tylko jeden przegląd systematyczny i jedną dodatkową serię przypadków, porównujących te dwa rodzaje splenektomii. Przegląd sugeruje, że laparoskopowa splenektomia ma mniej powikłań od otwartej. Jednakże wniosek ten ma swoje ograniczenia ze względu na brak randomizowanych badań. Nie znaleziono żadnych nowych dowodów, by stworzyć nowe rekomendacje odnoszące się do wskazań lub momentu wykonania splenektomii u dorosłych chorych na IT.</p>	1C*
ASH 2011 [36]	<p style="text-align: center;"><b>Szczepienie przed splenektomią</b></p> <p>ASH radzi, by w sprawie przedoperacyjnych szczepień lekarze konsultowali swoje rady z wiarygodnymi, regularnie aktualizowanymi, narodowymi jednostkami związanymi ze zdrowiem, np. Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorób (ang. CDC - <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) w Stanach Zjednoczonych (<a href="http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm">http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm</a>). Wytyczne CDC z roku 2010 zalecają szczepienie przeciwko pneumokokom i meningokokom przed planowaną splenektomią i wskazują, że jedna dawka szczepionki <i>H. influenzae</i> typu b nie jest przeciwwskazana u dorosłych przed splenektomią.</p>	b/d
ASH 2011 [36]	<p style="text-align: center;"><b>Leczenie dorosłych chorych na IT, po splenektomii</b></p> <p>Nie zaleca się leczenia dorosłych chorych na IT, po splenektomii, u których nie występują objawy a liczba płytek krwi jest wyższa niż <math>30 \times 10^9/l</math>.</p>	1C*
Międzynarodowa grupa robocza 2010 [46, 47]	<p style="text-align: center;"><b>Docelowe wartości dla liczby płytek krwi podczas operacji u dorosłych z „typowym” ryzykiem wystąpienia krwawień z powodu operacji (docelowe wartości dla liczby płytek krwi zależą od sytuacji klinicznej i konieczności wykonania zabiegu)</b></p> <p>Profilaktyka stomatologiczna (usuwanie kamienia, dogłębne czyszczenie): co najmniej <math>20-30 \times 10^9/l</math></p> <p>Proste ekstrakcje: co najmniej <math>30 \times 10^9/l</math></p> <p>Skomplikowane ekstrakcje: co najmniej <math>50 \times 10^9/l</math></p> <p>Miejscowa blokada stomatologiczna: co najmniej <math>30 \times 10^9/l</math></p> <p>Drobne operacje: co najmniej <math>50 \times 10^9/l</math></p> <p>Poważne operacje: co najmniej <math>80 \times 10^9/l</math></p> <p>Poważne operacje neurochirurgiczne: co najmniej <math>100 \times 10^9/l</math></p> <p>Może być pomocne jednoczesne stosowanie antyfibrynolityków przed procedurą.</p>	Poziom IV**

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Międzynarodowa grupa robocza 2010 [46, 47]	<b>Zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia (leczenia początkowego nowozdiagnozowanych dorosłych chorych na ITP)</b>	b/d
	<p>Kortykosteroidy (prednizon 0,5-2 mg/kg/dzień) są stosowane jako standardowa pierwsza linia leczenia u dorosłych chorych na ITP, którzy wymagają leczenia i nie mają poważnych przeciwwskazań do ich stosowania (np. cukrzyca, choroba psychiczna). Prednizon stosuje się w pełnej dawce przez 10-28 dni, a następnie dawka jest zmniejszana.</p> <p>Stosowanie IgIV lub Ig anty-D może być odpowiednie u chorych, u których występują krwawienia lub którzy nie odpowiadają na leczenie prednizonem.</p> <p>Niektórzy chorzy mogą mieć przeciwwskazania do stosowania wysokich dawek sterydów (np. cukrzyca insulinooporna) i mogą być leczeni w ramach pierwszej linii tylko IgIV lub Ig anty-D.</p>	
Międzynarodowa grupa robocza 2010 [46, 47]	<b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadkach nagłych (leczenie na żądanie)</b>	Ocena C*** lub b/d
	<p>Połączenie terapii, stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia, tj. wysokich dawek kortykosteroidów (dożylnych) i zwykle IgIV, powinno być stosowane w nagłych przypadkach, kiedy istnieje nagła potrzeba podwyższenia liczby płytek krwi w ciągu 24 godzin (ocena C). Może się okazać niezbędne przetoczenie płytek krwi (b/d). Opcje dodatkowe: Ig anty-D (dożylnie), winkrystyna, antyfibrynolityki w połączeniu z pierwszą linią leczenia (ocena C) i splenektomia ze wskazań nagłych.</p>	
Międzynarodowa grupa robocza 2010 [46, 47]	<b>Medyczne zalecenia dotyczące postępowania w ramach drugiej linii leczenia</b>	Ocena A***/ Poziom Ib**  Ocena B***/ Poziom IIa**  Ocena C***/ Poziom IV**  Ocena B***/ Poziom IIa/IIb**  Ocena B***
	<p>Agoniści receptora TPO (romiplostym i eltrombopag) zapewniają doskonałą odpowiedź zarówno u osób po i bez splenektomii. Odpowiedź na agonistów receptora TPO utrzymuje się do 4 lat i często pozwala zredukować lub odstawić inną formę terapii ITP. Zaprzerwanie leczenia doprowadzi do nawrotu trombocytopenii u większości chorych.</p>	
	<p>Dowody z przeglądu systematycznego, podsumowującego wiele badań bez grupy kontrolnej, wykazały, że ponad połowa osób opornych na leczenie/z nawrotami odpowiada na leczenie rytuksymabem. Długotrwała odpowiedź płytkowa występuje u 15-20% chorych.</p>	
	<p>Przed rozpoczęciem leczenia powinno się zbadać, czy osoba nie choruje na wirusowe zapalenie wątroby typu B.</p>	
	<p>Leki immunosupresyjne (np. antyproliferacyjny immunosupresant mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna) mogą być stosowane u osób, u których nie powiodło się leczenie innymi preparatami. Danazol i dapson są „środkami oszczędzającymi kortykosteroidy”, które mogą być szczególnie przydatne u starszych osób i u tych, u których przeciwwskazana jest splenektomia.</p>	
<p>Cyklosporyna A (2,5-3 mg/kg/dobę), podawana w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem, zwiększa liczbę płytek krwi. U niektórych chorych jej zastosowanie jest ograniczone, ze względu na profil bezpieczeństwa.</p>		
Międzynarodowa grupa robocza 2010 [46, 47]	<b>Chirurgiczne zalecenia dotyczące postępowania w ramach drugiej linii leczenia</b>	Ocena C***/ Poziom IV**
	<p>Zgodnie z obecnym stanem wiedzy splenektomia pozostaje opcją terapeutyczną o najwyższym prawdopodobieństwie wyleczenia. Generalnie zaleca się odczekać z wykonaniem splenektomii co najmniej 6 miesięcy od diagnozy z powodu szansy wystąpienia spontanicznej remisji.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Gdy jest to możliwe, może być przydatne wykonanie skanowania autologicznych płytek krwi, znakowanych indem, aby potwierdzić, że śledziona jest głównym ośrodkiem sekwestracji płytek.	Ocena B***/ Poziom III**
	Dodatkowa tkanka śledziona występuje powszechnie i powinna być podejrzewana u osób, u których nastąpił nawrót choroby po początkowej długotrwałej odpowiedzi płytkowej na splenektomię.	Ocena C***
	Dorosłym, chorym na ITP, powinno się zapewnić odpowiednie szczepienie przeciwko <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> i <i>H. influenzae</i> . Obecne leczenie rytuksymabem może upośledzać skuteczność szczepionki.	b/d
Międzynarodowa grupa robocza 2010 [46, 47]	<b>Zalecenia dla osób nieodpowiadających na pierwszą i drugą linię terapii</b>	
	<b>Możliwości leczenia poparte wystarczającymi danymi</b>	
	W porównaniu do innych licznych podejść terapeutycznych, agoniści receptora TPO (romiplostym i eltrombopag) zapewniają doskonałą odpowiedź zarówno u osób po i jak i bez splenektomii, włączając oporne i nawracające przypadki.	Ocena A***/ Poziom Ib**
	<b>Możliwości leczenia, poparte minimalną ilością danych, mogące wykazywać znaczną toksyczność</b>	
	Inne stosowane terapie to chemioterapia, Campath-1H® (alemtuzumab) i transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT – <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> ).	Ocena B***/ Poziom IIb**
Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii 2003 [10]	<b>Zalecane bezpieczne wartości liczby płytek krwi u dorosłych</b>	
	Stomatologia: co najmniej $10 \times 10^9/l$ Ekstrakcje: co najmniej $30 \times 10^9/l$ Miejscowa blokada stomatologiczna: co najmniej $30 \times 10^9/l$ Drobne operacje: co najmniej $50 \times 10^9/l$ Poważne operacje: co najmniej $80 \times 10^9/l$ .	Poziom IV**
Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii 2003 [10]	<b>Pierwsza linia leczenia dorosłych chorych na ITP</b>	
	Brakuje randomizowanych badań, porównujących brak leczenia i terapię kortykosteroidami lub IgIV. Nie ma wskazań, by leczyć dorosłych u których nie występują objawy lub u których liczba płytek krwi jest wyższa niż $30 \times 10^9/l$ , chyba, że są poddawani procedurze, która może spowodować utratę krwi (np. operacja lub ekstrakcja stomatologiczna).	Ocena C***
	IgIV są przydatne u 75% chorych, u których należy zwiększyć liczbę płytek krwi z powodu objawów lub prawdopodobnego krwawienia (np. operacja, operacja stomatologiczna).	b/d
Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii 2003 [10]	<b>Druga linia leczenia dorosłych chorych na ITP - splenektomia</b>	
	Sugeruje się, mimo małej ilości dowodów, że płytki krwi od losowego dawcy (podawane jednorazowo przy zaciśniętej tętnicy śledzionowej) wydają się być konieczne, by pokryć straty płytek krwi, związane z operacją. Fizjologicznie wydaje się to logiczne, jednak nigdy nie zostało to poddane rygorystycznemu badaniu.	Poziom IV**
	Skanowanie autologicznych płytek krwi, znakowanych indem, wydaje się dostarczać obiektywnych dowodów dotyczących prawdopodobieństwa odpowiedzi na splenektomię. Dlatego też, gdy jest to możliwe, skanowanie to jest zalecane przed wykonaniem splenektomii.	Poziom III**

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Chorym po splenektomii powinno się sugerować podać fenoksymetylopenicylinę (lub jej odpowiednik) w dawce 250-500 mg dwa razy dziennie (prawdopodobnie do końca życia), aby zmniejszyć ryzyko posplenektomicznego zakażenia pneumokokami. Skuteczność takiego leczenia pozostaje jednak niesprawdzona.	Ocena C***
	Metyloprednizolon w połączeniu z cyklofosfamidem i.v. i/lub IgIV jest skuteczną drugą linią leczenia, zwłaszcza tam, gdzie istnieje potrzeba szybkiego podwyższenia liczby płytek krwi.	Poziom IIa**
	U osób nieodpowiadających na leczenie splenektomią należy szukać dodatkowej tkanki śledziony ze względu na jej relatywnie częste występowanie.	b/d
	W niezbyt pilnych i średnio pilnych przypadkach, w których istnieje potrzeba wzrostu liczby płytek krwi, warto rozważyć stosowanie wysokich dawek IgIV, alkaloidów barwinka, Ig anty-D, danazolu, azatiopryny i cyklosporyny.	b/d
Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii 2003 [10]	<b>Leczenie dorosłych chorych na ITP nieodpowiadających na pierwszą i drugą linię leczenia – przewlekła oporna ITP</b>	
	Antyproliferacyjny immunosupresant mykofenolan mofetylu zarejestrowany w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu nerki, serca lub wątroby okazuje się być skuteczny u niektórych osób z immunologicznymi cytopeniami (w tym z oporną ITP). Jednakże liczba w ten sposób leczonych osób jest mała i istnieje potrzeba wykonania większych badań, aby potwierdzić jego skuteczność i bezpieczeństwo.	Poziom IV**
	Alemtuzumab (Campath-1H®) i rytuksymab są środkami, które mogą być wartościowe u osób nieodpowiadających na leczenie innymi formami terapii u których istnieje zdecydowana potrzeba wzrostu liczby płytek krwi (np. aktualne krwawienia).	b/d
Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii 2003 [10]	<b>Leczenie nagłych przypadków dorosłych chorych na ITP</b>	
	W razie nagłej potrzeby gwałtownego zwiększenia liczby płytek krwi odpowiednie jest przetoczenie płytek krwi od losowego dawcy. Gdy wymagana jest wyższa liczba płytek krwi, ale sytuacja jest mniej pilna, użyteczne mogą się okazać IgIV i/lub metyloprednizolon i.v. i/lub cyklofosfamid i.v.	Poziom IV**

\*1 (rekomendacja silna, „zaleca się”): wysoki stopień pewności, że pożądane rezultaty interwencji przekraczają efekty niepożądane (lub odwrotnie) u większości chorych. Rekomendacje te wymagają doskonałej jakości danych z różnych sytuacji klinicznych. Jednakże w niektórych warunkach rekomendacje te mogą pochodzić z dowodów niższej jakości, jeżeli interwencja ma ważne korzyści kliniczne i albo toksyczność występuje rzadko, albo pożądane efekty ją zdecydowanie przewyższają (lub odwrotnie); 2 (rekomendacja słaba, „sugeruje się”): niższy stopień pewności, że pożądane rezultaty przewyższają niepożądane (lub odwrotnie); litery wskazują na jakość dowodów: litera „A” sugeruje, że rekomendacja jest oparta na spójnych dowodach z randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) lub ewentualnie silnych badaniach obserwacyjnych; litera „B” sugeruje, że rekomendacja jest poparta badaniami RCT z ważnymi ograniczeniami lub silnymi dowodami z badań obserwacyjnych; litera „C” wskazuje na dowody, pochodzące z badań RCT z poważnymi wadami, słabszych badań obserwacyjnych lub dowodów pośrednich; we wszystkich przypadkach rekomendacja nie powinna zastępować zdania najlepszego lekarza i preferencji chorego – rekomendacje są wskazówkami, które nie mogą być jednakowo stosowane u wszystkich chorych; \*\*Poziom Ia – dowody otrzymano z metaanaliz badań RCT; poziom Ib – dowody otrzymano z co najmniej jednego badania RCT; poziom IIa – dowody otrzymano z co najmniej jednego dobrze zaplanowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji; poziom IIb – dowody otrzymano z co najmniej jednego dobrze zaplanowanego innego typu quasi-eksperymentalnego badania (odnosi się

to do sytuacji, w której wdrożenie interwencji następuje bez kontroli ze strony badaczy, ale istnieje możliwość, by ocenić jej wpływ); poziom III – dowody otrzymano z dobrze zaplanowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak: badania porównawcze, badania korelacji, studia przypadków; poziom IV – dowody otrzymano z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów;

\*\*\* Ocena A – wymaga co najmniej jednego badania RCT, jako elementu dobrej jakości i spójności literatury dot. rekomendacji; ocena B – wymaga dostępności dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, ale nie randomizowanych, dot. rekomendacji; ocena C – wymaga dowodów, otrzymanych z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów. Wskazuje na brak bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości;

#w rekomendacji nie zdefiniowano dokładnie tej grupy chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [10, 36, 46, 47]

### **3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 13 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania romiplostymu (ROM) lub eltrombopagu (ELT) w terapii chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP).

#### Rekomendacje dla ROM:

- ⊕ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej) z roku 2011 dotycząca finansowania ROM w leczeniu dorosłych chorych na ITP [35];
- ⊕ Rekomendacja *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC - kanadyjski komitet doradczy ds. leków) z roku 2010 dotycząca finansowania ROM w leczeniu ITP [12];
- ⊕ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z roku 2010 dotycząca finansowania ROM w leczeniu dorosłych chorych na ITP, spełniających określone kryteria [39];
- ⊕ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z roku 2010 dotycząca finansowania ROM w leczeniu dorosłych chorych na ITP, spełniających określone kryteria [40];



- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z roku 2009 dotycząca finansowania ROM w leczeniu dorosłych chorych na ITP, spełniających określone kryteria [41];
- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2009 dotycząca finansowania ROM w leczeniu dorosłych chorych na ITP [22];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2009 dotycząca finansowania ROM u dorosłych chorych na ITP [52].

#### Rekomendacje dla ELT:

- ⊗ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* z roku 2013 dotycząca finansowania ELT w leczeniu dorosłych chorych na ITP [34];
- ⊗ Rekomendacja *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC – kanadyjski komitet ekspercki ds. leków) z roku 2011 dotycząca finansowania eltrombopagu (ELT) w leczeniu chorych na ITP [11];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z roku 2011 dotycząca finansowania ELT w leczeniu dorosłych chorych na ITP [42];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z roku 2010 dotycząca finansowania ELT w leczeniu dorosłych chorych na ITP [43];
- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2010 dotycząca finansowania ELT w leczeniu chorych na ITP [23];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z roku 2010 dotycząca finansowania ELT u dorosłych chorych na ITP [51].

Zagraniczne organizacje wydały 7 dokumentów, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ROM w leczeniu chorych na ITP. Większość z nich była pozytywna (4 rekomendacje: PBAC 2010a, PBAC 2010b, HAS 2009, SMC 2009), jedna pozytywna warunkowa (NICE 2011) i 2 negatywne (CEDAC 2010, PBAC 2009).

Przyczynami odrzucenia wniosku o finansowanie ROM w leczeniu chorych na ITP była nieopłacalność ROM, jego niepewna szkodliwość (ograniczone dane o bezpieczeństwie), niepewne miejsce w leczeniu i niepewne korzyści kliniczne.

---

W 2010 roku PBAC, który rok wcześniej wydał negatywną rekomendację, zalecił włączenie leczenia ROM w grupie dorosłych spełniających określone kryteria (opisane szczegółowo w poniższej tabeli) z powodu wysokich, lecz akceptowalnych wskaźników opłacalności ze względu na występowanie dużych potrzeb klinicznych subpopulacji, jaką tworzą dorośli, chorzy na ITP. Innym powodem wydania pozytywnej rekomendacji było wykazanie, że ROM jest znacząco skuteczniejszy w porównaniu do PLC w utrzymaniu liczby płytek krwi co najmniej na poziomie minimalnych, pożądanych wartości.

W 2011 roku NICE wydał rekomendację pozytywną warunkową. Rekomendowano stosowanie ROM w ściśle określonej grupie dorosłych chorych pod warunkiem, że producent umożliwi im korzystanie z ROM ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu. Jako powód NICE podał informację, że leczenie ROM wydaje się być opłacalne tylko wśród chorych na ciężką, oporną postać ITP.

Zagraniczne organizacje wydały 6 dokumentów, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ELT w leczeniu chorych na ITP: 2 pozytywne (PBAC 2011, HAS 2010), 2 pozytywne warunkowe (NICE 2013, SMC 2010) i 2 negatywne (CEDEC 2011, PBAC 2010).

Przyczynami odrzucenia finansowania ROM w leczeniu chorych na ITP był brak bezpośrednich badań RCT, porównujących ELT z komparatorami, stosowanymi w leczeniu ITP; przedstawienie przez producenta inkrementalnego kosztu dla QALY, który znacznie przekracza konwencjonalne standardy dla opłacalności; w przedstawionych przez wnioskodawcę badaniach głównym punktem końcowym była odpowiedź płytkowa, która została uznana za klinicznie mniej istotną od przypadków krwawienia; niepewna skuteczność kliniczna ELT w porównaniu do ROM.

W 2011 roku PBAC, który rok wcześniej wydał negatywną rekomendację, zalecił włączenie leczenia ELT w grupie dorosłych spełniających określone kryteria (opisane szczegółowo w poniższej tabeli) z powodu akceptowalnej opłacalności w skorygowanej cenie (mniejsza skuteczność i niższa cena w porównaniu do ROM).

W 2010 roku SMC a w 2013 roku NICE wydały rekomendacje pozytywne warunkowe. SMC rekomenduje stosowanie ELT u dorosłych chorych na ITP po splenektomii, którzy są oporni na inne formy terapii (np. kortykosteroidy czy immunoglobuliny) oraz rozważenie stosowania go jako drugiej linii terapii dla dorosłych bez wykonanej splenektomii, u których operacja ta

---

jest przeciwwskazana, pod warunkiem, że leczenie to będzie stosowane tylko u chorych na ciężką objawową postać ITP lub u osób z wysokim ryzykiem krwawienia. Natomiast NICE zaleca stosowanie ELT, jako jednej z opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych chorych na ITP, jeżeli producent umożliwi chorym korzystanie z ELT ze zniżką w ramach dostępnego programu.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania ROM lub ELT w leczeniu chorych na ITP przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania ROM lub ELT w leczeniu chorych na ITP**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2011 [35]	ROM	Pozytywna warunkowa	<p><b>Rekomendacja:</b> ROM jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na ITP, których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan jest oporny na standardowe aktywne leczenie i doraźne leczenie ratunkowe lub</li> <li>• stan jest ciężki i występuje u nich ryzyko krwawienia, które wymaga częstego stosowania doraźnego leczenia ratunkowego</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeżeli producent umożliwi chorym korzystanie z ROM ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu</li> </ul> <p><b>Powód:</b> leczenie ROM wydaje się być opłacalne tylko wśród chorych na ciężką, oporną postać ITP.</p>
CEDAC 2010 [12]	ROM	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> CEDAC nie rekomenduje włączenia ROM na listę leków, finansowanych ze środków publicznych.</p> <p><b>Powód:</b> CEDAC uznał, że ROM nie jest opłacalny i że szkody związane z jego stosowaniem są niepewne (ograniczone dane o bezpieczeństwie).</p>
PBAC 2010a [39]	ROM	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> PBAC potwierdził swoją wcześniejszą rekomendację, aby włączyć ROM na listę leków 100 leków wysokospecjalistycznych w ramach leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających określone kryteria, opisane szczegółowo poniżej w rekomendacji z marca 2010 roku.</p> <p><b>Powód:</b> wysokie, ale akceptowalne wskaźniki opłacalności kosztowej.</p> <p>PBAC nie zgodził się na zaproponowane przez wnioskodawcę ograniczenia w kryteriach (m.in. węższą populację osób po splenektomii, bardziej szczegółowe wymagania od osób bez splenektomii i uszczegółowienie definicji długotrwałej odpowiedzi płytkowej) i uznał, że kryteria, opracowane po poprzedniej rekomendacji, aby włączyć ROM na listę w marcu 2010, są odpowiednie.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2010b [40]	ROM	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> PBAC rekomenduje włączenie ROM na listę leków wysokospecjalistycznych w ramach początkowego i dalszego leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających następujące kryteria:</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> osoby, które spełniają jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osoby po splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu na splenektomię lub wymagają dodatkowej przewlekłej interwencji, aby utrzymać odpowiedź po splenektomii i interwencja ta wiąże się z nieakceptowalną toksycznością;</li> <li>⊗ osoby bez splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu lub nie tolerują zarówno terapii kortykosteroidami, jak i immunoglobulinami oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana z przyczyn medycznych.</li> </ul> <p>Niewystarczająca odpowiedź na splenektomię definiowana jest jako trwała liczba płytek krwi równa lub niższa niż <math>20 \times 10^9/l</math> lub znajduje się w przedziale <math>20-30 \times 10^9/l</math> i jednocześnie chory ma lub miał w przeszłości epizody krwawienia, gdy liczba płytek utrzymywała się w tym zakresie.</p> <p><b>Kontynuacja leczenia:</b> chorzy powinni kontynuować leczenie, jeżeli wykazują długotrwałą odpowiedź płytkową i nie wymagali więcej niż jednej dawki IgIV podczas pierwszego epizodu leczenia.</p> <p>Długotrwała odpowiedź płytkowa definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ tygodniowa odpowiedź płytkowa, która wystąpiła co najmniej 4 razy lub;</li> <li>⊗ liczba płytek krwi powyżej <math>30 \times 10^9/l</math> oraz 2 razy wyższa liczba płytek krwi, niż na początku leczenia, która wystąpiła co najmniej 4 razy.</li> </ul> <p>Ocena odpowiedzi po ukończeniu pierwszego epizodu leczenia następuje między 24. a 28. tygodniem od rozpoczęcia terapii.</p> <p><b>Powód:</b> wysokie, ale akceptowalne wskaźniki opłacalności w sytuacji jednocześnie dużych potrzeb klinicznych małej subpopulacji, jaką tworzą chorzy na ITP.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2009 [41]	ROM	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> PBAC nie rekomenduje włączenia ROM na listę leków wysokospecjalistycznych w ramach początkowego i dalszego leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających następujące kryteria:</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> osoby, które spełniają jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osoby po splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu na splenektomię;</li> <li>⊗ osoby bez splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu lub nie tolerują zarówno terapii korynkosteroidami, jak i immunoglobulinami.</li> </ul> <p>Niewystarczająca odpowiedź definiowana jest jako trwała liczba płytek krwi równa lub niższa niż <math>30 \times 10^9/l</math>.</p> <p><b>Kontynuacja leczenia:</b> chorzy powinni kontynuować leczenie, jeżeli wykazują długotrwałą odpowiedź płytkową i nie wymagali więcej niż jednej dawki IgIV podczas pierwszego epizodu leczenia.</p> <p>Długotrwała odpowiedź płytkowa definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ tygodniowa odpowiedź płytkowa, która wystąpiła co najmniej 4 razy lub;</li> <li>⊗ liczba płytek krwi powyżej <math>30 \times 10^9/l</math> oraz 2 razy wyższa liczba płytek krwi, niż na początku leczenia, która wystąpiła co najmniej 4 razy.</li> </ul> <p><b>Powód:</b> niepewne miejsce ROM w leczeniu, niepewne korzyści kliniczne i nieakceptowalna opłacalność.</p>
HAS 2009 [22]	ROM	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje włączenie ROM na listę leków refundowanych, stosowanych przez szpitale i różne organizacje publiczne, w zarejestrowanych wskazaniach i dopuszczalnych dawkach. HAS chciałby ocenić ponownie Nplate® w ciągu 18 miesięcy, by wziąć pod uwagę najnowsze dane kliniczne.</p>
SMC 2009 [52]	ROM	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> ROM został zaakceptowany do ograniczonego stosowania na terenie Szkocji przez dorosłych chorych na przewlekłą ITP po splenektomii, którzy są oporni na inne formy leczenia (np. korynkosteroidy, immunoglobuliny). ROM został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach drugiej linii leczenia u dorosłych u których nie wykonano splenektomii, u których operacja jest przeciwwskazana. ROM może być stosowany u chorych na ciężką, objawową postać ITP lub u chorych z wysokim ryzykiem krwawień.</p> <p><b>Powód:</b> ROM okazał się znacząco skuteczniejszy w porównaniu do placebo (PLC) w utrzymaniu liczby płytek krwi co najmniej na poziomie minimalnych pożądaných wartości.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2013 [34]	ELT	Pozytywna warunkowa	<p><b>Rekomendacja:</b> ELT jest zalecany, jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych chorych na ITP po splenektomii, których stan jest oporny na inne formy terapii lub jako druga linia terapii dorosłych bez wykonanej splenektomii, u których wykonanie tej operacji jest przeciwwskazane, tylko jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ich stan jest oporny na standardowe aktywne leczenie i doraźne leki ratunkowe lub</li> <li>⊗ ich stan chorobowy jest ciężki i występuje u nich duże ryzyko krwawienia, które wymaga częstego podawania doraźnych leków ratunkowych</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jeżeli producent umożliwi chorym korzystanie z ELT ze zniżką w ramach dostępnego dla nich programu</li> </ul> <p>Osoby, obecnie przyjmujące ELT, których choroba nie spełnia powyższych kryteriów, powinny mieć możliwość kontynuacji leczenia, aż do momentu, gdy ich lekarz uzna za stosowne zakończyć leczenie.</p>
CDEC 2011 [11]	ELT	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> CDEC nie rekomenduje finansowania eltrombopagu w leczeniu chorych na ITP.</p> <p><b>Powody:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach w grupie chorych na ITP, kontrolowanych PLC, głównym punktem końcowym była odpowiedź płytkowa, który CDEC uznał za klinicznie mniej istotny od przypadków krwawienia</li> <li>⊗ brakuje bezpośrednich badań RCT, porównujących ELT z komparatorami, stosowanymi w leczeniu ITP</li> <li>⊗ producent przedstawił inkrementalny koszt dla QALY, który znacznie przekracza konwencjonalne standardy dla opłacalności.</li> </ul>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2011 [42]	ELT	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> PBAC rekomenduje włączenie ELT na listę leków wysokospecjalistycznych w ramach leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających następujące kryteria:</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia:</u> osoby, które spełniają jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osoby po splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu lub nie tolerują terapii kortykosteroidami i immunoglobulinami</li> <li>⊗ osoby bez splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu lub nie tolerują zarówno terapii kortykosteroidami w dawce 0,5-2 mg/kg/dzień prednizolonu lub odpowiednika, jak i immunoglobulinami oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana z przyczyn medycznych.</li> </ul> <p>Niewystarczająca odpowiedź definiowana jest jako liczba płytek krwi podczas pierwszej aplikacji ELT, która jest równa lub niższa niż <math>20 \times 10^9/l</math> lub znajduje się w przedziale <math>20-30 \times 10^9/l</math> i jednocześnie chory ma epizody krwawienia, gdy liczba płytek utrzymuje się w tym zakresie.</p> <p><u>Kontynuacja leczenia:</u> chorzy powinni kontynuować leczenie, jeżeli wykazują długotrwałą odpowiedź płytkową i nie wymagali więcej niż jednej dawki IgIV lub kortykosteroidów podczas pierwszego epizodu leczenia.</p> <p>Długotrwała odpowiedź płytkowa definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ tygodniowa odpowiedź płytkowa, która wystąpiła co najmniej 4 razy lub;</li> <li>⊗ liczba płytek krwi powyżej <math>30 \times 10^9/l</math> oraz 2 razy wyższa liczba płytek krwi, niż na początku leczenia, która wystąpiła co najmniej 4 razy.</li> </ul> <p><b>Powód:</b> akceptowalna opłacalność w skorygowanej cenie (mniejsza skuteczność i niższa cena w porównaniu do ROM).</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2010 [43]	ELT	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> PBAC nie rekomenduje wpisania ELT na listę leków wysokospecjalistycznych w ramach leczenia dorosłych chorych na ITP, spełniających następujące kryteria:</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> osoby, które spełniają jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osoby po splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu na splenektomię lub wymagają dodatkowej przewlekłej interwencji, aby utrzymać odpowiedź po splenektomii i ta interwencja wiąże się z nieakceptowalną toksycznością;</li> <li>⊗ osoby bez splenektomii, które nie odpowiadają w wystarczającym stopniu lub nie tolerują zarówno terapii kortykosteroidami, jak i immunoglobulinami oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana z przyczyn medycznych.</li> </ul> <p>Niewystarczająca odpowiedź na splenektomię definiowana jest jako trwała liczba płytek krwi równa lub niższa niż <math>20 \times 10^9/l</math> lub znajduje się w przedziale <math>20-30 \times 10^9/l</math> i jednocześnie chory ma lub miał w przeszłości epizody krwawienia, gdy liczba płytek krwi utrzymywała się w tym zakresie.</p> <p><b>Kontynuacja leczenia:</b> chorzy powinni kontynuować leczenie, jeżeli wykazują długotrwałą odpowiedź płytkową podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia.</p> <p>Długotrwała odpowiedź płytkowa definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ tygodniowa odpowiedź płytkowa, która wystąpiła co najmniej 4 razy lub;</li> <li>⊗ liczba płytek krwi powyżej <math>30 \times 10^9/l</math> oraz 2 razy wyższa liczba płytek krwi, niż na początku leczenia, która wystąpiła co najmniej 4 razy.</li> </ul> <p><b>Powód:</b> niepewna skuteczność kliniczna ELT w porównaniu do ROM.</p>
HAS 2010 [23]	ELT	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje włączenie ELT na listę leków refundowanych i na listę leków zaakceptowanych do użytku w szpitalach i w ramach usług publicznych w zarejestrowanych wskazaniach i dopuszczalnych dawkach.</p>
SMC 2010 [51]	ELT	Pozytywna warunkowa	<p><b>Rekomendacja:</b> ELT jest wskazany u dorosłych chorych na ITP, po splenektomii, którzy są oporni na inne formy terapii (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). ELT można rozważyć jako drugą linię terapii dla dorosłych bez wykonanej splenektomii, u których operacja jest przeciwwskazana.</p> <p><b>Warunek:</b> stosowanie ELT powinno być ograniczone jedynie do chorych na ciężką objawową postać ITP lub osób z wysokim ryzykiem krwawienia.</p> <p><b>Powód:</b> ELT wykazał się znacząco większą skutecznością od PLC w podwyższaniu i utrzymywaniu liczby płytek krwi na co najmniej minimalnym pożądanym poziomie u osób wcześniej leczonych z powodu ITP.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania leków, stosowanych w terapii ITP [35, 12, 39, 40, 41, 22, 52, 34, 11, 42, 43, 23, 51]



### 3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w terapii dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP):

- ⊕ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) z roku 2010, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy dotyczące postępowania w ITP [58].

#### Zalecenia PTHiT dotyczące pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na ITP

PTHiT zaleca w ramach pierwszej linii leczenia dorosłych (początkowego leczenia noworozpoznanych przypadków ITP) stosowanie kortykosteroidów (prednizon 1-1,5 mg/kg/dzień) u osób wymagających leczenia i niemających przeciwwskazań do ich stosowania. Pełna, wyjściowa dawka prednizonu powinna być stosowana przez 10-21 dni, a następnie zmniejszana. IgIV lub Ig anti-D i.v. mogą być wskazane u chorych z czynnym krwawieniem, z dużym ryzykiem krwawień i nieodpowiadających na leczenie prednizonem. Immunoglobuliny (IgIV lub Ig anti-D i.v.) mogą być stosowane jako jedyne metody leczenia pierwszej linii u osób z przeciwwskazaniami do kortykosteroidów.

#### Zalecenia PTHiT dotyczące drugiej linii leczenia dorosłych chorych na ITP

Agoniści receptora TPO mają udowodnioną skuteczność u osób poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną (siła zaleceń A, klasa jakości danych Ib). Odpowiedź na agonistów receptora TPO utrzymuje się w czasie przewlekłego leczenia, co potwierdzają 5-letnie obserwacje. Wskazana terapia często umożliwia redukcję dawki lub odstawienie innych leków stosowanych w terapii ITP. Przerwanie leczenia prowadzi w większości przypadków do nawrotu małopłytkowości.

Dowody oparte na analizie licznych niekontrolowanych badań wskazują, że rytuksymab jest skuteczny u ponad połowy chorych w nawrocie ITP lub w przypadkach opornych na wcześniejsze leczenie. Długotrwałe remisje występują u 15–20% chorych (siła zaleceń B, klasa jakości danych IIa). Przed włączeniem leczenia należy wykluczyć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (siła zaleceń C, klasa jakości danych IV) – sposób oceny siły zaleceń i klasy jakości danych przedstawiono w załączniku 12.1.

Leki immunosupresyjne takie jak mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna mogą być stosowane w przypadku braku skuteczności innych sposobów leczenia ITP. Wskazania do danazolu i dapsonu dotyczą przede wszystkim osób w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii (siła zaleceń B, klasa jakości danych IIa/IIb).

Cyklosporyna podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem zwiększa liczbę płytek. Zdarzenia niepożądane mogą ograniczać jej zastosowanie u części chorych (siła zaleceń B).

#### Zalecenia PTHiT dotyczące leczenia osób, opornych na pierwszą i drugą linię leczenia

Agoniści receptora TPO (romiplostym i eltrombopag) mają udowodnioną skuteczność u osób poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub odpornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia (siła zaleceń A, klasa jakości danych Ib).

Inne metody stosowane jako ostatnia linia leczenia obejmują wielolekową chemioterapię, Campath-1H® i przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. Toksyczność ww. metod leczenia może być duża, a dowody na ich skuteczność są ograniczone.

#### Zalecenia odnośnie splenektomii

Według PTHiT wykonanie splenektomii należy rozważyć u chorych na ITP pierwotnie oporną na stosowanie, przez co najmniej 4-6 tygodni, kortykosteroidów oraz u chorych, u których konieczne jest podawanie prednizonu w dawce równej lub wyższej od 10 mg na dobę w celu utrzymania „bezpiecznej liczby” płytek krwi. Zdaniem części klinicystów przed wykonaniem splenektomii, oprócz podawania kortykosteroidów należy podjąć próbę leczenia z zastosowaniem innych form farmakoterapii. Opinia ta nabrała większej mocy z chwilą wprowadzenia do lecznictwa agonistów receptora TPO, które wykazały dużą skuteczność i małą toksyczność.

Spośród wszystkich sposobów leczenia ITP splenektomia stwarza największe szanse trwałego wyleczenia. Ponieważ u części chorych na ITP obserwuje się późne remisje choroby, uważa się, że warto odczekać co najmniej 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania ITP, zanim przeprowadzi się zabieg splenektomii (siła zaleceń C, klasa jakości danych IV).

Wykazanie w scyntygraficznym badaniu obrazowym, że autologiczne płytki krwi znakowane izotopem <sup>111</sup>In są niszczone głównie w śledzionie, może być pomocne w podjęciu decyzji o przeprowadzeniu splenektomii (siła zaleceń B, klasa jakości danych III).

U chorych na ITP poddanych splenektomii, u których bezpośrednio po zabiegu zanotowano zwiększenie liczby płytek krwi, a następnie w różnym czasie od zabiegu wystąpił nawrót małopłytkowości, należy poszukiwać śledziny dodatkowej<sup>9</sup> (siła zaleceń C).

Każdego chorego, poddanego planowemu zabiegowi usunięcia śledziny, należy zaszczepić przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. Szczepienie może okazać się nieskuteczne, jeśli w ostatnim czasie chory otrzymywał rytuksymab.

#### Zalecenia PTHiT dotyczące postępowania w stanach nagłych u chorych na ITP

W sytuacji, w której należy zwiększyć liczbę płytek w ciągu 24 h, należy stosować leki pierwszej linii w terapii skojarzonej: duże dawki kortykosteroidów drogą dożylną i preparaty dożylnych immunoglobulin (IgIV) (siła zaleceń C).

Konieczne może być równoczesne przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych. Dodatkowe możliwości leczenia stwarzają: immunoglobulina anty-RhD, alkaloidy barwinka i leki antyfibrynolityczne w skojarzeniu z lekami pierwszej linii (siła zaleceń C) i splenektomia z wskazań nagłych.

#### **Ogólne zasady postępowania**

Należy odstawić leki upośledzające funkcje płytek, zmniejszyć do minimum ryzyko wystąpienia urazów, zatrzymać miesiączkowanie, kontrolować parametry życiowe (klasa jakości danych IV).

U niektórych chorych, mimo obecności autoprzeciwciał, obserwuje się przejściowy wzrost liczby płytek po przetoczeniu koncentratów krwinek płytkowych (klasa jakości danych IIb). W związku z tym przetacza się KKP w stanach zagrażających życiu.

Winkrystyna stosowana w monoterapii powoduje zwiększenie liczby płytek u niewielkiego odsetka chorych z przewlekłą ITP (klasa jakości danych IV), natomiast w terapii skojarzonej znalazła zastosowanie w stanach zagrażających życiu (klasa jakości danych IIb).

---

<sup>9</sup> Dodatkowa tkanka śledziny umiejscowiona w innych miejscach w organizmie

### **3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez AOTM, opisujących aktualne rekomendacje Prezesa AOTM i Stanowiska Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej dotyczące finansowania ROM i ELT u chorych na ITP.

#### Rekomendacje Prezesa AOTM i Stanowiska Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej dla romiplostymu:

- ⊕ Rekomendacja nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate® w leczeniu ITP w ramach zmodyfikowanego programu lekowego [3];
- ⊕ Stanowisko Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r. dotyczące finansowania produktu leczniczego Nplate® w leczeniu ITP w ramach zmodyfikowanego programu lekowego [5];
- ⊕ Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r. dotycząca kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego [1];
- ⊕ Stanowisko Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010 r. dotyczące zaklasyfikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego [4].

#### Rekomendacja Prezesa AOTM i Stanowisko Rady Przejrzystości dla eltrombopagu:

- ⊕ Rekomendacja nr 74/2012 z dnia 1 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2012 roku dotycząca objęcia refundacją ELT w ramach leczenia dorosłych chorych na ITP [2];
- ⊕ Stanowisko Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. dotyczące finansowania ELT w ramach leczenia dorosłych chorych na ITP [6].

W 2012 roku Rekomendacja Prezesa AOTM jak również Stanowisko Rady Przejrzystości odnośnie finansowania ROM były negatywne.

Przyczynami odrzucenia wniosku o finansowanie ROM w leczeniu chorych na ITP były:

- ⊗ zbyt szerokie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego;
- ⊗ dane kliniczne dotyczące skuteczności ROM, oparte o badanie o bardzo małej liczebności i tym samym wiarygodności;
- ⊗ badania odnalezione do pośredniej analizy porównawczej ROM i ELT, cechujące się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych i metodyki badań, co zwiększyło niepewność wnioskowania;
- ⊗ mało wiarygodne oszacowania efektywności kosztowej ROM ze względu na założenie zbyt wysokich kosztów komparatorów ;
- ⊗ nie przedstawienie przez Podmiot odpowiedzialny propozycji mechanizmów podziału ryzyka.

W 2010 roku Prezes AOTM wydał rekomendację pozytywną warunkową, tzn. uznał za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych chorych na ITP, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). W uzasadnieniu do stanowiska Rady Konsultacyjnej wskazano, że świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego Narodowy Fundusz zdrowia (NFZ) zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.

W odniesieniu do finansowania ELT Rekomendacja Prezesa AOTM jak Stanowisko Rady Przejrzystości z 2011 roku były negatywne.

Przyczyny odrzucenia wniosku o finansowanie ELT w leczeniu chorych na ITP:

- ⊗ nie wykazano zmniejszenia przez ELT częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do PLC;

- ⊗ z doniesień literaturowych można wnioskować, że ELT nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową;
- ⊗ populacja chorych do leczenia ELT może być znacznie większa niż oszacowana we wniosku;
- ⊗ wyniki badań randomizowanych, oceniających jakość życia chorych, nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób leczonych ELT a grupą przyjmującą PLC;
- ⊗ dokonanie porównania ELT z ROM, który nie jest technologią refundowaną;
- ⊗ nie przedstawienie przez wnioskodawcy propozycji instrumentów podziału ryzyka.

W rekomendacji zasugerowano jednak, że ELT może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej plamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Według niego warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do zapewniającego efektywność kosztową.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania ROM lub ELT w leczeniu chorych na ITP przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania ROM lub ELT w ramach leczenia chorych na ITP**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Rada Przejrzystości AOTM 2012 [5]	ROM	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu Nplate® (ROM) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zdaniem Rady kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. W szczególności program dopuszcza stosowanie romiplozymu u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Zdaniem ekspertów u większości chorych z małopłytkowością immunologiczną możliwe jest bezpieczne wykonanie splenektomii. Oszacowania efektywności kosztowej ROM są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Dane kliniczne dotyczące skuteczności terapii ROM oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Prezes AOTM 2012 [3]	ROM	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes AOTM nie rekomenduje refundowania produktu Nplate® (ROM) w leczeniu ITP w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie. Program dopuszcza stosowanie ROM u chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), nie warunkując włączenia do programu wykonaniem splenektomii. Dane kliniczne dotyczące skuteczności terapii ROM oparte są o badanie o bardzo małej liczebności i tym samym małej wiarygodności. W pośredniej analizie porównawczej, mającej charakter obserwacyjny, dokonano zestawienia wyników ROM i ELT poprzez grupę referencyjną – PLC. Odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań, co zwiększa niepewność wnioskowania. Oszacowania efektywności kosztowej ROM są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji mechanizmów podziału ryzyka.</p>
Rada Konsultacyjna AOTM 2010 [4]	ROM	Pozytywna warunkowa	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Warunek realizacji:</b> świadczenie powinno być stosowane jedynie u dorosłych chorych na przewlekłą ITP, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w ITP, a dla dużej grupy chorych z nawrotem choroby po splenektomii, która powinna być zasadniczą opcją terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego NFZ zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Prezes AOTM 2010 [1]	ROM	Pozytywna warunkowa	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Warunek realizacji:</b> świadczenie opieki zdrowotnej powinno być realizowane w grupie dorosłych chorych na ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np.: terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Warunek ten jest zgodny z zaproponowanym przez członków Rady Konsultacyjnej.</p> <p><b>Uzasadnienie warunku:</b> Pomimo ograniczonej liczby dowodów naukowych efektywność leku należy oceniać w kontekście bezpośredniego zagrożenia życia chorych oraz niewielkiej liczby dostępnych opcji terapeutycznych. Rzeczony świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną dla dużej grupy chorych na ITP. Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ROM obejmują ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, ryzyko zwióknienia szpiku kostnego i wystąpienia nowotworu. Stąd wynika wskazana w rekomendacji konieczność zdefiniowania wąskiej docelowej populacji chorych, wymagających terapii ROM – osób, dla których brak jest innych opcji terapeutycznych.</p>
Rada Przejrzystości AOTM 2012 [6]	ELT	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada uważa za niezasadne finansowanie ELT we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na ITP.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> ELT powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek chorych na ITP, ale nie wykazano zmniejszenia częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do PLC. Z doniesień literaturowych można wnioskować, że nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. Biorąc pod uwagę brak zgody chorego jako najczęstsze przeciwwskazanie do splenektomii, populacja chorych do leczenia ELT może być znacznie większa niż oszacowana we wniosku. Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień w ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej plamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do zapewniającego efektywność kosztową.</p>



Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Prezes AOTM 2012 [2]	ELT	Negatywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją ELT we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na ITP.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zastosowanie terapii ELT w porównaniu do PLC powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych na ITP, nie wpływa jednak na zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień. Ponadto wyniki badań randomizowanych oceniających jakość życia chorych nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób leczonych ELT, a grupą przyjmującą PLC.</p> <p>W przedstawionych analizach wnioskodawca dokonał porównań ELT z ROM, który nie jest technologią refundowaną. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących wymienione technologie. Przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich poprzez wspólną grupę referencyjną (tu: placebo) nie jest możliwe z uwagi na różnice metodyczne oraz wysoką niejednorodność populacji. Uniemożliwia to dokonanie oceny korzyści zdrowotnych wnioskowanej technologii wobec zastosowanego komparatora.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu lekowego w przedmiotowym wskazaniu, pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz ścisłego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia chorych do leczenia.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji lub stanowisk dotyczących finansowania leków w terapii ITP [1, 2, 3, 4, 5, 6]

## 4. Interwencja – romiplostym

Produkt leczniczy Nplate® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 4 lutego 2009 roku [17]. Podmiotem odpowiedzialnym jest Amgen Europe B.V. [17].

Produkt leczniczy Nplate® dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 mikrogramów lub 500 mikrogramów na ml roztworu [17].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) romiplostym należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX04 [17].

## 4.1. Działanie leku

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu krystalizującego, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny [17].

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną [17].

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Nplate® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- ⊗ leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (idiopatycznej) u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- ⊗ leczenie drugiego rzutu u dorosłych chorych, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana [17].

## 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt leczniczy Nplate® musi być przepisywany i podawany chorym wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych [17].

Informacje dotyczące dawkowania oraz sposobu podania dotyczą wskazania w obu populacjach [17].

### Dawkowanie

Nplate® powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne [17].

### Dawka początkowa

Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg masy ciała (mc.), z uwzględnieniem masy ciała chorego na początku leczenia [17].

### Obliczenie dawki

**Tabela 9.**  
**Metoda obliczania dawki romiplostymu**

<b>Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:</b>	Masa ciała w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla chorego w µg
<b>Otrzymana objętość:</b>	Dawka w µg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = objętość do wstrzyknięcia w ml

Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

### Dostosowanie dawki

Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę masę ciała chorego na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg/kg mc. do czasu, kiedy chory osiągnie liczbę płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$  utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 µg/kg mc [17].

**Tabela 10.**  
**Dostosowanie dawki w zależności od liczby płytek krwi**

Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ )	Działanie
< 50	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.
> 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.
> 250	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości $< 150 \times 10^9/l$ , wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg mc.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych chorych po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości  $50 \times 10^9/l$ . W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi przy których zmniejsza się dawkę ( $200 \times 10^9/l$ ) lub przerywa leczenie ( $400 \times 10^9/l$ ) według oceny lekarza. Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn [17].

---

### Przerwanie stosowania leku

Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 µg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia [17].

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego chorych, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości [17].

### Chorzy w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu u chorych w wieku < 65 oraz ≥ 65 lat. Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u chorych w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu chorych z tej grupy wiekowej [17].

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności romiplostymu u dzieci w wieku poniżej 18 lat [17].

### Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby

Romiplostymu nie należy stosować u chorych 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 chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny [17].

Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [17].

### Chorzy z zaburzeniami czynności nerek

W tej populacji chorych nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate® u tych chorych [17].

### Sposób podawania

Po rozpuszczeniu proszku, Nplate® w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania

---

produktu Nplate® należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rozpuszczaniu jej w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate® do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml [17].

## **5. Wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)**

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [8] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji.

Zgodnie z zapisami polskich i zagranicznych wytycznych w pierwszej linii leczenia stosuje się przede wszystkim kortykosteroidy, u części chorych z przeciwwskazaniami do ich stosowania, nie dopowiadających na terapię przy ich zastosowaniu lub z krwawieniem lub dużym jego ryzykiem stosuje się IgIV lub anty-D i.v.

W drugiej linii leczenia znajdują zastosowanie antagoniści receptora TPO, rytuksymab oraz leki immunosupresyjne takie jak mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna. Danazol i dapson są wskazane przede wszystkim osobom w starszym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii. Zastosowana może być również cyklosporyna.

W przypadku niepowodzenia terapii w pierwszej i drugiej linii lekami o udowodnionej skuteczności są romiplostym i eltrombopag. Dodatkowo jako ostatnia linia leczenia może być stosowana chemioterapia wielolekowa, Campath-1H® i przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, jednak dowody na skuteczność tych terapii są ograniczone.

Mając na uwadze wskazanie do stosowania romiplostymu uwzględnione w niniejszej analizie, w ramach wyboru komparatorów należy uwzględnić leki stosowane po niepowodzeniu pierwszej i drugiej linii terapii. W związku z powyższym jako komparatory należy wykluczyć leki stosowane w pierwszej i drugiej linii leczenia. Analiza danych z polskich i zagranicznych wytycznych wskazuje, że w takim przypadku komparatorem dla romiplostymu powinien być eltrombopag. Jest to lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu

chorych na ITP po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Słuszność wyboru eltrombopagu jako komparatora została potwierdzona w Analizie weryfikacyjnej AOTM z 2012 roku dotyczącej zastosowania produktu Nplate® m.in. w analizowanym wskazaniu [7]. Należy również odnotować, że za wyborem eltrombopagu jako komparatora przemawia również fakt, iż w wydanej w 2012 roku Rekomendacji Prezes AOTM przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania eltrombopagu w ramach programu lekowego w przedmiotowym wskazaniu (pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz ścisłego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia chorych do leczenia), co wskazuje, że w przyszłości może być on refundowaną opcją terapeutyczną.

Nie wydaje się uzasadnionym uwzględnienie jako komparatory chemioterapii wielolekowej, Campath-1H® i przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych, ponieważ zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi ich toksyczność jest duża a dowody na ich skuteczność są ograniczone.

Jako dodatkowy komparator należy również uznać brak zastosowania stałej terapii zwiększającej liczbę płytek krwi a jedynie podawanie doraźnego leczenia ratującego w razie potrzeby. Terapia taka może być stosowana na każdym etapie leczenia i zazwyczaj obejmuje podanie dużych dawek kortykosteroidów drogą dożylną i preparatów dożylnych immunoglobulin. Podstawę do takiego wyboru stanowi fakt, iż zgodnie opisem przedstawionym w polskich wytycznych klinicznych, przed wprowadzeniem do leczenia antagonistów receptora TPO chorzy bez poważnych krwawień nawet z liczbą płytek  $10 \times 10^9/l$  byli często pozostawiani bez leczenia.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla romiplostymu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię i którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na inne sposoby leczenia), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊕ **eltrombopag;**
- ⊕ **brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego).**

---

## 6. Wybór i charakterystyka komparatorów do analizy klinicznej

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [50] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [54] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z powyższymi wymaganiami w związku z brakiem refundowanej technologii opcjonalnej w ramach analizy klinicznej jako komparatory uwzględniono:

- ⊕ **eltrombopag;**
- ⊕ **brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego)<sup>10</sup>.**

---

<sup>10</sup> W kolejnym podrozdziale przedstawiono jedynie szczegółowy opis eltrombopagu, stosowanie jedynie leczenia doraźnego może obejmować szereg różnych terapii, w związku z czym szczegółowy opis każdej z nich nie wydaje się być uzasadniony, skrótowy ich opis zamieszczono w rozdziale 3.8

---

---

## 6.1. Komparator – eltrombopag

Charakterystyka eltrombopagu została wykonana w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Revolade®* [18].

Produkt leczniczy Revolade® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 11 marca 2010 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma GlaxoSmithKline Trading Services Limited [18].

Revolade® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych 25 mg, tabletek powlekanych 50 mg, tabletek powlekanych 75 mg [18].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) eltrombopag należy do grupy farmakoterapeutycznej: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05 [18].

### 6.1.1. Działanie leku

Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym [18]

### 6.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Revolade® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- ⊕ leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
  - ⊕ leczenie drugiego rzutu u dorosłych chorych, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana;
  - ⊕ leczenie małopłytkowości u dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie [18].
-



---

### 6.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Informacje dotyczące dawkowania oraz sposobu podania dotyczą jedynie wskazania w populacji docelowej [18].

Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii [18].

#### Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie należy stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku. Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku chorych pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę [18].

#### Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ , konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę. Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 11) [18].

W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu [18].

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę pozwalającą utrzymać odpowiednią liczbę płytek krwi [18].

---

**Tabela 11.**

**Dostosowanie dawki eltrombopagu u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną**

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
< 50 000/ $\mu$ l po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
$\geq$ 50 000/ $\mu$ l do $\leq$ 150 000/ $\mu$ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
> 150 000/ $\mu$ l do $\leq$ 250 000/ $\mu$ l	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
> 250 000/ $\mu$ l	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq$ 100 000/ $\mu$ l, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18]

Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem [18].

Po dostosowaniu dawki należy przez co najmniej 2 tygodnie obserwować wpływ tej zmiany na liczbę płytek krwi u chorego. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki. Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę. Jednakże u niewielkiej liczby chorych może być konieczne stosowanie tabletek powlekanych o różnej zawartości substancji czynnej w różne dni [18].

Przerwanie stosowania leku

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia [18].

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego chorych, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości [18].

---

### Zaburzenia czynności nerek

U chorych z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U tych chorych eltrombopag należy stosować z ostrożnością i pod ścisłą kontrolą, z oceną stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizą moczu [18].

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować eltrombopagu u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh  $\geq 5$ ), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej [18].

Jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby, to leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, należy odczekać trzy tygodnie przed zwiększeniem dawki. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby i incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych z małopłytkowością, z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w celu przygotowania do przeprowadzenia zabiegów inwazyjnych [18].

### Chorzy w podeszłym wieku

Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania eltrombopagu u chorych w wieku 65 lat i starszych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, natomiast nie są dostępne żadne doświadczenia kliniczne dotyczące takich chorych w wieku powyżej 85 lat. Ogólnie w badaniach klinicznych nie stwierdzono znamienych klinicznie różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u chorych w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu do młodszych chorych. Inne dane kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi na leczenie u chorych w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi chorymi, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób w starszym wieku [18].

### Chorzy pochodzenia wschodnioazjatyckiego

U chorych pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Tajowie lub Koreańczycy) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Należy kontrolować liczbę płytek krwi i postępować zgodnie ze standardowymi kryteriami dostosowywania dawki [18].

---

---

### Dzieci i młodzież

Produkt Revolade® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności [18].

### Sposób podawania

Tabletki stosuje się doustnie. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) [18].

## **7. Analiza systemu refundacji**

### **7.1. Sposób finansowania komparatora**

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że eltrombopag nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych*.

### **7.2. Sposób finansowania interwencji badanej**

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że romiplostym nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Mając na uwadze, iż romiplostym powinien być stosowany u wybranej grupy chorych, którzy wymagają monitorowania terapii, wnioskowanym sposobem finansowania romiplostymu będzie program lekowy.

---

---

## 8. Przegląd systematyczny

### 8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej i komparatora przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

---

analitka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 8.3.2., 8.4.2, 8.5.2.

## 8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna) oraz interwencji badanej (romiplostym). Z bazy The Cochrane Library uwzględniono dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (Cochrane Reviews, Technology Assessments). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

### 8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>11</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem*

---

<sup>11</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook'a [14]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

MZ w sprawie minimalnych wymagań [50]). które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia;
- ⊕ **interwencja:** romiplostym, stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Nplate®*;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>12</sup> z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy, u których nie wykonano splenektomii;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

### 8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 628 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 6 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (publikacje *Cooper 2012* [61], *Keating 2012* [61], *Lam 2010* [64], *Cerosimo*

---

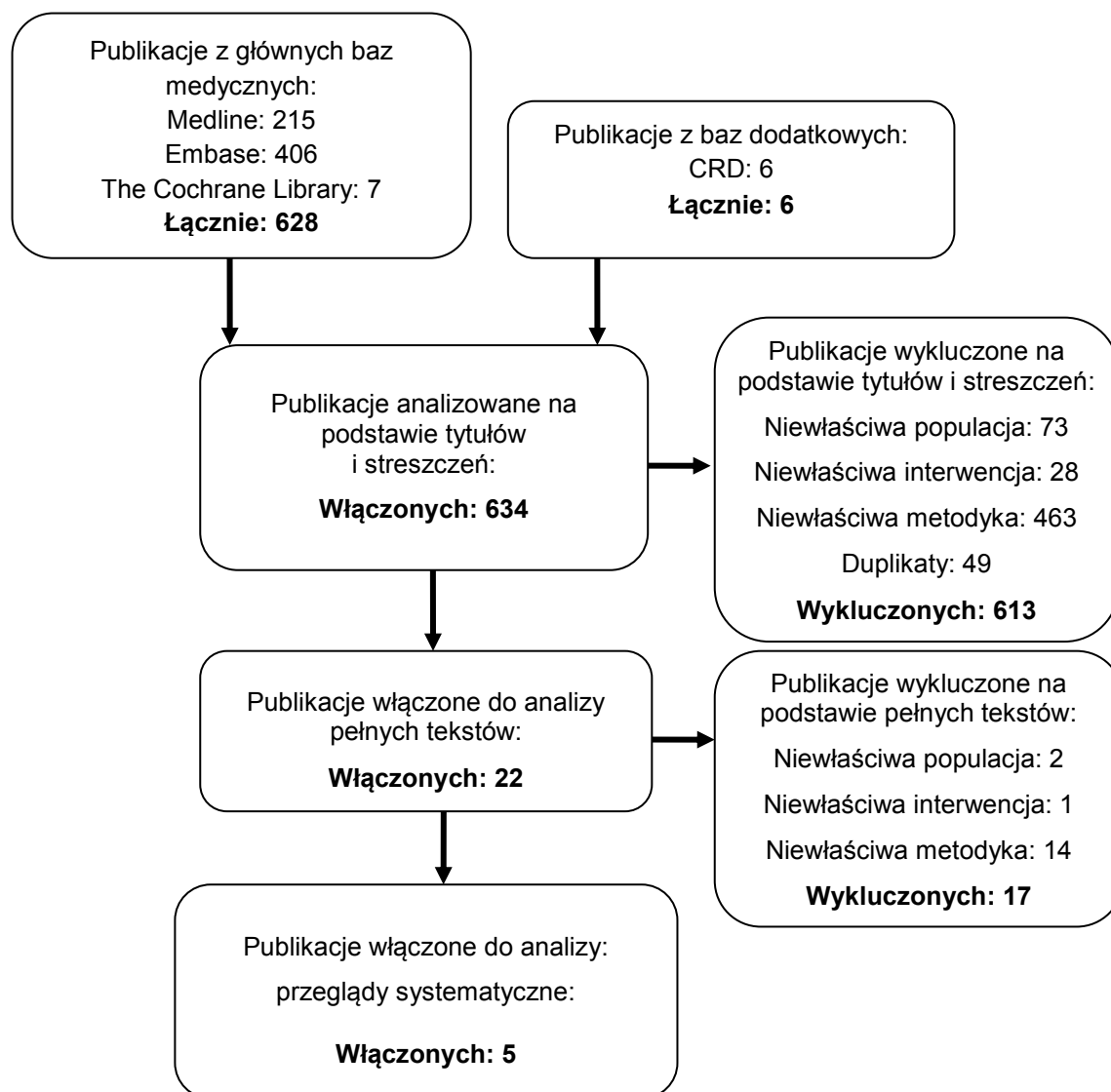
<sup>12</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook'a [14]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

2009 [60] i *Ipema 2009* [61]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 8.8 a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 12.6. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w analizowanych przeglądach przedstawiono jedynie wybiórcze dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ROM w populacji chorych po splenektomii. Dodatkowo dla porównania z eltrombopagiem przedstawiono jedynie wyniki dotyczące skuteczności. Ponadto pomimo, spełniania kryteriów systematyczności, przeglądy te nie spełniają formalnych wymagań wytycznych AOTM oraz tych określonych w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, przez co jego aktualizacja nie jest możliwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.8.



**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [45]

## 8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne

---

kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Z bazy The Cochrane Library uwzględniono dane z zakładki dotyczącej badań klinicznych (CENTRAL). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB poszukiwano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa romiplostymu i eltrombopagu. Zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej oraz komparatora.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomii, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

#### **8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

---

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię<sup>13</sup> i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia;
- ⊕ **interwencja:** romiplostym, stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Nplate*<sup>®</sup> [67];
- ⊕ **komparator:**
  - ⊗ eltrombopag, stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade*<sup>®</sup> [68];
  - ⊗ brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego);
  - ⊗ dowolny, w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;
  - ⊗ brak, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy oraz dodatkowych danych do bezpieczeństwa opublikowanych na stronach EMA, FDA i URPLW MiPB;
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>14</sup>), dodatkowe dane dotyczące

---

<sup>13</sup> Na podstawie analizy literatury przed przystąpieniem do analizy przyjęto założenie, że ze względu na ograniczone dane odnośnie bezpieczeństwa terapii ROM u chorych po splenektomii, w ramach oceny bezpieczeństwa będą uwzględniane również dane dla populacji obejmującej chorych po splenektomii i bez splenektomii (przy czym nie uwzględniano badań, w których wcale nie uczestniczyli chorzy po splenektomii)

<sup>14</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

---

bezpieczeństwa ROM i ELT opublikowane na stronach EMA<sup>15</sup>, FDA i URPLWMIpB, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy, u których nie wykonano splenektomii;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** niezgodne z założonymi, w przypadku badań do porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych komparator nie stanowił kryterium wykluczenia,
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>16</sup>;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje opublikowane jedynie jako abstrakty (w tym abstrakty konferencyjne), publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 650 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 126 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 1031 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, w której odnaleziono 8 publikacji.

---

<sup>15</sup> Ze strony EMA włączano również publikacje będące raportem oceniającym dla interwencji badanej, z których możliwe jest również włączenie danych odnośnie skuteczności terapii, nie włączano takich danych dla komparatora ponieważ nie było to celem analizy na tym etapie;

<sup>16</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji.

Włączono jedno randomizowane badanie eksperymentalne porównujące romiplostym względem placebo (badanie *Kuter 2008*<sup>17</sup> [75]) wraz z dodatkowymi publikacjami do tego badania (publikacje: *George 2009* [72], *Gernsheimer 2010* [73], *Weitz 2012* [81], *raport STA*<sup>18</sup> 2008 [77]).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących romiplostym względem eltrombopagu.

W analizie uwzględniono również 3 badania jednoramienne *Busse 2009* [65] (wraz z errata do *Busse 2009* [66]), *Gernsheimer 2010*<sup>19</sup> [73], *Kuter 2013* [76], będące otwartą kontynuacją dla chorych uczestniczących wcześniej w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ROM (w tym również w badaniu *Kuter 2008*), których celem była ocena długookresowej skuteczności i/lub bezpieczeństwa ROM. W większości z nich dane dotyczą tych samych chorych jednak, z uwagi na rozbieżności w okresach obserwacji oraz szczegółowych charakterystykach populacji w nich uczestniczących, w dalszej części analizy ich wyniki były opisywane jak wyniki niezależnych badań.

Do analizy włączono również jedno obserwacyjne, badanie jednoramienne (badanie *Khellaf 2011* [74]) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne ROM.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB 7 odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- ⊗ *raport EMA 2008*<sup>20</sup>, włączony do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stanowiący uzupełnienie wyników do głównego badania *Kuter 2008* [69];
- ⊗ dwie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate*<sup>®</sup> jedna opublikowana przez EMA, druga przez FDA, uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [67, 70];

---

<sup>17</sup> W publikacji *Kuter 2008* opisano wyniki 2 identycznych badań dotyczących ROM, różniących się jedynie wykonaniem przed udziałem w badaniu splenektomii lub jej brakiem, wyniki dla bezpieczeństwa przedstawiono łącznie, w związku z powyższym w opisach dane z tej publikacji traktowano jak wyniki jednego badania;

<sup>18</sup> ang. *Single Technology Appraisal* – raport dotyczący oceny pojedynczej technologii medycznej

<sup>19</sup> Publikacja *Gernsheimer 2010* została uwzględniona jako uzupełniająca zarówno do badania *Kuter 2008* jak również *Busse 2009*, ponieważ przedstawiono w niej odrębnie wyniki dla każdej ze wskazanych publikacji)

<sup>20</sup> W ramach III etapu wyszukiwania analogiczny rodzaj publikacji odnaleziono dla eltrombopagu

- ⊗ ostrzeżenie i komunikat dotyczące stosowania romiplostymu opublikowane na stronie URPLW MiPB, uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [79, 80];
- ⊗ dwie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade®* jedna opublikowana przez EMA druga przez FDA, uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [68, 71].

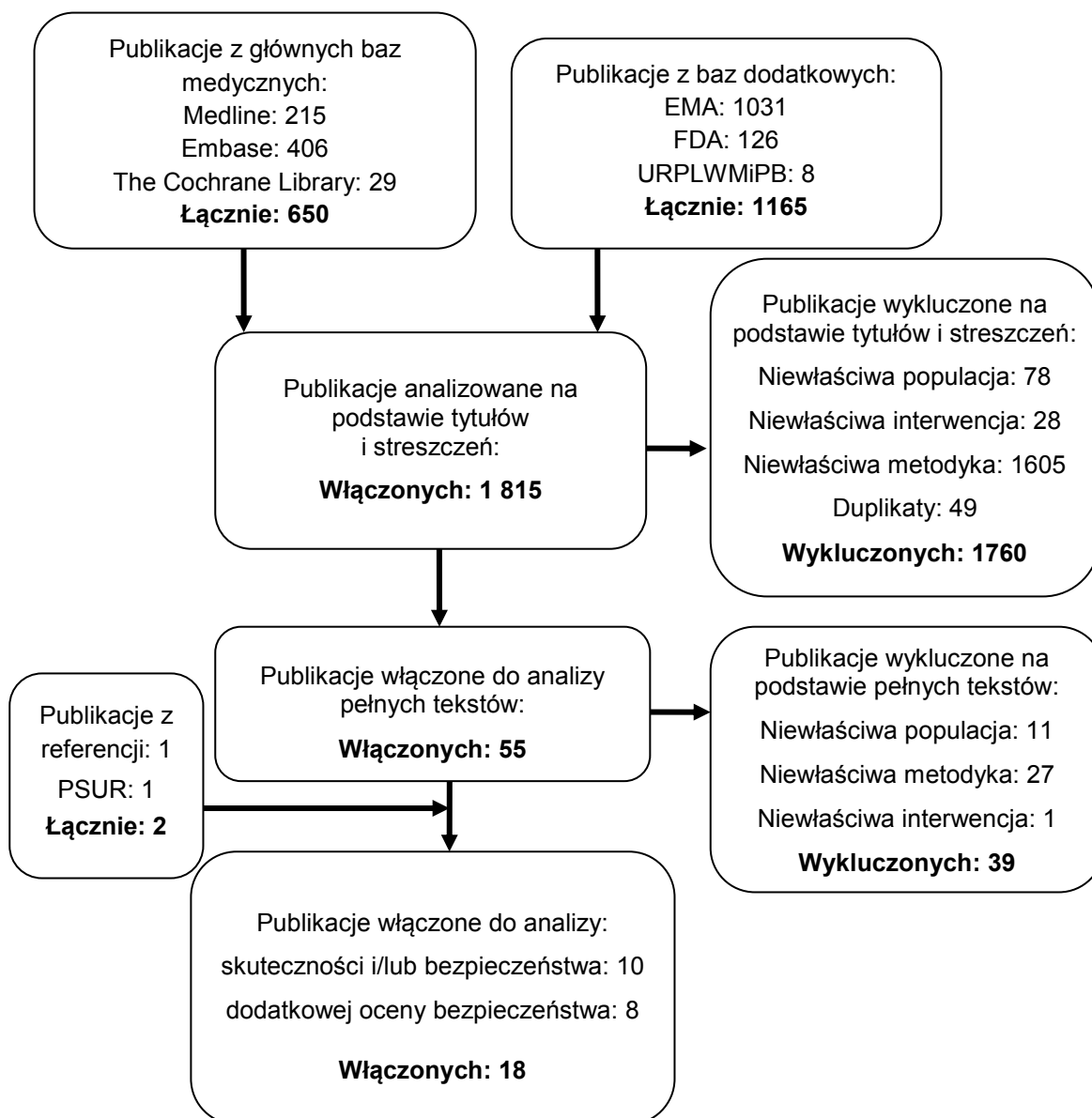
Do analizy włączono również publikację *Rodeghiero 2013* [78] będącą opracowaniem wyników 13 badań klinicznych, w której oceniano profil bezpieczeństwa ROM. Publikacja ta formalnie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy jednak zdecydowano, że jej uwzględnienie może stanowić uzupełnienie analizy bezpieczeństwa. Ze względu, iż nie jest to badanie pierwotne, nie było uwzględnione w ramach charakterystyki badań pierwotnych włączonych do analizy, jego charakterystykę zamieszczono w rozdziale 12.7.2 a wyniki w rozdziale 8.21.

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *periodic safety update report*), który został uwzględniony w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa. Zostanie on dołączony przez Zamawiającego do wniosku refundacyjnego.

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 2 zakończone (nieopublikowane) i jedno w toku nie rekrutujące chorych oraz jedno w toku rekrutujące chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.8.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [45]

## 8.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio romiplostym względem eltrombopagu zdecydowano, iż zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną referencję (placebo).

### 8.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna) oraz interwencji badanej<sup>21</sup> (eltrombopag) oraz metodyki (badania randomizowane). Z bazy The Cochrane Library uwzględniono dane z zakładki dotyczącej badań klinicznych (CENTRAL). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących eltrombopag względem placebo, na podstawie których będzie możliwe wykonanie porównania pośredniego romiplostymu względem eltrombopagu w populacji docelowej.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.4.

### 8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię<sup>22</sup> i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia;
- ⊕ **interwencja:** eltrombopag, stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade*® [68];

<sup>21</sup> W przypadku porównania pośredniego interwencją badaną jest eltrombopag a kontrolną placebo stanowiące wspólną referencję;

<sup>22</sup> Do analizy bezpieczeństwa włączano również publikacje w których uczestniczyli chorzy po splenektomii oraz bez splenektomii (w badaniu *Kuter 2008*, z którym będzie wykonywane potencjalne porównanie pośrednie, część wyników w analizie bezpieczeństwa dotyczyła populacji mieszanej)



- ⊕ **komparator:**
  - ⊖ brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego);
- ⊕ **punkty końcowe:** zgodne z tymi ocenianymi w badaniu *Kuter 2008* (wraz z publikacjami dodatkowymi);
- ⊕ **metodyka:** randomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy, u których nie wykonano splenektomii;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** niezgodne z założonymi,
- ⊕ **punkty końcowe:** niezgodne z tymi ocenianymi w badaniu *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami);
- ⊕ **metodyka:** badania nierandomizowane z grupą kontrolną, badania jednoramienne, publikacje opublikowane jedynie jako abstrakty (w tym abstrakty konferencyjne), opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### **8.5.3. Badania włączone**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 137 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji.

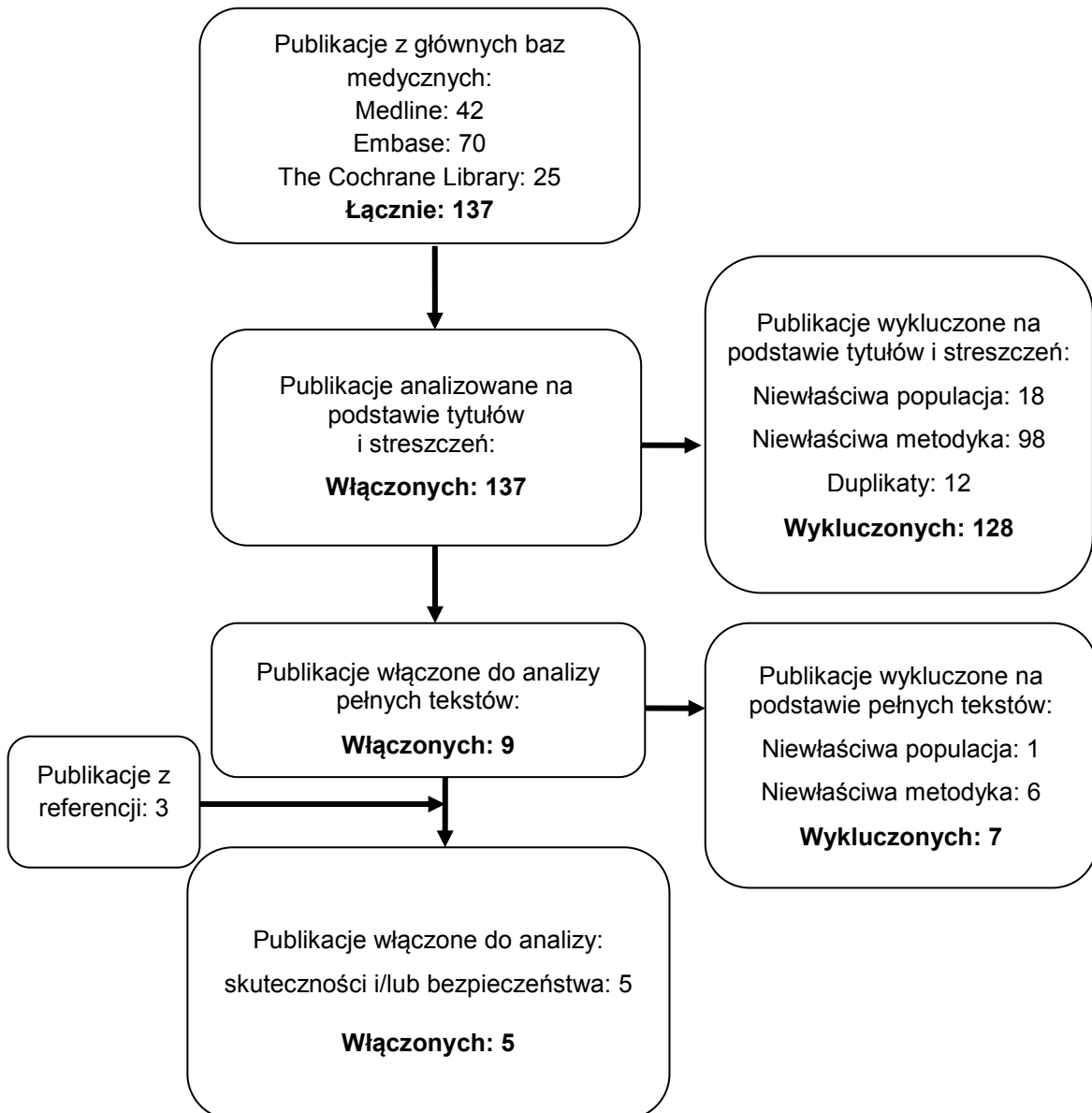
Włączono jedno randomizowane badanie eksperymentalne porównujące eltrombopag względem placebo (badanie *Cheng 2011a* [83]) wraz z dodatkowymi publikacjami do tego badania (publikacje: errata *Cheng 2011b* [82], *raport EMA 2010* [84], *raport GSK 2010* [86], *raport STA 2009* [85]).

---

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.8.

---

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [45]

## 8.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cook'a [14]. W załączniku 12.9 (Tabela 78) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [25]. Badania jednoramienne oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [56] jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [48]. W załączniku 12.9 przedstawiono wzory skal (Tabela 80, Tabela 81).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [20] (wzór skali w załączniku 12.9, Tabela 82).

## 8.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie odpowiedzi płytkowej) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. liczba tygodni z odpowiedzią płytkową) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)<sup>23</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub

<sup>23</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [57].

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 12.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

## 8.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 5 przeglądów systematycznych: *Cooper 2012* [61], *Keating 2012* [61], *Lam 2010* [64], *Cerosimo 2009* [60] i *Ipema 2009* [61]. Szczegółową charakterystykę przeglądów przedstawiono w załączniku 12.6. Do pierwszego włączono 3 badania RCT, porównujące skuteczność ROM vs PLC i ELT vs PLC w zwiększaniu liczby płytek krwi. W publikacji *Keating 2012* nie podano dokładnej liczby włączonych do analizy badań, jednakże w części dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 21 publikacji (w tym badania RCT, nierandomizowane z grupą kontrolną, jednoramienne i obserwacyjne). Do trzeciego przeglądu włączono 12 publikacji, w tym badania RCT, nierandomizowane z grupą kontrolną, jednoramienne lub dotyczące porównania dawek ROM. W publikacji *Cerosimo 2009* włączono łącznie 6 badań, w tym badania RCT (ROM vs PLC) i jedno badanie jednoramienne (ROM). Do ostatniego przeglądu systematycznego włączono 3 publikacje, w tym 2 badania RCT (ROM vs PLC) i jedno badanie jednoramienne (ROM).

### 8.8.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

W większości analizowanych przeglądach systematycznych nie przedstawiano oddzielnych wniosków dla populacji chorych po splenektomii. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, wyodrębniono jedynie pojedyncze wyniki dla tej subpopulacji.

Według autorów analizowanych przeglądów, ROM jest skuteczny w leczeniu chorych na ITP. W ramach porównania pośredniego wykazano, że ROM znacząco poprawia wskaźniki ogólnej odpowiedzi płytkowej w porównaniu do ELT [61]. Terapia ROM istotnie statystycznie i klinicznie zwiększa liczbę płytek krwi [61], częstość występowania długotrwałej odpowiedzi płytkowej i liczbę tygodni z odpowiedzią płytkową [61] w porównaniu do PLC oraz zmniejsza wymagania dla terapii towarzyszących (zmniejszenie ich dawki lub zaprzestanie stosowania) u chorych, opornych na inne opcje terapeutyczne [61, 61]. ROM poprawia jakość życia dorosłych chorych na ITP [61].

Z drugiej jednak strony w ramach porównania pośredniego wykazano wyższość ROM nad ELT w odniesieniu do długotrwałej odpowiedzi płytkowej, jednakże różnica między agonistami TPO nie była istotna statystycznie [61]. Ponadto, we wnioskach w jednym z analizowanych przeglądów systematycznych podkreślono, iż mimo faktu, że ROM jest

skuteczny w leczeniu ITP u dorosłych chorych, opornych na inne sposoby terapii, w tym splenektomię, to efekty jego działania są przejściowe i liczba płytek krwi wraca do stanu początkowego po zakończeniu leczenia [61].

Opinie autorów analizowanych przeglądów dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM są podzielone. Część z nich wskazuje, że ROM jest dobrze tolerowany przez chorych na ITP [60, 61]. Inni podchodzą do tej substancji bardziej krytycznie. Według autorów przeglądu *Ipema 2009* ROM wykazał większą częstość działań niepożądanych (w tym ciężkich) w porównaniu do PLC [61]. Pewnego rodzaju konsensus proponują autorzy przeglądu *Lam 2010*, którzy uważają, że do czasu pojawienia się m.in. wyników badań, oceniających w dłuższej perspektywie bezpieczeństwo ROM, substancja ta powinna zostać zarezerwowana dla chorych na oporną postać ITP lub chorych nietolerujących standardowego leczenia [64].

## 8.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ROM względem ELT. Odszukano jednak jedno badanie RCT (badanie *Kuter 2008*<sup>24</sup>), porównujące ROM i brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego) – w badaniach grupa kontrolna opisywana jako placebo (PLC), w związku z czym w dalszej części analizy dla uproszczenia zastosowano takie określenie. Do analizy włączono także jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, porównujące ELT względem PLC (brak stałego leczenia), które umożliwiło wykonanie porównania pośredniego ROM vs ELT (badanie *Cheng 2011a*).

Analizowane badania *Kuter 2008* i *Cheng 2011a* były podwójnie zaślepienie i randomizowane. W obu zastosowano podejście *superiority* do testowanej hipotezy badawczej. Niniejsze badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIa wg klasyfikacji doniesień naukowych, odnoszących się do terapii, zaprezentowanej w Wytycznych AOTM. Wiarygodność obu badań oceniono za pomocą skali Jadad na 4 lub 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (odpowiednio dla *Cheng 2011a* i *Kuter 2008*).

---

<sup>24</sup> publikacji *Kuter 2008* opisano wyniki 2 identycznych badań dotyczących ROM, różniących się jedynie wykonaniem przed udziałem w badaniu splenektomii lub jej brakiem, wyniki dla bezpieczeństwa przedstawiono łącznie, w związku z powyższym w opisach dane z tej publikacji traktowano jak wyniki jednego badania



W obu badaniach wzięli udział dorośli chorzy na ITP. W badaniu *Kuter 2008* przedstawiono wyniki dla dwóch grup: chorych po wykonanej splenektomii i tych, u których nie usunięto śledziony. Wyniki dotyczące oceny skuteczności przedstawiono oddzielnie dla każdej z populacji, natomiast większość wyników dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono łącznie, ze względu na fakt, iż w opinii autorów różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii były zbliżone. W badaniu *Cheng 2011a* brali udział zarówno chorzy po splenektomii jak również bez usuniętej śledziony. W odniesieniu do oceny skuteczności wyodrębniono część wyników dla subpopulacji chorych po splenektomii, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono łącznie.

W badaniu *Kuter 2008* chorych przydzielano losowo do grupy osób przyjmujących ROM lub PLC w iniekcjach podskórnych. Iniekcje podawano przez 24 tygodnie raz w tygodniu. Rozpoczęto od dawki początkowej 1 µg/kg. Dawka mogła być modyfikowana w zależności od odpowiedzi na leczenie .

W badaniu *Cheng 2011a* chorych zrandomizowano do grupy przyjmującej przez 26 tygodni doustnie ELT lub PLC. Dawka początkowa wynosiła 50 mg i była modyfikowana zależnie od odpowiedzi na leczenie.

Analizę uzupełniono o wyniki jednoramiennego, obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania (badanie *Khellaf 2011*), w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ROM w leczeniu dorosłych chorych na ITP. Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IVa wg klasyfikacji doniesień naukowych, odnoszących się do terapii, zaprezentowanej w Wytycznych AOTM. Jego wiarygodność oceniono za pomocą skali NICE na 8 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów oraz 5 gwiazdek w skali NOS. Badaną interwencją był ROM podawany w iniekcjach podskórnych. Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg na tydzień, następnie była dostosowywana w zależności od liczby płytek krwi (do maksymalnie 10 µg/kg na tydzień).

W analizie uwzględniono również dane z długookresowych badań jednoramiennych. Odnaleziono 3 publikacje *Bussel 2009*, *Gernsheimer 2010* oraz *Kuter 2013*. W większości z nich dane dotyczą tych samych chorych jednak, z uwagi na rozbieżności w okresach obserwacji oraz szczegółowych charakterystykach populacji w nich uczestniczących, w dalszej części analizy ich wyniki były opisywane jak wyniki niezależnych badań. W badaniach tych uczestniczyli chorzy, którzy brali wcześniej udział w innych badaniach, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ROM. Jakość każdego z nich

---

oceniono na 6 gwiazdek w skali NOS i 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE. Ze względu na ich metodykę nie zidentyfikowano odpowiedniej kategorii w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się terapii, do której mogły by być zaklasyfikowane. Wyniki przedstawiono dla maksymalnie 156 tygodni w publikacji *Busse* 2009, maksymalnie 144 tygodnie w publikacji *Gernsheimer* 2010 oraz maksymalnie 277 tygodni w publikacji *Kuter* 2013. Chorzy uprzednio stosujący ROM kontynuowali jego przyjmowanie a chorzy, u których stosowano PLC zmieniali terapię na ROM.

Wstępną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z nich zamieszczono w Załączniku (rozdział 12.7).

---

**Tabela 13.**  
**Charakterystyka badań pierwotnych, włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ROM lub ELT)	Komparator (PLC)
<i>Kuter 2008</i>	Dwa równoległe randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione badania III fazy (w analizie skuteczności uwzględniono dane dla jednego badania – w grupie chorych po przebytej splenektomii, natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa wykorzystano wyniki z obu badań ponieważ zostały one przedstawione łącznie); IIa; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	36 tygodni lub do momentu obniżenia płytek krwi poniżej $50 \times 10^9/l$ (okres leczenia ROM lub PLC pierwsze 24 tygodnie); w czasie od 25 do 36 tygodnia trwania badania oceniano jedynie liczbę płytek krwi	Dorośli chorzy na ITP	Grupa badana (ROM): N=42* Grupa kontrolna (PLC): N=21*	ROM s.c. (ang. <i>subcutaneous</i> - iniekcja podskórna) 1 raz w tyg., początkowa dawka: 1 µg/kg. Dawka mogła być dostosowywana w zależności od odpowiedzi płytkowej. Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 15 µg/kg (jednak w czasie trwania badania średnie tygodniowe dawki leku nie przekraczały 10 µg/kg)	PLC s.c. 1 raz w tyg. Początkowa dawka: 1 µg/kg. Algorytm dostosowywania dawek analogiczny jak dla ROM
<i>Cheng 2011a</i>	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy (w analizie skuteczności wykorzystano	Jadad: 4/5	26 tygodni (czas trwania leczenia ELT lub PLC wynosił 26 tygodni)	Dorośli chorzy na ITP	Grupa badana (ELT): N=135 Grupa kontrolna (PLC): N=62	ELT p.o. (łac. <i>per os</i> – doustnie) raz dziennie, dawka początkowa: 50 mg. Modyfikacje dawki następowały na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej.	PLC p.o. raz dziennie. Dawka początkowa: 50 mg. Algorytm dostosowywania dawek analogiczny jak ten dla ELT

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ROM lub ELT)	Komparator (PLC)
	dane dla chorych po splenektomii a w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane dla wszystkich: zarówno osób po wykonanej i niewykonanej splenektomii); IIa; <i>superiority</i>					<p><u>Leczenie wspomagające:</u> leczenie wspomagające stosowane u około 50% chorych w każdej z grup</p> <p><u>Doraźne leczenie ratunkowe:</u> możliwe było zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (wzrost dawki terapii początkowej, włączenie nowego leku, w celu zwiększenia liczby płytek krwi, transfuzja płytek krwi, splenektomia) podczas leczenia</p>	
<i>Khellaf 2011</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe; IVa	Skala NICE: 8/8 Skala NOS: 5 gwiazdek	104 tygodnie	Dorośli chorzy na ITP, utrzymująca się przez 3-12 miesięcy	Grupa badana (ROM): N=72	<p>ROM s.c. raz w tygodniu; dawka początkowa 1 µg/kg na tydzień, następnie dawka była dostosowywana w zależności od liczby płytek krwi</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające, w tym leczenie ratunkowe, zdefiniowane jako jakiegokolwiek lek podawany w celu krótkotrwałego zwiększenia liczby płytek krwi (np. IVIg, kortykosteroidy, anty-IgD, i/lub transfuzja płytek krwi). Potrzeba zwiększenia dawki leków wspomagających ponad dawkę początkową, również uznano za leczenie ratunkowe.</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ROM lub ELT)	Komparator (PLC)
<i>Bussel 2009, Gernsheimer 2010, Kuter 2013</i>	Długookresowa kontynuacja badań eksperymentalnych	Skala NICE: 7/8 Skala NOS: 6 gwiazdek	<i>Bussel 2009:</i> maks. 156 tyg., <i>Gernsheimer 2010:</i> maks. 144 tyg., <i>Kuter 2013:</i> maks. 277 tyg.	Dorośli chorzy na ITP	Grupa badana (ROM): <i>Bussel 2009:</i> N=143; <i>Gernsheimer 2010:</i> N=125; <i>Kuter 2013:</i> N=292	Wszyscy chorzy przyjmowali ROM s.c. raz w tygodniu, w dawce zgodnej z tą, którą otrzymywali w poprzednim badaniu, chyba, że upłynęło więcej niż 24 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki ROM. W takiej sytuacji terapię rozpoczynano od dawki 1 µg/kg/tydz. chorzy, którzy uprzednio przyjmowali PLC, rozpoczynali leczenie ROM od dawki 1 µg/kg/tydz.; <u>Leczenie wspomagające i leczenie ratunkowe:</u> chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające oraz leczenie ratunkowe.	n/d

\*dane dla chorych po splenektomii, łączna liczba chorych dla chorych po splenektomii i bez wykonanego zabiegu splenektomii, dla ROM N=83, dla PLC N=42  
Źródło: opracowanie własne

---

### 8.9.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Uwzględniono punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. W analizie skuteczności uwzględniono punkty końcowe dotyczące populacji chorych po splenektomii, natomiast w analizie bezpieczeństwa w przypadku, gdy były dostępne takie dane uwzględniano wyniki dla chorych po splenektomii, a wszystkie pozostałe wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa oceniano w populacji chorych po splenektomii oraz tych, u których nie wykonano tego zabiegu.

W zakresie jakości życia wzięto pod uwagę wyniki z badania *Kuter 2008* dotyczące zmiany wyniku kwestionariusza EQ5D (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz wykorzystywany do badania jakości życia chorych) oraz zmiany wyniku kwestionariusza ITP-PAQ (ang. *ITP - patient assessment questionnaire* – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną) ocenionych po 24 tygodniach badania. W badaniach *Cheng 2011a* oraz *Khellaf 2011* nie oceniano tych punktów końcowych.

W zakresie skuteczności, w badaniach *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011a* ujęto dwa wspólne punkty końcowe wykorzystane w ramach porównania pośredniego – długotrwałą odpowiedź płytkową podczas ostatnich 8 tygodni leczenia oraz odpowiedź płytkową ogółem. Długotrwałą odpowiedź płytkową oceniono również w badaniu *Khellaf 2011* (w badaniu nazwana jako podstawowa odpowiedź płytkowa). Dodatkowo w badaniu *Khellaf 2011* oceniono długotrwałą odpowiedź płytkową po 2 latach oraz niepowodzenie leczenia (punktów tych nie oceniono w pozostałych badaniach).

Ponadto, w badaniu *Kuter 2008* oceniono: przemijającą odpowiedź płytkową, zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego oraz przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego. W badaniach *Bussel 2009*, *Kuter 2013*, *Gernsheimer 2010* oceniano częstość występowania odpowiedzi płytkowej ogółem, liczbę tygodni z odpowiedzią płytkową oraz przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego.

Wśród punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również krwawień ocenianych jako niezależna kategoria, ze względu na duże znaczenie w analizowanej populacji.

---

---

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 14) oraz ich definicje (Tabela 15).

---

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badania randomizowane		Badania jednoramienne eksperymentalne	Badanie jednoramienne obserwacyjne
	<i>Kuter 2008</i>	<i>Cheng 2011a</i>	<i>Busse 2009, Kuter 2013, Gernsheimer 2010</i>	<i>Khellaf 2011</i>
Zmiana wyniku kwestionariusza ITP-PAQ	Oceniana po 24 tygodniach	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ5D (dla EQINDEX i EQVAS <sup>###</sup> )	Oceniana po 24 tygodniach	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Odpowiedź płytkowa ogółem	Oceniana od 2 do 25 tygodnia	Oceniana w czasie 26 tygodni	Oceniano w czasie od 2 do 277 tyg.	Nie oceniono
Długotrwała odpowiedź płytkowa	Oceniana podczas ostatnich 8 tygodni leczenia	Oceniana podczas ostatnich 8 tygodni leczenia	Nie oceniono	Oceniana w okresie ostatnich 8 tygodni leczenia <sup>#</sup>
Przemijająca odpowiedź płytkowa	Oceniana w czasie od 2 do 25 tygodnia	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową	Oceniana w czasie 24 tygodni	Nie oceniono	Oceniano w czasie 277 tyg. <sup>###</sup>	Nie oceniono
Zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego	Oceniane w czasie 12 tygodni	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających	Oceniane w czasie 12 tygodni	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono
Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego	Oceniane w czasie 24 tygodni	Nie oceniono	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniono
Długotrwała odpowiedź płytkowa (po 2 latach)*	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniana w 96, 100 i 104 tygodniu badania
Niepowodzenie leczenia	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Oceniane w czasie 104 tygodni



Punkt końcowy	Badania randomizowane		Badania jednoramienne eksperymentalne	Badanie jednoramienne obserwacyjne
	<i>Kuter 2008</i>	<i>Cheng 2011a</i>	<i>Bussel 2009, Kuter 2013, Gernsheimer 2010</i>	<i>Khellaf 2011</i>
Zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	Oceniane w czasie 24 tygodni	Oceniane w czasie 26 tygodni	Oceniano w czasie od 24 do 277 tyg.	Oceniane w czasie 104 tygodni
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Oceniane w czasie 24 tygodni	Oceniane w czasie 26 tygodni	Oceniano w czasie 156 i 277 tyg.	Nie oceniono
Zgony <sup>^</sup>	Oceniane w czasie 24 tygodni	Oceniane w czasie 26 tygodni	Oceniano w czasie 156 i 277 tyg.	Nie oceniono
Krwawienia <sup>^</sup>	Oceniane w czasie 24 tygodni	Nie oceniono	Oceniano w czasie od 24 do 277 tyg.	Nie oceniono
Działania niepożądane	Oceniane w czasie 24 tygodni	Nie oceniono	Oceniano w czasie od 24 do 277 tyg.	Nie oceniono

<sup>^</sup>dla badania *Kuter 2008* zaznaczone punkty końcowe przedstawiono dla subpopulacji chorych po splenektomii oraz ogółem (chorzy po i bez splenektomii);

\*dla badania *Khellaf 2011* wyodrębniono dodatkowy punkt końcowy dla długotrwałej odpowiedzi płytkowej, która obejmuje chorych z długotrwałą odpowiedzią płytkową oraz z korzyścią kliniczną po 2 latach;

#w badaniu *Khellaf 2011* zdefiniowana jako podstawowa odpowiedź płytkowa - liczba płytek krwi  $50 \times 10^9/l$ , z co najmniej podwojeniem wartości wyjściowej bez zastosowania interwencji ratunkowej w okresie ostatnich 8 tygodni;

##wyrażone jako odsetek czasu w badaniu, w którym utrzymywała się odpowiedź płytkowa na leczenie;

### ang. *EQ Index* – wykorzystywany w kwestionariuszu EQ5D indeks pięciu kategorii oceny stanu zdrowia: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność, lęk/depresja oraz ból/dyskomfort; ang. *EQ visual analogue scale* – wizualna skala analogowa wykorzystana w kwestionariuszu EQ5D

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 15.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami), *Cheng 2011a* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz *Khellaf 2011***

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Ocena skuteczności</b>				
<i>Kuter 2008</i>	Jakość życia (zmiana wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach)	<p>Oceniana na podstawie <b>kwestionariusza ITP-patient assessment questionnaire (ITP-PAQ)</b></p> <p>Kwestionariusz skonstruowany dla dorosłych chorych na ITP. Ocenia on wiele aspektów związanej ze zdrowiem jakości życia, m. in. objawy, zmęczenie, niepokój, strach, aktywność społeczną i ogólna jakość życia.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 44 pytań, zorganizowanych w 10 skal, mierzących zdrowie fizyczne, emocjonalne, pracę, aktywność społeczną, zdrowie reprodukcyjne kobiet oraz jakość życia ogółem. Oceny skal zostały znormalizowane od 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Chorzy oceniali się samodzielnie za pomocą tego kwestionariusza na początku badania (przed podawaniem ROM lub PLC) oraz w 4., 12. i 24. tygodniu badania. Jednocześnie chorzy nie znali swojej ówczesnej liczby płytek krwi.</p>	Wyższy wynik <b>kwestionariusza ITP-PAQ</b> wskazuje na lepszy stan zdrowia.	<p>Ocena jakości życia jest istotna klinicznie w leczeniu ITP.</p> <p>Za istotną klinicznie różnicę uznawano zmianę wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach o co najmniej 8-12 punktów dla: objawów, niepokoju, zdrowia psychicznego, aktywności społecznej, objawów menstruacyjnych kobiet, płodności i ogólnej jakości życia oraz od 10-15 dla zmęczenia i aktywności [119].</p>

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>Kuter 2008</i>		<p>Oceniana na podstawie <b>kwestionariusza Euro – Quality of Life Questionnaire (EQ-5D)</b></p> <p>Kwestionariusz stosowany u osób powyżej 12. roku życia. Służy do analizy stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina), lęk/depresja oraz ból/dyskomfort [28]. Dla każdej kategorii respondent może się ustosunkować, wybierając jedną z 3 odpowiedzi, gdzie odpowiedź 1 oznacza brak problemu, a odpowiedź trzecia ekstremalny problem. Na podstawie zaznaczonych odpowiedzi tworzony jest 5-cyfrowy kod, który odzwierciedla stan zdrowia danej osoby [37].</p> <p>Kwestionariusz ten jest podzielony na dwie części: pierwsza opiera się na wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQINDEX), druga zawiera natomiast skalę VAS, na której badany ocenia swój stan zdrowia (EQVAS) [28].</p>	Im wyższa cyfra w 5-cyfrowym kodzie, tym oceniana kategoria stanowi większy problem dla chorego.	<p>Ocena jakości życia jest istotna klinicznie w leczeniu ITP.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>
<i>Kuter 2008</i>	Odpowiedź płytkowa ogółem*	Co najmniej $50 \times 10^9/l$ płytek krwi podczas wizyty raz w tygodniu (nie uwzględniano odpowiedzi, które wystąpiły w czasie 8 tygodni od zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego).	Wystąpienie odpowiedzi płytkowej ogółem było zjawiskiem korzystnym.	Utrzymanie liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ (bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień [46, 53]. Analizowany jest on jako pierwszorzędowy punkt końcowy, będący wyznacznikiem skuteczności terapii, w związku z czym można go uznać za istotny klinicznie.
<i>Cheng 2011a</i>		<p>50 000 – 400 000/<math>\mu l</math> [(50 – 400) <math>\times 10^9/l</math>] płytek krwi podczas wizyty (przez pierwsze 6 tygodni raz w tygodniu, następnie co najmniej raz na 4 tygodnie).</p> <p>Nie uwzględniano odpowiedzi, które wystąpiły podczas doraźnego leczenia ratującego oraz aż do obniżenia się poziomu płytek poniżej <math>50 \times 10^9/l</math> po jego zaprzestaniu.</p>		
<i>Khellaf 2011</i>	Podstawowa odpowiedź płytkowa	Liczba płytek krwi $50 \times 10^9/l$ , z co najmniej podwojeniem wartości wyjściowej bez zastosowania interwencji ratunkowej w okresie ostatnich 8 tygodni.	Wystąpienie odpowiedzi płytkowej ogółem było zjawiskiem korzystnym.	Utrzymanie liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ (bezpieczna hemostatycznie

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>Kuter 2008</i>	Długotrwała odpowiedź płytkowa	Odpowiedź płytkowa przez co najmniej 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia. Osoby, otrzymujące doraźne leczenie ratunkowe [wzrost dawki terapii wspomagających (kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu) lub podanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi] w dowolnym momencie podczas badania, nie mogły zostać uwzględnione, jako osoby, u których wystąpiła długotrwała odpowiedź płytkowa.  Długotrwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM, tj. $\pm 1 \mu\text{g/kg}$ podczas ostatnich 8 tygodni leczenia.	Wystąpienie długotrwałej odpowiedzi płytkowej było zjawiskiem korzystnym.	liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień [46, 53]. Analizowany jest on jako pierwszorzędowy punkt końcowy, będący wyznacznikiem skuteczności terapii, w związku z czym można go uznać za istotny klinicznie.
<i>Cheng 2011a</i>		Odpowiedź płytkowa przez co najmniej 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia**. Osoby, otrzymujące doraźne leczenie ratunkowe [wzrost dawki leków towarzyszących***, podanie jakichkolwiek nowych leków na ITP, przetaczanie płytek krwi] w dowolnym momencie podczas badania, nie mogły zostać uwzględnione, jako osoby, u których wystąpiła długotrwała odpowiedź płytkowa.		
<i>Khellaf 2011</i>		Liczba płytek krwi większa niż $50 \times 10^9/l$ w co najmniej dwóch z trzech ostatnich ocen płytek w 22, 23 i 24 miesiącu leczenia, niezależnie od dalszego podawania ROM.		
<i>Kuter 2008</i>	Przemijająca odpowiedź płytkowa	Wystąpienie co najmniej 4 odpowiedzi płytkowych (bez długotrwałej odpowiedzi płytkowej) pomiędzy 2. i 25. tygodniem badania.	Wystąpienie przemijającej odpowiedzi płytkowej było zjawiskiem korzystnym.	Utrzymanie liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ (bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień [46, 53]. W związku z tym utrzymanie liczby płytek powyżej tego poziomu jest istotne klinicznie w leczeniu ITP.

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>Kuter 2008</i>	Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową	Liczba tygodni, podczas których wystąpiła odpowiedź płytkowa.	Im więcej liczby tygodni z odpowiedzią płytkową, tym korzystniej dla chorego.	Utrzymanie liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ (bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień [46, 53].
<i>Kuter 2008</i>	Zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego	Odstawienie kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu.	Zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego było zjawiskiem korzystnym.	b/d
<i>Kuter 2008</i>	Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%	Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających (kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu) o ponad 25%.	Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających była zjawiskiem korzystnym.	b/d
<i>Kuter 2008</i>	Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego	Wzrost dawki terapii wspomagających (kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu) lub podanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi.	Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego było zjawiskiem niekorzystnym.	b/d
<b>Ocena bezpieczeństwa</b>				
<i>Kuter 2008</i>	Zdarzenia/działania niepożądane i przypadki krwawienia	Zdarzenia/działania niepożądane były oceniane w 5-stopniowej skali: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodne (chory był świadomy objawu/symptomu, ale łatwo go tolerował);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowane (zdarzenie spowodowało dyskomfort, zakłócający codzienną aktywność);</li> <li>⊗ 3 - o ciężkim nasileniu (zdarzenie obezwładniające, uniemożliwiające pracę i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 - zagrażające życiu (podczas zdarzenia wystąpiło ryzyko zgonu);</li> <li>⊗ 5 - śmiertelne.</li> </ul>	Wystąpienie zdarzenia/działania niepożądanego i epizodu związanego z krwawieniem było zjawiskiem niekorzystnym.	Występowanie zdarzeń/działań niepożądanych i epizodu związanego z krwawieniem jest istotne klinicznie ponieważ ma kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o bezpieczeństwie terapii.

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>Cheng 2011a</i>	Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia/działania niepożądane były oceniane za pomocą kryteriów <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 3.0. gdzie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 0 – łagodne;</li> <li>⊕ 2 – umiarkowane;</li> <li>⊕ 3 - o ciężkim nasileniu;</li> <li>⊕ 4 - zagrażające życiu;</li> <li>⊕ 5 – śmiertelne [34].</li> </ul>		
<i>Khellaf 2011</i>		Oceniane w 5-stopniowej skali.		
<i>Kuter 2008</i>	Epizody związane z krwawieniem (BRE <sup>#</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Odrębne i rozpoznawalne przypadki krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratującej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie, jedno BRE może zawierać jedno lub wiele zdarzeń;</li> <li>⊕ Epizody krwawienia i/lub zastosowanie leczenia ratunkowego, pomiędzy którymi wystąpił 3-dniowy okres przerwy, gdzie koniec jednego zdarzenia i początek następnego były oceniane jako dwa BRE;</li> <li>⊕ Epizody krwawienia trwające długo były łagodzone w celu identyfikacji nowych BRE występujących jednocześnie.</li> </ul>		

\*odpowiedź płytkowa ogółem = przemijająca + długotrwała odpowiedź płytkowa;

\*\*ponieważ osoby ze stabilną liczbą płytek krwi były badane raz na miesiąc, nie wszyscy chorzy uzyskali 8 pomiarów;

\*\*\*leków na ITP, przyjmowanych w stałych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (ponad 3 miesiące w przypadku cyklosporyny, danazolu lub mykofenolanu mofetylu);

# ang. *bleeding-related episodes*

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.2. Ocena homogeniczności

Po wstępnej ocenie homogeniczności badań na podstawie metodyki i populacji do szczegółowej oceny homogeniczności, na podstawie której zostanie podjęta decyzja o zasadności wykonania porównania pośredniego zakwalifikowano badania *Kuter 2008* i *Cheng 2011a*.

Oba badania to randomizowane, podwójnie zaślepione próby kliniczne, w których podejście do testowanej hipotezy to *superiority*, a ich jakość została oceniona na 5 oraz 4 spośród 5 punktów w skali Jadad. Okres obserwacji w badaniach był zbliżony i wynosił 24 tygodnie w badaniu *Kuter 2008* i 26 tygodni w badaniu *Cheng 2011a*.

W badaniach uczestniczyli chorzy na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. W publikacji *Kuter 2008* przedstawiono wyniki dwóch badań o identycznej metodyce, które różniły się jedynie pod względem populacji: w jednym badaniu uczestniczyli chorzy po splenektomii, natomiast w drugim chorzy, u których nie wykonano splenektomii. Wyniki dotyczące oceny skuteczności przedstawiono oddzielnie dla każdej z populacji, natomiast większość wyników dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono łącznie, ze względu na fakt, iż w opinii autorów różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii były zbliżone. W badaniu *Cheng 2011a* brali udział zarówno chorzy po splenektomii jak również bez splenektomii. W odniesieniu do oceny skuteczności wyodrębniono część wyników dla subpopulacji chorych po splenektomii, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono łącznie.

Charakterystyka populacji pod względem udziału płci, wieku oraz rasy była zbliżona, wyjściowa liczba płytek krwi w obu badaniach również była podobna. Znaczącą różnicę pomiędzy badaniami odnotowano pod względem liczby wcześniejszych terapii. W badaniu *Kuter 2008* ponad 90% chorych miało co najmniej 3 terapie stosowane przed rozpoczęciem udziału w badaniu, natomiast w badaniu *Cheng 2011a* jedynie około 55%, przy czym należy odnotować, że około 80% miało co najmniej 2 wcześniejsze terapie. Dodatkowo w ocenie homogeniczności należy uwzględnić fakt, że w badaniu *Kuter 2008* leczenie wspomagające w czasie trwania badania stosowało około 30% chorych natomiast w badaniu *Cheng 2011a* około 50%.

W odniesieniu do analizowanych w badaniach punktów końcowych, ocena skuteczności w obu badaniach jest możliwa dla populacji chorych po splenektomii. Sposób definiowania punktów końcowych w obu badaniach był zbliżony, przy czym liczba wizyt kontrolnych

---

w badaniu *Cheng 2011a* była niższa. Z kolei ocena bezpieczeństwa w obu badaniach jest możliwa jedynie dla populacji mieszanej obejmującej chorych po splenektomii i bez splenektomii. Chorzy po splenektomii stanowili w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 50,6% i 50,0% w badaniu *Kuter 2008* oraz 37,0% populacji oraz 33,9% w badaniu *Cheng 2011a*.

Wskazane powyżej różnice pomiędzy badaniami, obniżające homogeniczność badań wskazują, że chorzy uczestniczący w badaniu *Cheng 2011a* mogli być w lepszym stanie ogólnym (uwzględniając liczbę uprzednio stosowanych terapii i wyjściową liczbę płytek krwi) niż ci uczestniczący w badaniu *Kuter 2008*, co sprawia, że wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych eltrombopagiem mogą być lepsze. Przyjmując jednak konserwatywne założenie, że w związku z takim układem danych interwencja badana nie jest faworyzowana, zdecydowano, że wykonanie porównania pośredniego wydaje się być uzasadnione.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).



**Tabela 16.**  
**Ocena homogeniczności badań Kuter 2008 i Cheng 2011a**

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja	
	Kuter 2008		Cheng 2011a						
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)					
Liczba chorych	42	21	135	62	n/d	n/d	Średnia	Średnia	
Liczba mężczyzn (%)	15 (35,7)	10 (47,6)	42 (31,1)	19 (30,6)	1,23 (0,59; 2,55)	2,06 (0,75; 5,66)	Wysoka	Wysoka	
Mediana wieku (zakres) [lata]	51 (27; 88)	56 (26; 72)	47 (34; 56)*	52,5 (43; 63)*	b/d	b/d	Wysoka	Wysoka	
Rasa biała, n (%)	34 (80,9)	19 (90,4)	101 (74,8)	44 (71,0)	1,43 (0,60; 3,39)	3,89 (0,82; 18,44)	Wysoka	Wysoka	
Podstawowe kryterium włączenia chorych	Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna u chorych po splenektomii		Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna (splenektomia możliwa, ale nie wymagana)		n/d	n/d	Wysoka (dla oceny skuteczności) Średnia (dla oceny bezpieczeństwa)**	Wysoka (dla oceny skuteczności) Średnia (dla oceny bezpieczeństwa)**	
Mediana czasu trwania ITP (zakres) [lata]	7,75 (0,6; 44,8)	8,50 (1,1; 31,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	
Liczba uprzednio stosowanych terapii, n (%)	≥2	b/d	b/d	105 (77,7)	50 (80,6)	b/d	b/d	b/d	b/d
	≥3	39 (92,8)	20 (95,2)	75 (55,5)	32 (51,6)	10,40 (3,06; 35,31)	18,75 (2,37; 148,47)	Niska	Niska
	≥4	b/d	b/d	51 (37,8)	20 (32,2)	b/d	b/d	b/d	b/d
	≥5	b/d	b/d	35 (25,9)	11 (17,7)	b/d	b/d	b/d	b/d
Leczenie wspomagające w czasie trwania badania, n (%)	12 (28,6)	6 (28,6)	63 (46,7)	31 (50,0)	0,46 (0,22; 0,97)	0,40 (0,14; 1,17)	Średnia	Średnia	

Populacja – dane demograficzne

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
		Kuter 2008		Cheng 2011a					
		Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)				
Średnia liczba płytek krwi (zakres) [ $10^9/l$ ]		14 (3; 29)	15 (2; 28)	16 (8; 22)*	16 (9; 24)*	b/d	b/d	Wysoka	Wysoka
Mediana stężenia trombopoetyny (zakres) [pg/ml]		113 (31; 586)	124 (31; 744)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Interwencja		ROM s.c.; dawka początkowa 1µg/kg dostosowywana na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej (maks. 15 µg/kg)	PLC s.c., dawka początkowa 1µg/kg dostosowywana na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej (maks. 15 µg/kg)	ELT doustnie p.o.; dawka początkowa 50 mg raz dziennie, dostosowywana na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej (min. 25 mg maks. 75 mg)	PLC doustnie p.o.; dawka początkowa 50 mg raz dziennie, dostosowywana na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej (min. 25 mg maks. 75mg)	n/d	n/d	n/d	Wysoka***
Wspólne punkty końcowe, definicja		<ul style="list-style-type: none"> <li>* Odpowiedź płytkowa;</li> <li>* Długotrwała odpowiedź płytkowa;</li> <li>* Częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</li> </ul> Szczegółowy sposób definiowania punktów końcowych w badaniach przedstawiono w rozdziale 8.9.1				n/d	n/d	Średnia	Średnia
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Okres obserwacji	24 tygodnie		26 tygodni		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Liczba ośrodków	35 (USA, Europa)		75 (USA, Europa, Kanada, Nowa Zelandia, Azja, Afryka)		n/d	n/d	Średnia	Średnia
	Ocena w skali Jadad	5/5		4/5		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
	Kuter 2008		Cheng 2011a					
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)				
Podjęcie do testowania hipotezy	Superiority		Superiority		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

\*mediana (rozstęp międzykwartyłowy);

\*\*w ramach oceny skuteczności z badania *Cheng 2011a* uwzględniono wyniki dla podgrupy chorych po splenektomii, w związku z czym wyniki z obu badań dotyczyły wyłącznie chorych po splenektomii; w ramach oceny bezpieczeństwa w obu badaniach uwzględniono wyniki dla populacji obejmującej chorych po splenektomii oraz bez splenektomii, w publikacji *Kuter 2008* opublikowano wyniki dwóch badań w jednym uczestniczyli chorzy po splenektomii w drugim bez splenektomii, w ocenie bezpieczeństwa wyniki przedstawiono łącznie dla obu badań, chorzy po splenektomii stanowili w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 50,6% i 50,0%. W badaniu *Cheng 2011a* chorzy po splenektomii stanowili odpowiednio 37,0% populacji oraz 33,9%;

\*\*\*wysoka ocena dotyczy faktu, że w obu grupach stosowano PLC, natomiast informacje odnośnie leczenia wspomagającego w każdej z grup oceniono w ramach kategorii opisujących populację

Źródło: opracowanie własne

## 8.10. Ocena skuteczności romiplostym względem placebo

Skuteczność romiplostymu względem placebo została oceniona na podstawie badania *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) dla następujących punktów końcowych:

### Jakość życia

- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza ITP-PAQ po 24 tygodniach;
- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza EQ5D (dla EQINDEX i EQVAS) po 24 tygodniach;

### Odpowiedź na leczenie

- ⊗ odpowiedź płytkowa ogółem od 2 do 25 tygodnia;
- ⊗ długotrwała odpowiedź płytkowa podczas ostatnich 8 tygodni leczenia (18.-25. tydzień);
- ⊗ przemijająca odpowiedź płytkowa w czasie od 2 do 25 tygodnia;
- ⊗ liczba tygodni z odpowiedzią płytkową w czasie 24 tygodni;

### Leczenie wspomagające i ratunkowe

- ⊗ zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego w czasie 12 tyg.
- ⊗ redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25% w czasie 12 tyg.
- ⊗ przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego w czasie 24 tygodni.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź płytkowa ogółem), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1, wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie odpowiedzi płytkowej ogółem parametr OR wyniósł 22,20 (95% CI: 7,84; 62,83), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych romiplostymem jest 22,2 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

---

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,79 (95% CI: 0,65; 0,92), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było 79% większe w grupie leczonej romiplostymem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza, że należy poddać 2 chorych leczeniu romiplostymem zamiast zastosować placebo, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi płytkowej ogółem w czasie około 24 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego parametr OR wyniósł 0,27 (95% CI: 0,09; 0,80) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ROM stanowi 27% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wyniosła -0,31 (95% CI: -0,56; -0,06) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 31% mniejsze w grupie leczonej ROM niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 2; 17), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu romiplostymem zamiast zastosować placebo, aby uniknąć wystąpienia jednego przypadku konieczności przyjmowania doraźnego leczenia ratunkowego w czasie około 24 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

---

---

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, OR, RD, NNT, NNH zamieszczono w rozdziale 8.7.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **8.10.1. Jakość życia**

Z powodu braku danych dotyczących liczebności grup chorych w podziale na splenektomię/ brak splenektomii oraz interwencję (ROM/PLC) w publikacji *George 2009*, w celu przeprowadzenia obliczeń statystycznych przyjęto liczebność chorych we wspomnianych podgrupach zgodnie z populacją ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) przedstawioną w publikacji *Kuter 2008*.

Chorzy po splenektomii po terapii romiplostymem wykazali istotną statystycznie poprawę w wynikach kwestionariusza ITP-PAQ, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w 4 z 10 skal ITP-PAQ, tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem.

Za istotną klinicznie różnicę uznawano zmianę wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach o co najmniej 8-12 punktów dla: objawów, niepokoju, zdrowia psychologicznego, aktywności społecznej, objawów menstruacyjnych kobiet, płodności i ogólnej jakości życia oraz od 10-15 dla zmęczenia i aktywności. Dla objawów, niepokoju, aktywności społecznej i objawów menstruacyjnych kobiet, zmianę względem wartości początkowej jak również dla różnicy względem placebo można uznać za istotną klinicznie. Dla płodności różnica względem wartości początkowych w grupie ROM nie była istotna klinicznie jednak, różnica pomiędzy grupami pomimo braków różnic w istotności statystycznej była istotna klinicznie. Dla zdrowia psychologicznego oraz ogólnej jakości życia różnicę istotną klinicznie wykazano jedynie dla zmiany względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---

Tabela 17.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza oceny chorych na ITP (ITP-PAQ) po 24 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową u chorych po splenektomii na podstawie badania *Kuter 2008* (publikacja *George 2009*)

Badanie (publikacja)	Skala kwestionariusza	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>24 tygodnie</b>							
<b>Zdrowie fizyczne</b>							
<i>Kuter 2008</i> ( <i>George 2009</i> )	<b>Objawy</b>	10,86 (22,42)	42	0,49 (13,56)	21	10,37 (1,45; 19,29)	TAK
	<b>Niepokój</b>	24,69 (35,19)	42	4,44 (27,17)	21	20,25 (4,49; 36,01)	TAK
	<b>Zmęczenie</b>	3,95 (25,60)	42	4,94 (22,64)	21	-0,99 (-13,39; 11,41)	NIE
	<b>Aktywność</b>	15,80 (35,19)	42	11,85 (24,88)	21	3,95 (-11,10; 19,00)	NIE
<b>Zdrowie emocjonalne</b>							
<i>Kuter 2008</i> ( <i>George 2009</i> )	<b>Strach</b>	15,31 (22,42)	42	8,40(15,86)	21	6,91 (-2,68; 16,50)	NIE
	<b>Zdrowie psychologiczne</b>	16,30 (32,01)	42	11,85 (13,56)	21	4,45 (-6,84; 15,74)	NIE
<b>Praca</b>							
<i>Kuter 2008</i> ( <i>George 2009</i> )	<b>Praca</b>	16,79 (38,43)	42	0,99 (29,42)	21	15,80 (-1,33; 32,93)	NIE
<b>Aktywność społeczna</b>							
<i>Kuter 2008</i> ( <i>George 2009</i> )	<b>Aktywność społeczna</b>	16,79 (32,01)	42	-2,47 (31,67)	21	19,26 (2,61; 35,91)	TAK
<b>Zdrowie reprodukcyjne kobiet</b>							
<i>Kuter 2008</i> ( <i>George 2009</i> )	<b>Zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem</b>	9,88 (24,88)	21	-12,35 (24,58)	11	22,23 (4,22; 40,24)	TAK
	<b>Objawy menstruacyjne</b>	22,22 (49,77)	21	-6,42 (37,68)	11	28,64 (-2,16; 59,44)	NIE
	<b>Płodność</b>	0,00 (6,78)	21	-18,27 (49,12)	11	18,27 (-10,90; 47,44)	NIE
<b>Ogólna jakość życia</b>							
<i>Kuter 2008</i> ( <i>George 2009</i> )	<b>Ogólna jakość życia</b>	12,84 (32,01)	42	12,84 (18,10)	21	0,00 (-12,40; 12,40)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z *raportu STA 2008* oceniano również zmianę wyników dla skal EQINDEX i EQVAS kwestionariusza EQ5D. W grupie stosującej ROM w obu skalach po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku, z kolei u chorych stosujących PLC nastąpiło pogorszenie wyniku. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamieną statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**

**Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ5D (dla EQINDEX i EQVAS) po 24 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową u chorych po splenektomii na podstawie badania Kuter 2008 (raport STA 2008)**

Badanie (publikacja)	Skala kwestionariusza	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kuter 2008 (raport STA 2008)	24 tygodnie						
	EQINDEX	0,03 (0,17)	37	-0,05 (0,21)	21	0,08 (-0,03; 0,19)	NIE
	EQVAS	2,79 (21,41)	33	-1,81 (14,83)	21	4,60 (-5,07; 14,27)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.2. Odpowiedź na leczenie

W odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem jak również długotrwałej odpowiedzi płytkowej i przemijającej odpowiedzi płytkowej wykazano istotne statystycznie różnice dla porównania ROM względem PLC.

Odpowiedź płytkowa ogółem wystąpiła u prawie 80% chorych w grupie ROM i u żadnego chorego w grupie PLC w czasie trwania terapii, z kolei długotrwałą odpowiedź płytkową (ocenianą podczas ostatnich 9-u tygodni trwania leczenia) odnotowano u prawie 40% chorych stosujących ROM.

Podczas ostatnich 8-u tygodni leczenia, kiedy określana była długotrwała odpowiedź płytkowa, średnia tygodniowa liczba płytek krwi u osób po splenektomii przyjmujących ROM wahała się od  $56 \times 10^9$  do  $85 \times 10^9/l$ , natomiast u osób przyjmujących PLC od  $13 \times 10^9$  do  $21 \times 10^9/l$ . Dwie osoby (4,8%) po splenektomii 12 tygodni po odstawieniu leczenia ROM miały co najmniej  $50 \times 10^9/l$  płytek krwi.

Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT wskazują, że siła interwencji jest duża.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 19.**

**Częstość występowania odpowiedzi płytkowej u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania *Kuter 2008***

Badanie	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
<i>Kuter 2008</i>	2.-25. tydzień									
	Odpowiedź płytkowa ogółem	33 (78,6)	42	0 (0,0)	21	22,20 (7,84; 62,83)	0,79 (0,65; 0,92)	2 (2; 2)	TAK	
	18.-25. tydzień									
	Długotrwała odpowiedź płytkowa	16 (38,1)	42	0 (0,0)	21	7,23 (2,19; 23,87)	0,38 (0,22; 0,54)	3 (2; 5)	TAK	
	Długotrwała odpowiedź płytkowa (łącznie z osobami, które otrzymały doraźne leczenie ratunkowe)	19 (45,2)	42	1 (4,8)	21	16,52 (2,03; 134,69)	0,40 (0,23; 0,58)	3 (2; 5)	TAK	
	Długotrwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM	13 (31,0)	42	0 (0,0)	21	6,42 (1,78; 23,20)	0,31 (0,16; 0,46)	4 (3; 7)	TAK	
	2.- 25. tydzień									
Przemijająca odpowiedź płytkowa	17 (40,5)	42	0 (0,0)	21	7,55 (2,34; 24,35)	0,40 (0,25; 0,56)	3 (2; 4)	TAK		

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Kuter 2008* oceniano również ile wynosiła średnia liczba tygodni, podczas których odnotowywano występowanie odpowiedzi płytkowej. W grupie leczonej ROM wynosiła ona 12,3 tygodnia natomiast w grupie PLC jedynie 0,2 tygodnia. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 20**

**Średnia liczba tygodni z odpowiedzią płytkową u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania *Kuter 2008***

Badanie	Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (90% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Kuter 2008</i>	24 tyg.						
	Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową	12,3 (7,78)	42	0,2 (0,46)	21	12,10 (9,74; 14,46)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.3. Leczenie wspomagające i ratunkowe

W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu 12 chorych w grupie ROM oraz 6 chorych w grupie PLC stosowało leczenie wspomagające (kortykosteroidy, azatiopryna i/lub danazol). W czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania 66,7% chorych stosujących ROM zaprzestało stosować leczenie wspomagające. W grupie PLC wszyscy chorzy kontynuowali jego stosowanie. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść ROM.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**

**Odsetek chorych, którzy zaprzestali stosowania leczenia wspomagającego u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania *Kuter 2008***

Badanie	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kuter 2008</i>	12 tyg.								
	Zaprzestanie leczenia wspomagającego*	8 (66,7)	12	0 (0,0)	6	12,81 (1,88; 87,06)	0,67 (0,35; 0,99)	2 (2; 3)	TAK

\*kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu

Źródło: opracowanie własne

W grupie chorych wyjściowo stosujących leczenie wspomagające u 33,3% chorych leczonych ROM i 16,7% chorych leczonych PLC zredukowano dawkę co najmniej 1 spośród leków wspomagających o ponad 25% w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**

**Częstość występowania redukcji dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25% u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania *Kuter 2008***

Badanie	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kuter 2008</i>	1.-12. tydzień								
	Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%*	4 (33,3)	12	1 (16,7)	6	2,50 (0,21; 29,25)	0,17 (-0,23; 0,57)	NIE	

\*kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Kuter 2008* oceniano również częstość przyjmowania doraźnego leczenia ratunkowego. W grupie ROM w czasie 24 tygodni było ono zastosowane u 26,2% chorych natomiast w grupie PLC u 57,1% chorych. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść ROM.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**

**Częstość przyjmowania doraźnego leczenia ratunkowego u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania *Kuter 2008***

Badanie	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kuter 2008</i>	24 tyg.								
	Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego*	11 (26,2)	42	12 (57,1)	21	0,27 (0,09; 0,80)	-0,31 (-0,56; -0,06)	4 (2; 17)	TAK

\*dorażne leczenie ratunkowe – wzrost dawki terapii wspomagających (kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu) lub podanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.11. Podsumowanie oceny skuteczności romiplostymu względem placebo

Skuteczność romiplostymu względem braku zastosowania stałej terapii (stosowania jedynie doraźnego leczenia ratującego) została oceniona na podstawie badania *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania romiplostymu względem placebo oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *Kuter 2008* oceniono jako wysoką. Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym przedstawiono opis randomizacji, pozwalający wnioskować, że ukrycie kodu randomizacji było prawidłowe. Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc odnotować wystąpienie istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. W ramach oceny skuteczności populacja była w pełni dopasowana do analizowanej w niniejszym raporcie populacji docelowej. Utrata chorych z badania była niewielka. Nie odnotowano innych znaczących ograniczeń metodologicznych badania.

Wagę punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie oceniono jako krytyczną. Podstawę do oceny odpowiedzi na leczenie jako istotnego klinicznie punktu końcowego stanowił fakt, iż utrzymanie liczby płytek krwi powyżej  $50 \times 10^9/l$  (bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień. Częstość występowania odpowiedzi płytkowej stanowi zatem wyznacznik skuteczności terapii. Wagę pozostałych punktów końcowych oceniono jako wysoką.

Analiza skuteczności romiplostymu wykazała jego wyższą skuteczność względem braku zastosowania stałej terapii w odniesieniu do zmiany jakości życia chorych. Istotną statystycznie różnicę odnotowano dla 4 skal kwestionariusza ITP-PAQ (objawy, niepokój, aktywność społeczna, zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem). Za istotną klinicznie różnicę uznawano zmianę wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach o co najmniej 8-12 punktów dla: objawów, niepokoju, zdrowia psychicznego, aktywności społecznej, objawów menstruacyjnych kobiet, płodności i ogólnej jakości życia oraz od 10-15 dla zmęczenia i aktywności. Dla objawów, niepokoju, aktywności społecznej i objawów menstruacyjnych kobiet zmianę względem wartości początkowej jak również dla różnicy względem braku zastosowania stałej terapii można uznać za istotną klinicznie. Dla płodności różnica

---

---

względem wartości początkowych w grupie ROM nie była istotna klinicznie, jednak różnica pomiędzy grupami pomimo braków różnic w istotności statystycznej była istotna klinicznie. Dla zdrowia psychicznego i ogólnej jakości życia różnicę istotną klinicznie wykazano jedynie dla zmiany względem wartości początkowych.

Znamienną statystycznie przewagę romiplostymu wykazano również w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem jak również długotrwałej i przemijającej odpowiedzi płytkowej. Ponadto, liczba tygodni w czasie, których odnotowywano wystąpienie odpowiedzi płytkowej była istotnie statystycznie dłuższa u chorych leczonych ROM.

Wykazano także, że po zastosowaniu terapii ROM liczba chorych, która zaprzestała stosować leczenie wspomagające była znamienne wyższa, a liczba chorych przyjmujących doraźne leczenie ratunkowe znamienne niższa w porównaniu z grupą kontrolną.

Dla analizowanych zmiennych dychotomicznych, dla których wykazano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami, w każdym przypadku uzyskano niskie wartości parametru NNT, co świadczy o dużej sile interwencji.

Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi grupy kontrolnej.

Podsumowanie wyników dla porównania romiplostymu względem braku zastosowania stałej terapii zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 24.**  
**Podsumowanie skuteczności dla porównania romiploctymu względem placebo**

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)			
<b>Jakość życia</b>									
Zmiana wyniku kwestionariusza ITP-PAQ w czasie 24 tygodni	Objawy	MD=10,37 (1,45; 19,29)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Niepokój	MD=20,25 (4,49; 36,01)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Zmęczenie	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,99 (-13,39; 11,41)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Aktywność	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=3,95 (-11,10; 19,00)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Strach	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=6,91 (-2,68; 16,50)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Zdrowie psychiczne	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=4,45 (-6,84; 15,74)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Praca	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=15,80 (-1,33; 32,93)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Aktywność społeczna	MD=19,26 (2,61; 35,91)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
	Zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem	MD=22,23 (4,22; 40,24)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Objawy menstruacyjne	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=28,64 (-2,16; 59,44)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Płodność	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=18,27 (-10,90; 47,44)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Ogólna jakość życia	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,00 (-12,40; 12,40)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ5D – skala EQINDEX w czasie 24 tyg.		n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ5D – skala EQVAS w czasie 24 tyg.		n/d	n/d	n/d	n/d	MD=4,60 (-5,07; 14,27)	n/d	Wysoka	Krytyczna
<b>Odpowiedź na leczenie</b>									
Odpowiedź płytkowa ogółem 2.-25. tydzień		OR=22,20 (7,84; 62,83)	RD=0,79 (0,65; 0,92) NNT=2 (2; 2)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Długotrwała odpowiedź płytkowa 18.-25. tydzień		OR=7,23 (2,19; 23,87)	RD=0,38 (0,22; 0,54) NNT=3 (2; 5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Długotrwała odpowiedź płytkowa (łącznie z osobami, które otrzymały doraźne leczenie ratunkowe) 18.-25. tydzień	OR=16,52 (2,03; 134,69)	RD=0,40 (0,23; 0,58) NNT=3 (2; 5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Długotrwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM 18.-25. tydzień	OR=6,42 (1,78; 23,20)	RD=0,31 (0,16; 0,46) NNT=4 (3; 7)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Przemijająca odpowiedź płytkowa 2.- 25. tydzień	OR=7,55 (2,34; 24,35)	RD=0,40 (0,25; 0,56) NNT=3 (2; 4)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową w czasie 24 tyg.	MD=12,10 (9,74; 14,46)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<b>Leczenie wspomagające i ratunkowe</b>								
Zaprzestanie leczenia wspomagającego w czasie 12 tyg.	OR=12,81 (1,88; 87,06)	RD=0,67 (0,35; 0,99) NNT=2 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25% w czasie 12 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,50 (0,21; 29,25)	RD=0,17 (-0,23; 0,57)	Wysoka	Wysoka
Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego w czasie 24 tyg.	OR=0,27 (0,09; 0,80)	RD=-0,31 (-0,56; -0,06) NNT=4 (2; 17)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Źródło: opracowanie własne



---

## 8.12. Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz *Cheng 2011a* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Analiza była możliwa jedynie dla 2 punktów końcowych:

- ⊕ długotrwała odpowiedź płytkowa;
- ⊕ odpowiedź płytkowa ogółem.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów statystycznych zamieszczono w rozdziale 8.10.

Wyniki przedstawiono w poniższym rozdziale.

### 8.12.1. Odpowiedź na leczenie

W odniesieniu do częstości występowania długotrwałej odpowiedzi na leczenie ocenianej w obu badaniach w czasie ostatnich 8 tygodni trwania leczenia nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT.

Istotną statystycznie różnicę (ocenioną na podstawie wartości parametru RD) na korzyść romiplostymu wykazano natomiast dla częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem. Ponadto niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 25.**

**Częstość występowania odpowiedzi płytkowych u chorych po splenektomii, porównanie pośrednie ROM vs ELT na podstawie badań Kuter 2008 i Cheng 2011a (raport GKS 2010)**

Punkt końcowy	Badanie Kuter 2008					Badanie Cheng 2011a (raport GKS 2010)					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Długotrwała odpowiedź płytkowa	16 (38,1)	42	0 (0,0)	21	OR=7,23 (2,19; 23,87)	19 (38,0)	50*	1 (4,8)	21	OR=12,26 (1,52; 98,90)	OR=0,59 (0,05; 6,53)	n/d	NIE
					RD=0,38 (0,22; 0,54)					RD=0,33 (0,17; 0,49)			
Odpowiedź płytkowa ogółem	33 (78,6)	42	0 (0,0)	21	OR=22,20 (7,84; 62,83)	26 (52,0)	50*	2 (9,5)	21	OR=10,29 (2,16; 48,93)	OR=2,16 (0,33; 14,07)	3 (2; 8)	TAK
					RD=0,79 (0,65; 0,92)					RD=0,42 (0,24; 0,61)			

\*w publikacji Cheng 2011a nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie wyników dla podgrupy chorych po splenektomii, wskazano, że długotrwała odpowiedź płytkowa wystąpiła u 19 z 37 chorych, dla których możliwa była ocena, ze względu na brak odpowiednich wartości dla grupy PLC, zgodnie z raportem GKS 2010 wyniki przedstawiono dla populacji ITT, podejście takie pozostaje w zgodzie ze sposobem analizy wyników w badaniu Kuter 2008, dla którego również przedstawiono wyniki dla populacji ITT

Źródło: opracowanie własne

## 8.13. Podsumowanie oceny skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz *Cheng 2011a* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania romiplostymu względem eltrombopagu oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *Kuter 2008* została oceniona w rozdziale 8.11.

Jakość danych z badania *Cheng 2011a* oceniono jako wysoką. Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w którym przedstawiono opis randomizacji, pozwalający wnioskować, że ukrycie kodu randomizacji było prawidłowe. Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc odnotować wystąpienie istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. W ramach oceny skuteczności populacja była w pełni dopasowana do analizowanej w niniejszym raporcie populacji docelowej. Utrata chorych z badania była niewielka. Nie odnotowano innych znaczących ograniczeń metodologicznych badania.

Jakość danych będących wynikiem porównania pośredniego nie może być oceniona jako wysoka pomimo, wysokiej jakości badań ze względu, iż jest to porównanie pośrednie co zgodnie z metodologią GRADE stanowi podstawę do obniżenia ich jakości. Dodatkowo ocenę homogeniczności badań można uznać, za co najwyżej średnią co również stanowi ograniczenie wyników. W związku z powyższym jakość danych dla porównania pośredniego oceniono jako średnią. Wagę punktów końcowych poddanych analizie oceniono jako krytyczną ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o skuteczności terapii (szczegółowy opis w rozdziale 8.9.1).

Analiza skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu wykazała znamiennej statystycznie przewagę ROM w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy grupami dla częstości występowania długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

Tabelaryczne zestawienie wyników dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 8.12.1 (Tabela 25).

---

## 8.14. Ocena bezpieczeństwa romiplostymu względem placebo

Według Cochrane Handbook [24] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji zdarzeń i działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działan niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. częstość występowania bólu głowy) wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności nie zawierający 1 wskazuje na przewagę grupy kontrolnej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania bólu głowy parametr OR wyniósł 2,98 (95% CI: 0,82; 10,89) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ROM jest 2,98 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wyniosła 0,12 (95% CI: 0,002; 0,23) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 12% wyższe w grupie leczonej ROM niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 8 (95% CI: 4; 500), co oznacza, że podanie 8 chorym romiplostymu zamiast placebo, spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku bólu głowy w czasie około 24 tygodni.

W badaniu *Kuter 2008* wskazano, że nie ma różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi po splenektomii oraz bez splenektomii w związku z czym

---

wyniki przedstawiono łącznie. W dodatkowych publikacjach do tego badania wyodrębniono jednak część wyników dla populacji chorych po splenektomii. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto następujące założenia odnośnie prezentacji danych dotyczących bezpieczeństwa ROM względem PLC:

- ⊕ w przypadku, gdy dany punkt końcowy był raportowany dla populacji po splenektomii oraz populacji ogólnej przedstawiano jedynie wynik dla populacji po splenektomii (będącej populacją docelową)<sup>25</sup>;
- ⊕ w przypadku, gdy punkt końcowy był raportowany jedynie dla populacji ogólnej również był uwzględniany w analizie (populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane, a brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii stanowi dodatkowe uzasadnienie takiego podejścia).

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

---

<sup>25</sup> Wyjątek stanowi sytuacja, w której dany punkt końcowy został uwzględniony dla porównania z PLC dla subpopulacji po splenektomii, natomiast w ramach porównania pośredniego był uwzględniany w populacji ogólnej (chorzy po splenektomii i bez splenektomii), ponieważ dane z badania *Cheng 2011a* dostępne są jedynie dla populacji ogólnej

---

## 8.14.1. Subpopulacja chorych po splenektomii

### 8.14.1.1. Zgony

W odniesieniu do częstości występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**

**Częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania *Kuter 2008 (raport STA 2008)***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
24 tygodnie								
<i>Kuter 2008 (raport STA 2008)</i>	Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0,0)	42	3 (14,3)	21	0,05 (0,00; 0,52)	-0,14 (-0,30; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.1.2. Zdarzenia niepożądane

W czasie 24 tygodni co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u wszystkich chorych stosujących ROM oraz 95,2% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu wystąpiły odpowiednio u 35,7% chorych i 33,3% chorych, a zdarzenia zagrażające życiu u 4,8% i 0% chorych. Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania *Kuter 2008 (raport STA 2008)***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
24 tygodnie								
<i>Kuter 2008 (raport STA 2008)</i>	Zdarzenia niepożądane (ogółem)	42 (100,0)	42	20 (95,2)	21	6,22 (0,24; 159,40)	0,05 (-0,06; 0,16)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	15 (35,7)	42	7 (33,3)	21	1,11 (0,37; 3,36)	0,02 (-0,22; 0,27)	NIE
	Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	2 (4,8)	42	0 (0,0)	21	2,65 (0,12; 57,82)	0,05 (-0,05; 0,14)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.1.3. Krwawienia

Analiza częstości występowania krwawień również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Krwawienia wystąpiły u 66,7% chorych w grupie ROM i 71,4% w grupie PLC, przy czym krwawienia w stopniu 2. lub wyższym odnotowano jedynie u 21,4% chorych stosujących ROM i aż 40% chorych stosujących PLC. Częstość występowania istotnych klinicznie przypadków krwawień (stopień 3. lub wyższy) była jeszcze niższa i wynosiła 9,5% w grupie ROM i 19% w grupie PLC.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

**Częstość występowania przypadków krwawienia (stopień 2. lub większy) u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania Kuter 2008 (publikacja Gernsheimer 2010, raport STA 2008, raport EMA 2008)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>24 tygodnie</b>								
<i>Kuter 2008 (raport STA 2008)</i>	Przypadki krwawienia (ogółem)	28 (66,7)	42	15 (71,4)	21	0,80 (0,25; 2,51)	-0,05 (-0,29; 0,19)	NIE
<i>Kuter 2008 (Gernsheimer 2010)</i>	Przypadki krwawienia (stopień 2. lub wyższy)*#	9 (21,4)	42	8 (40,0**)	20	0,41 (0,13; 1,30)	-0,19 (-0,43; 0,06)	NIE
<i>Kuter 2008 (raport EMA 2008)</i>	Przypadki krwawienia (stopień 3. lub wyższy) – istotne klinicznie	4 (9,5)	42	4 (19,0)	21	0,45 (0,10; 2,00)	-0,10 (-0,29; 0,09)	NIE

\*Ocenione przez badacza: 1-łagodne (chory był świadomy objawu/symptomu, ale łatwo go tolerował), 2-umiarkowane (zdarzenie spowodowało dyskomfort, zakłócający codzienną aktywność), 3-o ciężkim nasileniu (zdarzenie obezwładniające, uniemożliwiające pracę i angażowanie się w codzienne czynności), 4-zagrażające życiu (podczas zdarzenia wystąpiło ryzyko zgonu), 5-śmiertelne;

\*\* W publikacji Gernsheimer 2010 wskazano, że zdarzenie wystąpiło u 38% chorych (8/20 chorych), taki odsetek wskazuje, że mógł wystąpić błąd w N w badaniu, ponieważ wielkość populacji w grupie PLC wynosi 21 a 8/21 wynosi 38%; zmiana N na 21 nie wpływa na wnioskowanie o istotności statystycznej (RD=-0,17; 95% CI: -0,41; 0,08);

#żaden z przypadków krwawienia nie wystąpił, gdy liczba płytek wynosiła powyżej  $50 \times 10^9 / l$

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z publikacji *Weitz 2012* analizowano również częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (definiowane jako odrębne i rozpoznawalne przypadki krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratującej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie). Ogółem częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem wynosiła 7,8 na 100 pacjento-tygodni w grupie ROM oraz 16,1 na 100 pacjento-tygodni w grupie PLC, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść ROM.

Ponadto współczynnik częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem (BRE, ang. *bleeding-related episodes*), w których immunoglobuliny zastosowano jako lek ratunkowy był znamienne statystycznie niższy u chorych leczonych ROM (0,8 na 100 pacjento-tygodni) niż wśród chorych otrzymujących PLC (10,8 na 100 pacjento-tygodni). Parametr RR dla ROM w porównaniu z placebo wyniósł 0,08 (95% CI: 0,03; 0,17). Oznacza to 92% redukcję ryzyka epizodów BRE z zastosowaniem immunoglobuliny u chorych otrzymujących ROM w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Podobnie współczynnik BRE, w którym steroidy stosowano jako lek ratunkowy był niższy w tej grupie chorych leczonych ROM (1,0 na 100 pacjento-tygodni) niż u chorych otrzymujących placebo (2,4 na 100 pacjento-tygodni). Względna redukcja ryzyka wystąpienia epizodów BRE z zastosowaniem steroidów wynosi 56% u chorych otrzymujących ROM w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC (RR dla romiplostymu w porównaniu z placebo wynosi 0,44; 95% CI 0,16; 1,22). W tym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**

**Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem u chorych po splenektomii na podstawie badania *Kuter 2008* (publikacja *Weitz 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		RR (95% CI)***	IS
		BRE* na 100 pacjento-tygodni (n)**	N	BRE na 100 pacjento-tygodni (n)	N		
<i>Kuter 2008</i> ( <i>Weitz 2012</i> )	Wszystkie epizody związane z krwawieniem	7,8 (75)	42	16,1 (61)	21	0,48 (0,34; 0,69)	TAK
	Zastosowanie immunoglobuliny jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	0,8 (8)	42	10,8 (41)	21	0,08 (0,03; 0,17)	TAK



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		RR (95% CI)***	IS
		BRE* na 100 pacjento-tygodni (n)**	N	BRE na 100 pacjento-tygodni (n)	N		
	Zastosowanie steroidów jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	1,0 (10)	42	2,4 (9)	21	0,44 (0,16; 1,22)	NIE

\*BRE (ang. *bleeding-related episodes*) – odrębne i rozpoznawalne przypadki krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratującej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie. Jedno BRE może zawierać jedno lub wiele zdarzeń (szczegółową definicję zamieszczono w rozdziale 8.9.1;

\*\*n - liczba epizodów;

\*\*\*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo w publikacji *Weitz 2012* zbadano zależność pomiędzy liczbą płytek, a współczynnikiem epizodów związanych z krwawieniem. Wykazano, że epizody te występowały częściej u chorych z liczbą płytek  $<50 \times 10^9/l$  niż u chorych z liczbą płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Nie wskazano jednak czy różnice pomiędzy ROM i PLC były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**

**Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem u chorych po splenektomii, w podziale według liczby płytek krwi na podstawie badania *Kuter 2008* (publikacja *Weitz 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		IS
		BRE* na 100 pacjento-tygodni (n)**	N	BRE na 100 pacjento-tygodni (n)	N	
<i>Kuter 2008</i> ( <i>Weitz 2012</i> )	Epizody związane z krwawieniem u chorych z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	12,9 (53)	42	17,6 (60)	21	b/d
	Epizody związane z krwawieniem u chorych z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	4,0 (22)	42	2,7 (1)	21	b/d

\*BRE – odrębne i rozpoznawalne przypadki krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratującej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie. Jedno BRE może zawierać jedno lub wiele zdarzeń.

\*\*n - liczba epizodów

Źródło: opracowanie własne

## 8.14.2. Chorzy po splenektomii oraz bez splenektomii

### 8.14.2.1. Zgony

W badaniu *Kuter 2008* odnotowano wystąpienie 4 zgonów. Dwóch chorych zmarło w czasie badania (grupa placebo), natomiast dwóch chorych po zakończeniu badania (grupa romiplostymu oraz placebo). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zgonów.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Kuter 2008*<sup>#</sup>

Badanie	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>24 tygodnie</b>								
<i>Kuter 2008</i>	Zgony ogółem	1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)	NIE
	Krwotok mózgowy	0 (0,0)	84	1 (2,4)	41	0,05 (0,00; 3,08)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
	Zatorowość płucna	0 (0,0)	84	1 (2,4)	41	0,05 (0,00; 3,08)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
	Atypowe zapalenie płuc*	0 (0,0)	84	1 (2,4)	41	0,05 (0,00; 3,08)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
	Krwotok śródczaszkowy**	1 (1,2)	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE

<sup>#</sup>autorzy publikacji przedstawili wyniki bezpieczeństwa łącznie dla obu grup chorych: po splenektomii i bez splenektomii, ponieważ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wspomnianymi grupami chorych;

\*zgon nastąpił 5 tygodni po zakończeniu badania, pokrwawieniu śródczaszkowym spowodowanym urazem;

\*\*zgon nastąpił 1 dzień po zakończeniu badania, po rozpoczęciu przyjmowania aspiryny, w celu leczenia zakrzepicy i zaniechaniu przyjmowania romiplostymu

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.2.2. Działania niepożądane

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Działania niepożądane wystąpiły u 40,5% chorych leczonych ROM i 26,8% chorych, u których zastosowano PLC. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Znamienną statystycznie różnicę na korzyść PLC wykazano natomiast dla częstości występowania bólu głowy oraz bólu mięśni.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**

**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Kuter 2008* i raportu EMA 2008<sup>#</sup>**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>24 tygodnie</b>									
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>									
<i>Kuter 2008</i>	Wzrost poziomu retykuliny w szpiku kostnym	1 (1,2)*	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Zakrzepica prawej tętnicy podkolanowej	1 (1,2)**	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<b>Działania niepożądane występujące u co najmniej 5% chorych</b>									
<i>Kuter 2008 (raport EMA 2008)</i>	Działania niepożądane (ogółem)	34 (40,5)	84	11 (26,8)	41	1,85 (0,82; 4,20)	0,14 (-0,04; 0,31)	n/d	NIE
	Ból głowy	16 (19,0)	84	3 (7,3)	41	2,98 (0,82; 10,89)	0,12 (0,002; 0,23)	8 (4; 500)	TAK
	Bóle mięśni	7 (8,3)	84	0 (0,0)	41	4,78 (0,95; 24,08)	0,08 (0,01; 0,15)	12 (6;100)	TAK
	Zmęczenie	5 (6,0)	84	1 (2,4)	41	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Ból stawów	5 (6,0)	84	0 (0,0)	41	4,65 (0,70; 31,05)	0,06 (-0,002; 0,12)	n/d	NIE

<sup>#</sup> autorzy publikacji przedstawili wyniki bezpieczeństwa łącznie dla obu grup chorych: po splenektomii bez splenektomii, ponieważ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wspomnianymi grupami chorych;

\*u chorego po splenektomii z wyjściowym podwyższonym poziomem retykuliny, dodatkowy wzrost poziomu retykuliny nastąpił po 7 tygodniach badania, po 14 tygodniach od przzerwania leczenia wykazano powrót do poziomu wyjściowego;

\*\*zakrzepica pojawiła się przy liczbie płytek krwi  $11 \times 10^9/l$  u 82-letni chorego cierpiącego na poważną chorobę tętnic obwodowych oraz migotanie przedsionków, który został poddany trombektomii tętnicy promieniowej 8 miesięcy wcześniej. Chory został poddany skutecznemu leczeniu embolektomią i lekami przeciwzakrzepowymi i kontynuował udział w badaniu

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21,4% chorych leczonych ROM i 19,5% chorych w grupie PLC w czasie 24 tygodni. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Również w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych co do których wykazano, że nie są związane z leczeniem nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Kuter 2008* i raportu EMA 2008<sup>#</sup>**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>24 tygodnie</b>								
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>								
<i>Kuter 2008</i> (raport EMA 2008)	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)</b>	14 (21,4)	84	8 (19,5)	41	0,82 (0,32; 2,16)	-0,03 (-0,17; 0,12)	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem</b>								
<i>Kuter 2008</i>	<b>Krwawienie*</b>	6 (7,1)	84	5 (12,2)	41	0,55 (0,16; 1,93)	-0,05 (-0,16; 0,06)	NIE
	<b>Udar mózgu</b>	1 (1,2) <sup>^</sup>	84	1 (2,4) <sup>^^</sup>	41	0,48 (0,03; 7,90)	-0,01 (-0,07; 0,04)	NIE

<sup>#</sup> autorzy publikacji przedstawili wyniki bezpieczeństwa łącznie dla obu grup chorych: po splenektomii bez splenektomii, ponieważ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wspomnianymi grupami chorych;

\*rozumiane jako znaczne krwawienia, czyli jako krwawienie o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub śmiertelne, zawsze przy liczbie płytek krwi poniżej  $20 \times 10^9/l$ ;

<sup>^</sup>chory na chorobę naczyń mózgowych, zastoinową niewydolność serca, cukrzycę i nadciśnienie doznał udaru mózgu w 21 tygodniu badania przy liczbie płytek krwi  $107 \times 10^9/l$ , to zdarzenie niepożądane oceniono jako niezwiązane z podaniem romiplostymu;

<sup>^^</sup>ten sam chory zmarł na zatorowość płucną

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.2.4. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Kuter 2008* wskazano, że oprócz liczby płytek krwi nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w czynnościach życiowych, wynikach hematologicznych oraz parametrach chemicznych krwi. U żadnego chorego nie wykryto również przeciwciał przeciwko romiplostymowi ani trombopoetynie.

Zdarzeniami niepożądanymi najczęściej występującymi w grupie ROM były: bóle głowy (34,5%), zmęczenie (33,3%), krwawienie z nosa (32,1%). W grupie PLC najczęściej odnotowywano występowanie: bólów głowy (31,7%), zmęczenia (29,3%), krwawienia z nosa i stłuczeń (24,4%).

Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść PLC) wykazano jednak tylko dla częstości występowania: zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności, bólów mięśniowych i bólu barku. Dla pozostałych odnotowanych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% chorych na podstawie badania *Kuter 2008*, raportu *EMA 2008*<sup>#</sup> i publikacji *Gernsheimer 2010***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>24 tygodnie</b>									
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>Kuter 2008 (raport EMA 2008)</i>	<b>Zakażenie układu moczowego</b>	3 (3,6)	84	3 (7,3)	41	0,47 (0,09; 2,43)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
<i>Kuter 2008 (raport EMA 2008)</i>	<b>Niedokrwistość</b>	5 (6,0)	84	1 (2,4)	41	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
<i>Kuter 2008</i>	<b>Niepokój</b>	9 (10,7)	84	5 (12,2)	41	0,86 (0,27; 2,76)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<i>Kuter 2008</i>	<b>Bóle głowy</b>	29 (34,5)	84	13 (31,7)	41	1,14 (0,51; 2,52)	0,03 (-0,15; 0,20)	n/d	NIE
	<b>Bezsenność</b>	13 (15,5)	84	3 (7,3)	41	2,32 (0,62; 8,65)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (raport EMA 2008)</i>	<b>Parestezja</b>	5 (6,0)	84	0 (0,0)	41	4,65 (0,70; 31,05)	0,06 (-0,002; 0,12)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>									
<i>Kuter 2008 (raport EMA)</i>	<b>Obrzęk obwodowy</b>	6 (7,1)	84	2 (4,9)	41	1,50 (0,29; 7,78)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
2008)	Dyskomfort w klatce piersiowej	3 (3,6)	84	3 (7,3)	41	0,47 (0,09; 2,43)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe*</b>									
Kuter 2008	Krwawienie z nosa	27 (32,1)	84	10 (24,4)	41	1,47 (0,63; 3,43)	0,08 (-0,09; 0,24)	n/d	NIE
	Zawroty głowy	14 (16,7)	84	0 (0,0)	41	5,27 (1,62; 17,14)	0,17 (0,08; 0,25)	5 (4; 12)	TAK
	Krwawienie dziąseł	9 (10,7)	84	5 (12,2)	41	0,86 (0,27; 2,76)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
Kuter 2008 (raport EMA 2008)	Siniak w miejscu wstrzyknięcia	8 (9,5)	84	2 (4,9)	41	2,05 (0,42; 10,13)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
	Krwiaki	6 (7,1)	84	1 (2,4)	41	3,08 (0,36; 26,44)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
Kuter 2008 (Gernsheimer 2010)	Zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowozatorowe	2 (2,4)	84	1 (2,4)	41	0,98 (0,09; 11,08)	-0,0006 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Kuter 2008	Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (16,7)	84	5 (12,2)	41	1,44 (0,48; 4,31)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
	Kaszel	10 (11,9)	84	7 (17,1)	41	0,66 (0,23; 1,87)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli	7 (8,3)	84	7 (17,1)	41	0,44 (0,14; 1,36)	-0,09 (-0,22; 0,04)	n/d	NIE
Kuter 2008 (raport EMA 2008)	Ból gardła i krtani	7 (8,3)	84	2 (4,9)	41	1,77 (0,35; 8,94)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Kuter 2008	Biegunka	14 (16,7)	84	6 (14,6)	41	1,17 (0,41; 3,30)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Nudności	11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	1,39 (0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
	Bóle brzucha	9 (10,7)	84	0 (0,0)	41	4,91 (1,16; 20,69)	0,11 (0,03; 0,18)	9 (5; 33)	TAK
Kuter 2008 (raport EMA 2008)	Pęcherze błony śluzowej jamy ustnej	7 (8,3)	84	3 (7,3)	41	1,15 (0,28; 4,70)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
	Niestrawność	6 (7,1)	84	0 (0,0)	41	4,71 (0,83; 26,85)	0,07 (0,01; 0,14)	14 (7;100)	TAK
	Wymioty	4 (4,8)	84	3 (7,3)	41	0,63 (0,13; 2,97)	-0,03 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
	Ból zęba	1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
Kuter 2008	Wybroczyny	14 (16,7)	84	9 (22,0)	41	0,71 (0,28; 1,81)	-0,05 (-0,20; 0,10)	n/d	NIE
	Siniaki	6 (7,1)	84	6 (14,6)	41	0,45 (0,14; 1,49)	-0,07 (-0,20; 0,05)	n/d	NIE
Kuter 2008 (raport EMA 2008)	Wysypka	5 (6,0)	84	4 (9,8)	41	0,59 (0,15; 2,31)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Kuter 2008	Bóle stawów	22 (26,2)	84	8 (19,5)	41	1,46 (0,59; 3,65)	0,07 (-0,09; -0,22)	n/d	NIE
	Bóle mięśniowe	12 (14,3)	84	1 (2,4)	41	6,67 (0,84; 53,17)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
	Bóle pleców	11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	1,39 (0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
	Bóle kończyn	11 (13,1)	84	2 (4,9)	41	2,94 (0,62; 13,93)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
Kuter 2008 (raport EMA 2008)	Skurcze mięśni	8 (9,5)	84	4 (9,8)	41	0,97 (0,28; 3,44)	-0,002 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
	Ból barku	7 (8,3)	84	0 (0,0)	41	4,78 (0,95; 24,08)	0,08 (0,01; 0,15)	12 (6;100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
<i>Kuter 2008</i>	<b>Zmęczenie</b>	28 (33,3)	84	12 (29,3)	41	1,21 (0,54; 2,72)	0,04 (-0,13; 0,21)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (raport EMA 2008)</i>	<b>Ból</b>	7 (8,3)	84	3 (7,3)	41	1,15 (0,28; 4,70)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
	<b>Oslabienie</b>	6 (7,1)	84	2 (4,9)	41	1,50 (0,29; 7,78)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
	<b>Gorączka</b>	6 (7,1)	84	1 (2,4)	41	3,08 (0,36; 26,44)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
<i>Kuter 2008</i>	<b>Stłuczenia</b>	21 (25,0)	84	10 (24,4)	41	1,03 (0,43; 2,46)	0,01 (-0,15; 0,17)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (raport EMA 2008)</i>	<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia</b>	5 (6,0)	84	1 (2,4)	41	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE

\*autorzy publikacji przedstawili wyniki bezpieczeństwa łącznie dla obu grup chorych: po splenektomii i bez splenektomii, ponieważ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wspomnianymi grupami chorych;

\*w publikacji *Gernsheimer 2010*, wskazano ponadto, że u 1 (1,2%) chorego w grupie ROM i 2 (4,8%) chorych w grupie PLC wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe, natomiast u 2 (2,4%) chorych w grupie ROM i 1 (2,4%) w grupie PLC wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego

Źródło: opracowanie własne

#### 8.14.2.5. Krwawienia

Na podstawie danych z publikacji *Weitz 2012* wykazano, że czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem był znamienne statystycznie dłuższy w grupie stosującej romiplozym względem chorych, u których stosowano placebo (45% redukcja ryzyka wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 35.**

**Czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem na podstawie badania *Kuter 2008* (publikacja *Weitz 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		HR (95% CI)	IS
		Mediana	N	Mediana	N		
<i>Kuter 2008</i> ( <i>Weitz 2012</i> )	Czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem	b/d	84	b/d	41	0,55 (0,36; 0,86)	TAK

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z publikacji *Weitz 2012* oceniano również częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem i koniecznością hospitalizacji. Zarówno w grupie ROM jak i PLC występowały one częściej w podgrupie chorych z liczbą płytek krwi  $<50 \times 10^9/l$ . Nie podano jednak informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy pomiędzy ROM i PLC w ramach każdej z podgrup.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**

**Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem z hospitalizacją u chorych po splenektomii na podstawie badania *Kuter 2008* (publikacja *Weitz 2012*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		IS
		BRE* na 100 pacjento-tygodni (n)**	N	BRE na 100 pacjento-tygodni (n)**	N	
<i>Kuter 2008</i> ( <i>Weitz 2012</i> )	Epizody związane z krwawieniem z hospitalizacją u chorych z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	0,6 (4)	83	1,3 (9)	42	b/d
	Epizody związane z krwawieniem i hospitalizacją u chorych z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	0,1 (1)	83	0,0 (0)	42	b/d

\*BRE (*ang. bleeding-related episodes*) – odrębne i rozpoznawalne przypadki krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratującej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie. Jedno BRE może zawierać jedno lub wiele zdarzeń;

\*\*n - liczba epizodów

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa romiplostymu względem placebo

Bezpieczeństwo romiplostymu względem braku zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego) zostało ocenione na podstawie badania *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania romiplostymu względem placebo oceniono według zaleceń GRADE [20].

Wyjściowo jakość danych z badania *Kuter 2008* oceniono jako wysoką (szczegółową ocenę jakości danych zamieszczono w rozdziale 8.11), w ramach analizy bezpieczeństwa jakość danych oceniono jako wysoką lub średnią. Dla punktów końcowych w ramach oceny bezpieczeństwa, które dotyczyły zarówno chorych po splenektomii jak i tych u których nie wykonano splenektomii jakość danych obniżono do średniej, ze względu na niepełne dopasowanie próby badanej do populacji docelowej.

Waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna.

### **Chorzy po splenektomii**

Dane odnośnie profilu bezpieczeństwa romiplostymu w subpopulacji chorych po splenektomii są ograniczone, jednak analiza zidentyfikowanych punktów końcowych dla większości z nich nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykazano jednak, że częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem oraz konieczności zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego związanego z epizodem krwawienia były istotnie statystycznie niższe u chorych stosujących ROM. Istotnym jest również odnotowanie faktu, że dla istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego jakim jest częstość występowania krwawień o co najmniej 3. stopniu nasilenia, pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami częstość ich występowania była o 10% niższa w grupie ROM.

### **Chorzy po splenektomii i bez splenektomii**

Dla populacji obejmującej chorych po splenektomii oraz tych, u których jej nie wykonano dane odnośnie bezpieczeństwa ROM są znacznie obszerniejsze. Nie odnotowano różnic

---

---

pomiędzy grupami w częstości występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Spośród działań niepożądanych występujących u co najmniej 5% chorych istotną statystycznie różnicę na korzyść braku zastosowania stałej terapii odnotowano jedynie dla bólu głowy oraz bólu mięśni (wynik ogółem dla działań niepożądanych nie był istotny statystycznie).

Wykazano natomiast, że czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem był znamienne statystycznie dłuższy u chorych stosujących ROM.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla większości analizowanych punktów końcowych nie wykazała różnic pomiędzy grupami (w tym również dla ciężkich zdarzeń niepożądanych). Istotną statystycznie przewagę braku zastosowania stałej terapii wykazano jedynie dla częstości występowania zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności, bólów mięśniowych i bólu barku.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa ROM względem braku zastosowania stałej terapii. Ze względu na fakt, iż w badaniu raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

---

**Tabela 37.**  
**Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania romiplostymu względem placebo (ocena dla 24 tygodniowego okresu obserwacji)**

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RR/HR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/RR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Subpopulacja chorych po splenektomii</b>								
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,05 (0,00; 0,52)	RD=-0,14 (-0,30; 0,01)	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=6,22 (0,24; 159,40)	RD=0,05 (-0,06; 0,16)	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,11 (0,37; 3,36)	RD=0,02 (-0,22; 0,27)	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,65 (0,12; 57,82)	RD=0,05 (-0,05; 0,14)	Wysoka	Krytyczna
Przypadki krwawienia (ogółem)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,80 (0,25; 2,51)	RD=-0,05 (-0,29; 0,19)	Wysoka	Krytyczna
Przypadki krwawienia (stopień 2. lub wyższy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,41 (0,13; 1,30)	RD=-0,19 (-0,43; 0,06)	Wysoka	Krytyczna
Przypadki krwawienia (stopień 3. lub wyższy) – istotne klinicznie	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,45 (0,10; 2,00)	RD=-0,10 (-0,29; 0,09)	Wysoka	Krytyczna
Wszystkie epizody związane z krwawieniem	RR=0,48 (0,34; 0,69)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RR/HR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/RR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zastosowanie immunoglobuliny jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	RR=0,08 (0,03; 0,17)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zastosowanie steroidów jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	n/d	n/d	n/d	n/d	RR=0,44 (0,16; 1,22)	b/d	Wysoka	Krytyczna
<b>Chorzy po splenektomii oraz bez splenektomii</b>								
Zgony	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla zgonów ogółem oraz z poszczególnych przyczyn nie wykazano różnic pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Ciężkie działania niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Działania niepożądane występujące u co najmniej 5% chorych	n/d	n/d	Ból głowy OR=2,98 (0,82; 10,89)	RD=0,12 (0,002; 0,23) NNH=8 (4; 500)	Dla pozostałych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
			Bóle mięśni OR=4,78 (0,95; 24,08)	RD=0,08 (0,01; 0,15) NNH=12 (6;100)			Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RR/HR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/RR (95% CI)	RD (95% CI)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia serca	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe	n/d	n/d	Zawroty głowy OR=5,27 (1,62; 17,14)	RD=0,17 (0,08; 0,25) NNH=5 (4; 12)	Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit	n/d	n/d	Bóle brzucha OR=4,91 (1,16; 20,69)	RD=0,11 (0,03; 0,18) NNH=9 (5; 33)	Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic		Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RR/HR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR/RR (95% CI)	RD (95% CI)		
	n/d	n/d	Niestrawność OR=4,71 (0,83; 26,85)	RD=0,07 (0,01; 0,14) NNH=14 (7;100)	pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	n/d	n/d	Bóle mięśniowe OR=6,67 (0,84; 53,17)	RD=0,12 (0,03; 0,21) NNH=8 (4; 33)	Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
	n/d	n/d	Ból barku OR=4,78 (0,95; 24,08)	RD=0,08 (0,01; 0,15) NNH=12 (6;100)			Średnia	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	n/d	n/d	n/d	n/d	Dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami		Średnia	Krytyczna
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	n/d	n/d	n/d	n/d			Średnia	Krytyczna
Czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem	HR=0,55 (0,36; 0,86)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

## 8.16. Ocena bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu

Ocena bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz *Cheng 2011a* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Porównanie pośrednie dotyczy populacji chorych po splenektomii oraz tych, u których nie była ona wykonana. Nie było możliwe zestawienie danych dla chorych po splenektomii.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów statystycznych w ramach oceny bezpieczeństwa zamieszczono w rozdziale 8.14.

Wyniki przedstawiono w poniższym rozdziale.

### 8.16.1. Zgony i zdarzenia niepożądane

W ramach porównania pośredniego nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 38).

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami<sup>26</sup>.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 39).

Wykonano również analizę dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Dla większości analizowanych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie w odniesieniu do częstości występowania: bezsenności, zawrotów głowy i niestrawności wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść eltrombopagu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 40).

---

<sup>26</sup> Podjęto również próbę wykonania porównania pośredniego dla częstości występowania krwawień jednak ze względu na znaczące różnice w sposobie definiowania tego punktu końcowego odstąpiono od jego wykonania



**Tabela 38.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011a***

Punkt końcowy	Badanie <i>Kuter 2008</i>					Badanie <i>Cheng 2011a</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
24 tygodnie					26 tygodni					24-26 tygodni		
Zgony												
Zgony ogółem	1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	OR=0,15 (0,02; 1,52)	0 (0,0)	135	1 (1,6)	61	OR=0,04 (0,001; 2,77)	OR=3,75 (0,04; 343,10)	NIE
					RD=-0,06 (-0,14; 0,02)					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	RD=-0,04 (-0,13; 0,05)	

Zródło: opracowanie własne

**Tabela 39.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań *Kuter 2008 (raport STA 2008)* i *Cheng 2011a***

Punkt końcowy	Badanie <i>Kuter 2008 (raport STA 2008)</i>					Badanie <i>Cheng 2011a</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
24 tygodnie					26 tygodni					24-26 tygodni		
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	84 (100,0)	84	39 (95,1)	41	OR=10,70 (0,50; 228,07)	118 (87,4)	135	56 (91,8)	61	OR=0,62 (0,22; 1,77)	OR=17,26 (0,68; 438,05)	NIE
					RD=0,05 (-0,02; 0,12)					RD=-0,04 (-0,13; 0,04)	RD=0,09 (-0,02; 0,20)	
Ciężkie zdarzenia	14 (21,4)**	84	8 (19,5)*	41	OR=0,82 (0,32; 2,16)	11 (8,1)**	135	11 (18,0)**	61	OR=0,40 (0,16; 0,99)	OR=2,05 (0,55; 7,67)	NIE

Punkt końcowy	Badanie Kuter 2008 (raport STA 2008)				Badanie Cheng 2011a					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
niepożądane					RD=-0,03 (-0,17; 0,12)					RD=-0,10 (-0,21; 0,01)	RD=0,07 (-0,11; 0,25)	

\* dane z raportu EMA 2008;

\*\*dane z raportu EMA 2010;

#znaczące różnice w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych mogą być związane z różnym sposobem oceny nasilenia objawów w badaniach, w związku z czym uzyskany wynik należy traktować z dużą ostrożnością

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 40.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011a***

Punkt końcowy	Badanie <i>Kuter 2008</i>					Badanie <i>Cheng 2011a</i>					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tygodnie					26 tygodni					24-26 tygodni			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>													
Zakażenie układu moczowego	3 (3,6)	84	3 (7,3)	41	OR=0,47 (0,09; 2,43)	9 (6,6)	135	4 (6,5)	61	OR=1,02 (0,30; 3,44)	OR=0,46 (0,06; 3;58)	n/d	NIE
					RD=-0,04 (-0,13; 0,05)					RD=0,001 (-0,07; 0,08)			
<b>Zaburzenia psychiczne</b>													
Niepokój	9 (10,7)	84	5 (12,2)	41	OR=0,86 (0,27; 2,76)	2 (1,4)	135	3 (4,9)	61	OR=0,29 (0,05; 1,79)	OR=2,97 (0,35; 25,04)	n/d	NIE
					RD=-0,01 (-0,13; 0,11)					RD=-0,03 (-0,09; 0,02)			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>													
Bóle głowy	29 (34,5)	84	13 (31,7)	41	OR=1,14 (0,51; 2,52)	41 (30,3)	135	20 (32,7)	61	OR=0,89 (0,47; 1,71)	OR=1,28 (0,46; 3,58)	n/d	NIE
					RD=0,03 (-0,15; 0,20)					RD=-0,02 (-0,17; 0,12)			
Bezsenność	13 (15,5)	84	3 (7,3)	41	OR=2,32 (0,62; 8,65)	2 (1,4)*	135	4 (6,5)	61	OR=0,21 (0,04; 1,20)	OR=11,05 (1,29; 94,98)	7 (3; 448)	TAK
					RD=0,08 (-0,03; 0,19)					RD=-0,05 (-0,12; 0,01)			

Punkt końcowy	Badanie Kuter 2008					Badanie Cheng 2011a					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia serca</b>													
Obrzęk obwodowy	6 (7,1)	84	2 (4,9)	41	OR=1,50 (0,29; 7,78)	2 (1,4)*	135	6 (9,8)*	61	OR=0,14 (0,03; 0,70)	OR=10,71 (1,10; 104,45)	n/d	NIE
					RD=0,02 (-0,06; 0,11)					RD=-0,08 (-0,16; -0,01)			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>													
Krwawienie z nosa	27 (32,1)	84	10 (24,4)	41	OR=1,47 (0,63; 3,43)	7 (5,1)	135	6 (9,8)	61	OR=0,50 (0,16; 1,56)	OR=2,94 (0,71; 12,15)	n/d	NIE
					RD=0,08 (-0,09; 0,24)					RD=-0,05 (-0,13; 0,04)			
Zawroty głowy	14 (16,7)	84	0 (0,0)	41	OR=5,27 (1,62; 17,14)	5 (3,7)	135	6 (9,8)	61	OR=0,35 (0,10; 1,20)	OR=15,06 (2,71; 83,51)	4 (2; 8)	TAK
					RD=0,17 (0,08; 0,25)					RD=-0,06 (-0,14; 0,02)			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>													
Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (16,7)	84	5 (12,2)	41	OR=1,44 (0,48; 4,31)	14 (10,3)	135	7 (11,4)	61	OR=0,89 (0,34; 2,34)	OR=1,62 (0,38; 6,97)	n/d	NIE
					RD=0,04 (-0,08; 0,17)					RD=-0,01 (-0,11; 0,08)			
Kaszel	10 (11,9)	84	7 (17,1)	41	OR=0,66 (0,23; 1,87)	6 (4,4)	135	4 (6,5)	61	OR=0,66 (0,18; 2,44)	OR=1,00 (0,19; 5,32)	n/d	NIE
					RD=-0,05 (-0,19; 0,08)					RD=-0,02 (-0,09; 0,05)			

Punkt końcowy	Badanie Kuter 2008					Badanie Cheng 2011a					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zapalenie nosogardzieli	7 (8,3)	84	7 (17,1)	41	OR=0,44 (0,14; 1,36)	14 (10,3)	135	8 (13,1)	61	OR=0,77 (0,30; 1,94)	OR=0,57 (0,13; 2,49)	n/d	NIE
					RD=-0,09 (-0,22; 0,04)					RD=-0,03 (-0,13; 0,07)			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>													
Biegunka	14 (16,7)	84	6 (14,6)	41	OR=1,17 (0,41; 3,30)	17 (12,5)	135	6 (9,8)	61	OR=1,32 (0,49; 3,53)	OR=0,89 (0,21; 3,73)	n/d	NIE
					RD=0,02 (-0,11; 0,15)					RD=0,03 (-0,07; 0,12)			
Nudności	11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	OR=1,39 (0,42; 4,68)	16 (11,8)	135	4 (6,5)	61	OR=1,92 (0,61; 5,99)	OR=0,72 (0,14; 3,81)	n/d	NIE
					RD=0,03 (-0,08; 0,15)					RD=0,05 (-0,03; 0,14)			
Niestrawność	6 (7,1)	84	0 (0,0)	41	OR=4,71 (0,83; 26,85)	2 (1,4)*	135	4 (6,5)*	61	OR=0,21 (0,04; 1,20)	OR=22,43 (1,97; 255,23)	8 (4; 35)	TAK
					RD=0,07 (0,01; 0,14)					RD=-0,05 (-0,12; 0,01)			
Wymioty	4 (4,8)	84	3 (7,3)	41	OR=0,63 (0,13; 2,97)	10 (7,4)	135	1 (1,6)	61	OR=4,80 (0,60; 38,37)	OR=0,13 (0,01; 1,77)	n/d	NIE
					RD=-0,03 (-0,12; 0,07)					RD=0,06 (0,003; 0,11)			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>													
Siniaki	6 (7,1)	84	6 (14,6)	41	OR=0,45 (0,14; 1,49)	2 (1,4)	135	4 (6,5)	61	OR=0,21 (0,04; 1,20)	OR=2,14 (0,27; 17,00)	n/d	NIE
					RD=-0,07 (-0,20; 0,05)					RD=-0,05 (-0,12; 0,01)			

Punkt końcowy	Badanie Kuter 2008					Badanie Cheng 2011a					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>													
Bóle stawów	22 (26,2)	84	8 (19,5)	41	OR=1,46 (0,59; 3,65)	9 (6,6)	135	3 (4,9)	61	OR=1,38 (0,36; 5,29)	OR=1,06 (0,21; 5,36)	n/d	NIE
					RD=0,07 (-0,09; -0,22)					RD=0,02 (-0,05; 0,09)	RD=0,05 (-0,05; 0,15)		
Bóle mięśniowe	12 (14,3)	84	1 (2,4)	41	OR=6,67 (0,84; 53,17)	8 (5,9)	135	2 (3,2)	61	OR=1,86 (0,38; 9,02)	OR=3,59 (0,26; 48,73)	n/d	NIE
					RD=0,12 (0,03; 0,21)					RD=0,03 (-0,03; 0,09)	RD=0,09 (-0,02; 0,20)		
Bóle pleców	11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	OR=1,39 (0,42; 4,68)	7 (5,1)	135	3 (4,9)	61	OR=1,06 (0,26; 4,23)	OR=1,31 (0,21; 8,28)	n/d	NIE
					RD=0,03 (-0,08; 0,15)					RD=0,00 (-0,06; 0,07)	RD=0,03 (-0,10; 0,16)		
Bóle kończyn	11 (13,1)	84	2 (4,9)	41	OR=2,94 (0,62; 13,93)	9 (6,6)	135	6 (9,8)	61	OR=0,65 (0,22; 1,93)	OR=4,52 (0,68; 30,16)	n/d	NIE
					RD=0,08 (-0,02; 0,18)					RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	RD=0,11 (-0,02; 0,24)		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>													
Zmęczenie	28 (33,3)	84	12 (29,3)	41	OR=1,21 (0,54; 2,72)	13 (9,6)	135	8 (13,1)	61	OR=0,71 (0,28; 1,80)	OR=1,70 (0,50; 5,85)	n/d	NIE
					RD=0,04 (-0,13; 0,21)					RD=-0,03 (-0,13; 0,06)	RD=0,07 (-0,12; 0,26)		

Punkt końcowy	Badanie Kuter 2008					Badanie Cheng 2011a					Wynik porównania pośredniego		
	ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>													
Stłuczenia	21 (25,0)	84	10 (24,4)	41	OR=1,03 (0,43; 2,46)	2 (1,4)	135	3 (4,9)	61	OR=0,29 (0,05; 1,79)	OR=3,55 (0,49; 25,99)	n/d	NIE
					RD=0,01 (-0,15; 0,17)					RD=-0,03 (-0,09; 0,02)	RD=0,04 (-0,13; 0,21)		
					RD=-0,06 (-0,14; 0,02)					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	RD=-0,04 (-0,13; 0,05)		

\* zdarzenia zazwyczaj związane z zastosowaniem kortykosteroidów

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.17. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu

Ocena bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz *Cheng 2011a* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania romiplostymu względem eltrombopagu oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *Kuter 2008* została oceniona w rozdziałach 8.11. i 8.15, natomiast jakość danych z badania *Cheng 2011a* została oceniona w rozdziale 8.13.

Jakość danych dla porównania pośredniego skuteczności oceniono jako średnią, dodatkowo w przypadku analizy bezpieczeństwa jakość tego porównania musi być obniżona ze względu na niepełne dopasowanie wyników do populacji docelowej (uwzględnienie wyników dla chorych po splenektomii i bez splenektomii), co ostatecznie skutkuje oceną jakości danych dla tego porównania jako niską.

Wagę analizowanych punktów końcowych oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie.

Analiza bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu leków są zbliżone.

Podsumowanie porównania bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu zamieszczono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 41.**  
**Podsumowanie oceny bezpieczeństwa ROM względem ELT, dla okresu obserwacji wynoszącego od 24-26 tyg.**

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga ELT)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=17,26 (0,68; 438,05)	RD=0,09 (-0,02; 0,20)	Niska	Krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,05 (0,55; 7,67)	RD=0,07 (-0,11; 0,25)	Niska	Krytyczna
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>								
Zakażenie układu moczowego	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,46 (0,06; 3;58)	RD=-0,04 (-0,16; 0,08)	Niska	Krytyczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>								
Niepokój	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,97 (0,35; 25,04)	RD=0,02 (-0,11; 0,15)	Niska	Krytyczna
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>								
Bóle głowy	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,28 (0,46; 3,58)	RD=0,05 (-0,18; 0,28)	Niska	Krytyczna
Bezsennaść	n/d	n/d	OR=11,05 (1,29; 94,98)	RD=0,13 (0,002; 0,26) NNH=7 (3; 448)	n/d	n/d	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga ELT)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia serca</b>								
Obrzęk obwodowy	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=10,71 (1,10; 104,45)	RD=0,10 (-0,01; 0,21)	Niska	Krytyczna
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>								
Krwawienie z nosa	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,94 (0,71; 12,15)	RD=0,13 (-0,06; 0,32)	Niska	Krytyczna
Zawroty głowy	n/d	n/d	OR=15,06 (2,71; 83,51)	RD=0,23 (0,11; 0,35) NNH=4 (2; 8)	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>								
Infekcje górnych dróg oddechowych	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,62 (0,38; 6,97)	RD=0,05 (-0,11; 0,21)	Niska	Krytyczna
Kaszel	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,00 (0,19; 5,32)	RD=-0,03 (-0,18; 0,12)	Niska	Krytyczna
Zapalenie nosogardzieli	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,57 (0,13; 2,49)	RD=-0,06 (-0,22; 0,10)	Niska	Krytyczna
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>								
Biegunka	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,89 (0,21; 3,73)	RD=-0,01 (-0,17; 0,15)	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga ELT)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Nudności	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,72 (0,14; 3,81)	RD=-0,02 (-0,16; 0,12)	Niska	Krytyczna
Niestrawność	n/d	n/d	OR=22,43 (1,97; 255,23)	RD=0,12 (0,03; 0,21) NNH=8 (4; 35)	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
Wymioty	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,01; 1,77)	RD=-0,09 (-0,20; 0,02)	Niska	Krytyczna
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>								
Siniaki	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,14 (0,27; 17,00)	RD=-0,02 (-0,16; 0,12)	Niska	Krytyczna
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>								
Bóle stawów	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,06 (0,21; 5,36)	RD=0,05 (-0,05; 0,15)	Niska	Krytyczna
Bóle mięśniowe	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,59 (0,26; 48,73)	RD=0,09 (-0,02; 0,20)	Niska	Krytyczna
Bóle pleców	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,31 (0,21; 8,28)	RD=0,03 (-0,10; 0,16)	Niska	Krytyczna
Bóle kończyn	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=4,52 (0,68; 30,16)	RD=0,11 (-0,02; 0,24)	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ROM badanej (przewaga ROM)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ROM (przewaga ELT)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>								
Zmęczenie	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,70 (0,50; 5,85)	RD=0,07 (-0,12; 0,26)	Niska	Krytyczna
Stłuczenia	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,55 (0,49; 25,99)	RD=0,04 (-0,13; 0,21)	Niska	Krytyczna
<b>Zgony</b>								
Zgony ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,75 (0,04; 343,10)	RD=-0,04 (-0,13; 0,05)	Niska	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.18. Uzupełniająca analiza skuteczności na podstawie badań jednoramiennych

### 8.18.1. Jednoramienne badania eksperymentalne

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM została wykonana w oparciu o wyniki 3 jednoramiennych badań eksperymentalnych *Busseł 2009*, *Gernsheimer 2010* i *Kuter 2013*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badań *Busseł 2009*, *Gernsheimer 2010* i *Kuter 2013* oceniono jako niską. Podstawę takiej oceny stanowi przede wszystkim ich metodyka (jednoramienna kontynuacja badań eksperymentalnych). W badaniu utrata chorych były stosunkowo wysoka, jednak okres obserwacji był bardzo długi przez co zdecydowano, że utrata chorych nie będzie stanowić powodu do obniżenia jakości danych. Okres obserwacji w badaniach był wystarczający do oceny analizowanych punktów końcowych. Nie zidentyfikowano innych ograniczeń metodologicznych badania.

Wagę punktów końcowych dotyczących występowania odpowiedzi na leczenie oceniono jako krytyczną, ponieważ odpowiedź płytkowa jest podstawowym wyznacznikiem skuteczności leku, a utrzymanie liczby płytek na właściwym poziomie warunkuje zmniejszenie częstości występowania krwawień u chorych na ITP. Wagę punktu końcowego dotyczącego częstości stosowania leczenia doraźnego oceniono jako wysoką.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 8.18.1.1. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie danych z badań *Busseł 2009* i *Kuter 2013* oceniano częstość występowania odpowiedzi płytkowej na leczenie. Wyniki były zróżnicowane i zależne od okresu obserwacji, różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać z różnic w definiowaniu punktu końcowego. W badaniu *Busseł 2009* w okresie od 2 do 52 tygodni częstość występowania odpowiedzi płytkowej zwiększyła się odpowiednio z 29,4% do 61,4%. Z kolei w badaniu *Kuter 2013*, odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź płytkowa zwiększał się od 48,4% w 12 tygodniu do 90,5% po maksymalnie 277 tygodniach (średnia 110 tyg.).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 42.**

**Częstość występowania odpowiedzi płytkowej u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badań *Bussel 2009* i *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Bussel 2009</i>	Odpowiedź płytkowa na leczenie*	2 tyg.	25 (29,4)	85
		4 tyg.	42 (49,4)	85
		16 tyg.	46 (57,5)	80
		52 tyg.	35 (61,4)	57
<i>Kuter 2013</i>	Odpowiedź płytkowa na leczenie**	12 tyg.	46 (48,4)	95
		52 tyg.	59 (62,1)	95
		104 tyg.	64 (67,4)	95
		maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)***	86 (90,5)	95

\*definiowana jako liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$  i podwójna wartość wyjściowa bez leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ostatnich 8 tygodni;

\*\*definiowana jako liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$ ;

\*\*\*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Bussel 2009* podano informacje, że po 12 tygodniu trwania badania poziom płytek u chorych po splenektomii zawierał się w zakresie od 58 do  $106 \times 10^9/l$ . Przedstawiono również informacje dla innych okresów obserwacji, na podstawie których można wnioskować, że już po 4 tygodniach stosowania liczba płytek wzrosła powyżej  $50 \times 10^9/l$ . Dane z badania *Kuter 2013* dotyczące okresów obserwacji wynoszących od 12 do 104 tygodni potwierdzają pozytywny efekt stosowania ROM, który wykazano w badaniu *Bussel 2009*.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**

**Liczba płytek u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badań *Bussel 2009* i *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			Mediana (zakres)	N*
<i>Bussel 2009</i>	Liczba płytek [ $\times 10^9/l$ ]	2 tyg.	32 (1; 957)	77
		4 tyg.	62 (2; 1 084)	75
		16 tyg.	97 (4; 491)	66
		52 tyg.	80 (4; 304)	47
<i>Kuter 2013</i>		12 tyg.	71 (b/d)	95

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			Mediana (zakres)	N*
		52 tyg.	89 (b/d)	95
		104 tyg.	86 (b/d)	95

\*wykluczono chorych, u których pomiar liczby płytek wykonano w czasie 8 tygodni od zastosowania jakiegokolwiek leczenia ratunkowego

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badania *Kuter 2013* analizowano również przez jaki okres (wartość wyrażona w procentach) w czasie udziału chorego w badaniu utrzymywała się odpowiedź płytkowa. Dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 110 tygodni odsetek ten wynosił 67%.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**

**Odsetek czasu w badaniu, w którym utrzymywała się odpowiedź płytkowa na leczenie u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badania *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			% (IQR**)	N
<i>Kuter 2013</i>	Odsetek czasu w badaniu, w którym utrzymywała się odpowiedź płytkowa na leczenie	maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	67 (62; 100)	95

\*czas leczenia ROM. Czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

\*\*rozstęp międzykwartyłowy, ang. *interquartile range*

Źródło: opracowanie własne

### 8.18.1.2. Leczenie ratunkowe

Na podstawie badania *Kuter 2013* wykazano również, że u 25,3% chorych w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania zaistniała konieczność zastosowania leczenia ratunkowego.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**

**Częstość stosowania leczenia ratunkowego u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badania *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Kuter 2013</i>	Liczba chorych, u których zastosowano leczenie ratunkowe	12 tyg.*	24 (25,3)	95

\*dotyczy pierwszych 12 tygodni leczenia

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.18.2. Jednoramienne badanie obserwacyjne (ocena skuteczności praktycznej)

Na podstawie danych z jednoramiennego badania obserwacyjnego (*Khellaf 2011*) analiza została uzupełniona o informacje dotyczące skuteczności praktycznej romiplostymu, dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *Khellaf 2011*, oceniono jako niską. Podstawę takiej oceny stanowi przede wszystkim metodyka badania (badanie obserwacyjne). W badaniu utrata chorych były stosunkowo wysoka, jednak obejmowała również niepowodzenie terapii i zgony oceniane jako punkty końcowe w badaniu (zawyżające odsetek chorych utraconych) przez co zdecydowano, że nie będzie obniżana jakość danych z tego powodu. Okres obserwacji w badaniu był wystarczający do oceny analizowanych punktów końcowych. Nie zidentyfikowano innych ograniczeń metodologicznych badania.

Wagę punktów końcowych oceniono jako krytyczną ponieważ odpowiedź płytkowa jest podstawowym wyznacznikiem skuteczności leku, a utrzymanie liczby płytek na właściwym poziomie warunkuje zmniejszenie częstości występowania krwawień u chorych na ITP.

Wyniki przedstawiono w poniższym rozdziale.

### 8.18.2.1. Odpowiedź na leczenie

Po leczeniu romiplostymem średnia liczba płytek krwi u chorych po splenektomii wyniosła  $99 \times 10^9/l$ . Długotrwała odpowiedź płytkowa (oceniana w czasie 3 ostatnich pomiarów) wystąpiła u 53,8% chorych.

Podstawowa odpowiedź płytkowa (liczba płytek krwi  $50 \times 10^9/l$ , z co najmniej podwojeniem wartości wyjściowej bez zastosowania interwencji ratunkowej w okresie ostatnich 8 tygodni) nastąpiła z kolei u 74,3% chorych w analizowanym okresie obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 46.**

**Częstość występowania długotrwałej i podstawowej odpowiedzi płytkowej u chorych po splenektomii na podstawie badania *Khellaf 2011***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Khellaf 2011</i>	Długotrwała odpowiedź płytkowa	104 tyg.	21 (53,8)*	39
	Podstawowa odpowiedź płytkowa		29 (74,3)	39

\*wynik niezgodny z wynikiem przedstawionym w tabeli S3. z suplementu do badania, gdzie wskazano, że długotrwałą odpowiedź płytkową uzyskało 24 chorych po splenektomii

Źródło: opracowanie własne

## 8.19. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

### 8.19.1. Jednoramienne badania eksperymentalne

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ROM została wykonana w oparciu o wyniki 3 jednoramiennych badań eksperymentalnych *Busseł 2009*, *Gernsheimer 2010* i *Kuter 2013*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu oceniono według zaleceń GRADE [20]. Szczegółowy opis oceny zamieszczono w rozdziale 8.18.1. Wagę punktów końcowych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o bezpieczeństwie ROM.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 8.19.1.1. Zgony

W czasie trwania badania *Busseł 2009* zmarło 3 chorych – żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem. U jednego z uczestników zgon nastąpił wskutek niewydolności nerek, po której nastąpił zawał mięśnia sercowego i zastoinowa niewydolność serca. Przyczyną drugiego ze zgonów była niewydolność krążeniowo-oddechowa, która wystąpiła wtórnie względem obciążającej nadmiernie (ang. *overwhelming*) posocznicy po zabiegu splenektomii. Trzeci ze zgonów nastąpił w wyniku niewydolności nerek i wątroby, które wystąpiły wtórnie względem zwłóknienia wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

W badaniu *Kuter 2013* autorzy uznali za możliwie związane z leczeniem zgony z powodu zawału mięśnia sercowego oraz niestabilnej duszniczej bolesnej. W obydwu przypadkach

u chorych stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka sercowego takie jak nadciśnienie, cukrzyca, otyłość i zaawansowany wiek. Chorzy, u których stwierdzono posocznicę pneumokokową lub paciorkowcowe zapalenie płuc zostali poddani splenektomii, natomiast chory, u którego stwierdzono postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową był wcześniej poddany leczeniu z zastosowaniem różnych leków immunosupresyjnych (w tym rytuksymabu). U chorego, u którego wystąpił rak wątrobowokomórkowy stwierdzono WZW C, które nie zostało zdiagnozowane w okresie kilku lat poprzedzających udział w badaniu.

W badaniu *Kuter 2013* nie stwierdzono istnienia zależności pomiędzy czasem trwania leczenia ROM lub poziomem płytek a liczbą i rodzajami odnotowanych zgonów.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
**Częstość występowania zgonów u chorych leczonych ROM na podstawie badań Bussel 2009 i Kuter 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2009</i>	Zgony ogółem	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	3 (2,1)	142	3	b/d
<i>Kuter 2013</i>		maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	16 (5,5)**	291	16	0,05
<i>Kuter 2013</i>	Zgony w podgrupie chorych po splenektomii	maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	b/d	b/d	b/d	0,02

\*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

\*\*zgony z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych (n=7): zatrzymanie akcji serca (1 chory), zawał mięśnia sercowego (3 chorych), niestabilna dusznica bolesna (1 chory), zastoinowa niewydolność serca (2 chorych); zgony z powodu infekcji (n=4): zapalenie opon mózgowych (1 chory), posocznica pneumokokowa (1 chory), paciorkowcowe zapalenie płuc (1 chory), postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (1 chory); zgony z powodu nowotworów (n=2): rak wątrobowokomórkowy (1 chory), rak płuca (1 chory); zgony z innych przyczyn (n=3): tamponada serca (1 chory), przedawkowanie narkotyków (1 chory), niewydolność nerek (1 chory)

Źródło: opracowanie własne

### 8.19.1.2. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem oceniano na podstawie wyników badań *Bussel 2009* oraz *Kuter 2013*.

W obu badaniach częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przekraczała 95%, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 30% chorych w badaniu *Bussel 2009* oraz około 40% chorych w badaniu *Kuter 2013*.

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oceniona na podstawie wyników badania *Kuter 2013* wynosiła 35,4%. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u około 8% - 9% chorych w obu badaniach.

W badaniu *Busse 2009* oraz w badaniu *Kuter 2013* nie wykazano istotnych klinicznie, związanych z leczeniem zmian w stosunku do parametrów życiowych (ang. *vital signs*), wyników badań fizykalnych, hematologicznych, jak również wartości parametrów chemicznych ocenianych w surowicy.

W badaniu *Busse 2009* większość zdarzeń i działań niepożądanych występowała z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego. Jedynie u 4,2% chorych wystąpiły działania niepożądane o dużym nasileniu (3. stopień nasilenia) nie określone jednocześnie jako ciężkie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**

**Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem u chorych leczonych ROM na podstawie badań *Busse 2009* i *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni <sup>#</sup>
<i>Busse 2009</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	135 (95,1)	142	b/d	b/d
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*		44 (31,0)	142	b/d	b/d
	Ciężkie działania niepożądane		13 (9,2)**	142	19	b/d
	Działania niepożądane o dużym nasileniu (3. stopień nasilenia) nie określone jako ciężkie (nie prowadzące do hospitalizacji lub sytuacji ratowania życia)		6 (4,2)	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)***	284 (97,6)	291	6 933	21,28
	Zdarzenia niepożądane w podgrupie chorych po splenektomii		b/d	b/d	b/d	23,8
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		117 (40,2)	291	b/d	1,11
	Działania niepożądane ogółem		103 (35,4)	291	b/d	1,28

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni <sup>#</sup>
	Ciężkie działania niepożądane		24 (8,2)	291	b/d	0,126
	Ciężkie działania niepożądane w podgrupie chorych po splenektomii		b/d	b/d	b/d	0,170

\*ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane u co najmniej 3 chorych: trombocytopenia (10 chorych), podwyższony poziom retykuliny w szpiku kostnym (5 chorych), zastoinowa niewydolność serca (3 chorych). Dodatkowo stwierdzono 3 inne przypadki podwyższonego poziomu retykuliny w szpiku kostnym, z których jeden nie został uznany przez badacza za ciężki a dwa zostały odnotowane w kartach chorych, jednak nie były traktowane jako zdarzenia niepożądane;

\*\*stwierdzono 19 przypadków działań niepożądanych u 13 chorych, wśród nich podwyższony poziom retykuliny w szpiku kostnym (2 przypadki), krwotok z pochwy (1 przypadek), zakrzepicę żył głębokich (1 przypadek) oraz monoklonalną gammopatię o nieokreślonej istotności (1 przypadek);

\*\*\*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat

Źródło: opracowanie własne

### 8.19.1.3. Działania niepożądane

Na podstawie badań *Bussel 2009* oraz *Kuter 2013* oceniano również częstość występowania poszczególnych rodzajów działań niepożądanych.

W badaniu *Bussel 2009* ciężkie zaburzenia zakrzepowe wystąpiły u 2,8% chorych, ciężkie IRT/krwawienia u 1,4% chorych, a ciężkie podwyższenie retykuliny w szpiku kostnym u 3,5% chorych, natomiast działania niepożądane inne niż wskazane powyżej wystąpiły u 7,7% chorych. W badaniu *Kuter 2013* ciężka trombocytopenia i ciężkie podwyższenie poziomu retykuliny w szpiku kostnym wystąpiły u 1,4% chorych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**

**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ROM na podstawie badań *Bussel 2009* i *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni <sup>#</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
<i>Bussel 2009</i>	Ciężkie zaburzenia zakrzepowe*	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	4 (2,8) **	142	5	b/d
	Ciężkie ITP/krwawienia*		2 (1,4) ***	142	b/d	b/d

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni#
	Ciężkie podwyższenie poziomu retykuliny w szpiku kostnym		5 (3,5)	142	b/d	b/d
Kuter 2013	Ciężka trombocytopenia^^	maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)#	4 (1,4)	291	b/d	b/d
	Ciężkie podwyższenie poziomu retykuliny w szpiku kostnym^^,^^^		4 (1,4)	291	b/d	b/d
<b>Pozostałe działania niepożądane</b>						
Bussef 2009	Działania niepożądane z wyjątkiem zaburzeń zakrzepowych oraz ITP/krwawień i podwyższonego poziomu retykuliny	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	11 (7,7)##	142	16	b/d

\*ciężkie działania niepożądane obejmowały zaburzenia zakończone zgonem, zagrażające życiu, wymagające zastosowania hospitalizacji lub wydłużenia czasu hospitalizacji, skutkujące utrzymującą się lub znaczącą niepełnosprawnością/niedolnością, wady wrodzone/defekty urodzeniowe oraz inne istotne zagrożenie medyczne;

\*\*stwierdzono wystąpienie 5 zaburzeń u 4 chorych: zawał mięśnia sercowego (1 chory), zakrzepica żyły wrotnej i zakrzepica żył głębokich (1 chory), zakrzepica zatoki poprzecznej (1 chory), zakrzepica (1 chory);

\*\*\*ITP (poziom płytek w dniu stwierdzenia zdarzenia wynosił  $4 \times 10^9/l$ ) (1 chory), krwawienie z pochwy (1 chora), retikulina w szpiku kostnym (5 chorych);

^^przedstawione jako najczęściej odnotowywane;

^^^częstość występowania zdarzenia prawdopodobnie jest niedoszacowana, gdyż biopsje przeprowadzono u jedynie 38 chorych, głównie z powodu braku odpowiedzi na leczenie;

#czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

##ciężkie działania niepożądane: anemia (1 chory), ból w jamie brzusznej (1 chory), podwyższony poziom płytek krwi (powyżej  $1\ 000 \times 10^9/l$ ) (1 chory), podwyższony poziom płytek krwi ( $1\ 183 \times 10^9/l$ ) (1 chory), utrata wzroku (1 chory), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1 chory), monoklonalne gammopatie o nieokreślonej istotności (1 chory) oraz działania niepożądane inne niż ciężkie: zmęczenie (1 chory), biegunka (1 chory), podrażnienie w miejscu iniekcji (1 chory), skurcze mięśni (1 chory), ból kości (1 chory), ból głowy (2 przypadki u jednego chorego), migrena (2 przypadki u jednego chorego)

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Kuter 2013* analizowano również częstość występowania działań niepożądanych w podziale na półroczne okresy obserwacji. Najwięcej działań niepożądanych wystąpiło w czasie pierwszych 24 tygodni trwania badania (24,4%). Z czasem liczba działań niepożądanych stopniowo się zmniejszała i od 72 tygodnia nie przekraczała 10%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**

**Częstość występowania działań niepożądanych w kolejnych przedziałach czasowych u chorych leczonych ROM na podstawie badania *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM*			
			n (%)	N	Liczba	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Kuter 2013</i>	Działania niepożądane	1-24 tyg.	71 (24,4)	291	b/d	b/d
		24-48 tyg.	33 (12,1)	272	b/d	b/d
		48-72 tyg.	25 (10,3)	243	b/d	b/d
		72-96 tyg.	16 (8,9)	180	b/d	b/d
		96-120 tyg.	8 (6,7)	119	b/d	b/d
		120-144 tyg.	6 (5,8)	104	b/d	b/d
		144-168 tyg.	4 (4,3)	94	b/d	b/d
		168-192 tyg.	3 (3,7)	81	b/d	b/d
		192-216 tyg.	0 (0,0)	54	b/d	b/d
		216-240 tyg.	0 (0,0)	28	b/d	b/d
		240-264 tyg.	2 (8,7)	23	b/d	b/d
		264-288 tyg.	0 (0,0)	18	b/d	b/d

\*odsetki odczytano z wykresu;  
Źródło: opracowanie własne

#### 8.19.1.4. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie danych z badań *Bussel 2009* i *Kuter 2013* oceniano również częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (innych niż te oceniane, w ramach kategorii wyodrębnionych w poprzednich rozdziałach).

W obu badaniach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (36,6% do 38,1%), zapalenie nosogardzieli (31,7% do 34%), siniaki (30,3% do 30,9%) i zmęczenie (30,3% do 32%). Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 30% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Busse* 2009 i *Kuter* 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Busse</i> 2009	Ból głowy	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	52 (36,6)	142	177	1,8
	Zapalenie nosogardzieli		45 (31,7)	142	76	0,8
	Siniaki (stłuczenia)		43 (30,3)	142	107	1,1
	Zmęczenie		43 (30,3)	142	80	0,8
	Krwawienie z nosa		42 (29,6)	142	99	1,0
	Biegunka		36 (25,4)	142	63	0,6
	Ból stawów		35 (24,6)	142	72	0,7
	Kaszel		32 (22,5)	142	50	0,5
	Infekcja górnych dróg oddechowych		32 (22,5)	142	52	0,5
	Wybroczyny		25 (17,6)	142	38	0,4
	Ból pleców		24 (16,9)	142	28	0,3
	Nudności		24 (16,9)	142	44	0,4
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )		23 (16,2)	142	31	0,3
	Ból kończyn		23 (16,2)	142	38	0,4
	Zapalenie zatok		22 (15,5)	142	36	0,4
	Krwawienie z dziąseł		21 (14,8)	142	33	0,3
	Pęcherze w obrębie błony śluzowej jamy ustnej		20 (14,1)	142	41	0,4
	Krwiak		18 (12,7)	142	30	0,3
	Bezsenna		18 (12,7)	142	24	0,2
	Obrzęk obwodowy		18 (12,7)	142	39	0,4
Wysypka	18 (12,7)	142	24	0,2		
Ból	17 (12,0)	142	20	0,2		
Wodnisty wyciek z nosa	17 (12,0)	142	52	0,5		
Ból gardła i krtani	16 (11,3)	142	31	0,3		
Ból w jamie brzusznej	15 (10,6)	142	26	0,3		
Wymioty	15 (10,6)	142	19	0,2		
<i>Kuter</i>	Ból głowy	maks. 277 tyg.	111 (38,1)	291	b/d	1,3

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
2013	Zapalenie nosogardzieli	(średnia 110 tyg.)*	99 (34,0)	291	b/d	0,6
	Zmęczenie		93 (32,0)	291	b/d	0,8
	Siniaki (stłuczenia)		90 (30,9)	291	b/d	1,0
	Infekcja górnych dróg oddechowych		76 (26,1)	291	b/d	0,4
	Biegunka		73 (25,1)	291	b/d	0,4
	Krwawienie z nosa		73 (25,1)	291	b/d	0,7

\*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

Źródło: opracowanie własne

#### 8.19.1.5. Epizody krwawienia

Częstość występowania epizodów krwawienia ogółem w badaniach *Busse 2009* oraz *Gernsheimer 2010* analizowano w podziale na półroczne okresy obserwacji. Pomimo różnic w liczebnościach populacji częstość występowania krwawień w poszczególnych okresach była zbliżona i wynosiła około 40 - 50% w czasie pierwszych 24 tygodni, około 30% w tygodniach od 24. do 48, około 23% w tygodniach od 48. do 72 i około 20% w tygodniach od 72. do 96.

W badaniu *Gernsheimer 2010* częstość występowania epizodów krwawienia ogółem uległa redukcji z 5,4/100 pacjento-tygodni w tygodniach 1-24 do 2,3/100 pacjento-tygodni w tygodniach 24-48, a częstość występowania epizodów krwawienia w co najmniej 2. stopniu nasilenia uległa redukcji z 2,0/100 pacjento-tygodni w tygodniach 1-24 do 0,5/100 pacjento-tygodni w tygodniach 24-48.

W badaniu *Kuter 2013* częstość występowania epizodów krwawienia ogółem dla całego okresu obserwacji wynosiła 57%.

Częstość występowania epizodów krwawienia o ciężkim nasileniu wynosiła 8,5% w badaniu *Busse 2009*, przy czym wśród obserwowanych zaburzeń nie wykazano krwawienia zakończonego zgonem.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 52.**

**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego u chorych leczonych ROM na podstawie badań *Bussel 2009*, *Gernsheimer 2010* i *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni#
<i>Bussel 2009*</i>	Epizody krwawienia (wszystkie stopnie nasilenia)	24 tyg.	60 (42,3)	142	b/d	b/d
		24-48 tyg.	37 (29,4)	126	b/d	b/d
		48-72 tyg.	22 (22,7)	97	b/d	b/d
		72-96 tyg.	13 (20,0)	65	b/d	b/d
<i>Gernsheimer 2010</i>		1-24 tyg.	48 (47,5)	101	b/d	5,4 <sup>##</sup>
		24-48 tyg.	28 (30,1)	93	b/d	2,3 <sup>##</sup>
		48-72 tyg.	18 (23,0)	82	b/d	1,7 <sup>##</sup>
		72-96 tyg.	16 (20,5)	78	b/d	1,7 <sup>##</sup>
		96-120 tyg.	10 (15,2)	66	b/d	1,1 <sup>##</sup>
<i>Kuter 2013</i>		powyżej 120 tyg.**	1 (2,9)	34	b/d	0,5 <sup>##</sup>
	maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.) <sup>#</sup>	166 (57,0)	291	897	2,75	
<i>Bussel 2009</i>	Epizody krwawienia o ciężkim nasileniu <sup>***</sup>	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	12 (8,5) <sup>^,^^,^^^</sup>	142	14	b/d
<i>Gernsheimer 2010</i>	Epizody krwawienia (≥2. stopnia nasilenia)	1-24 tyg.	23 (22,8)	101	b/d	2,0 <sup>##</sup>
		24-48 tyg.	11 (11,8)	93	b/d	0,5 <sup>##</sup>
		48-72 tyg.	4 (4,9) <sup>##</sup>	82	b/d	0,2 <sup>##</sup>
		72-96 tyg.	1 (1,3) <sup>##</sup>	78	b/d	0,1 <sup>##</sup>
		96-120	4 (6,1) <sup>##</sup>	66	b/d	0,3 <sup>##</sup>
		powyżej 120 tyg.**	0 (0,0) <sup>##</sup>	34	b/d	0,0 <sup>##</sup>

\*analiza post-hoc;

\*\*w badaniu podano informację, że chorzy byli obserwowani przez maksymalnie 144 tygodnie;

\*\*\*o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub śmiertelne zaburzenia krwi i układu chłonnego (analiza post-hoc);

<sup>^</sup>w czasie maksymalnie 156 tygodni stwierdzono wystąpienie 14 zdarzeń u 12 chorych: krwawienie z przewodu pokarmowego (1 chory), smoliste stolce (1 chory), krwawienie z dziąseł (1 chory), krwawienie z nosa (2 chorych), krwotok miesięczkowy (1 chory), krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (1 chory), krwawienie ze spojówek (1 chory), wybroczyny (1 chory), krwiak w zagłębieniu klatki piersiowej (1 chory), krwawienie z wrzodu żołądka (1 chory), krwawienie z pochwy (1 chory), plamica (1 chory), pęcherze w obrębie błony śluzowej jamy ustnej (1 chory) – jedynym zaburzeniem, którego wystąpienie w opinii badacza było związane z leczeniem było krwawienie z pochwy (pozostałe nie były związane z ROM);

<sup>^^</sup>11 spośród 14 zdarzeń wystąpiło w czasie pierwszych 24 tygodni trwania badania;

<sup>^^^</sup>liczba płytek krwi w czasie każdego ze zdarzeń z wyjątkiem krwawienia ze spojówek była równa lub niższa od  $30 \times 10^9/l$ ;

<sup>#</sup>czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

<sup>##</sup>dane odczytane z wykresu

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badania *Gernsheimer 2010* oceniano również częstość występowania poszczególnych epizodów krwawienia w podziale na półroczne okresy obserwacji. Najwięcej epizodów krwawienia wystąpiło w czasie pierwszych 24 tygodni trwania badania. Najczęściej odnotowywano występowanie krwawienia z nosa (19,8%), wybroczyn (11,9%), krwawienia z dziąseł i krwiaków (8,9% każde). W kolejnych okresach obserwacji częstość występowania krwawień była co raz niższa, a od 96. tygodnia odnotowywano występowanie pojedynczych przypadków tych zdarzeń.

W badaniu *Gernsheimer 2010* podano również informację, że nie stwierdzono przypadków krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 53.**  
**Częstość występowania poszczególnych epizodów krwawienia u chorych leczonych ROM na podstawie badania *Gernsheimer 2010***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Gernsheimer 2010</i>	Krwawienie z nosa	1-24 tyg.	20 (19,8)	101
	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i> )		12 (11,9)	101
	Krwawienie z dziąseł		9 (8,9)	101
	Krwiak		9 (8,9)	101
	Pęcherz wypełniony krwią (ang. <i>blood blister</i> )		7 (6,9)	101
	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i> )		6 (5,9)	101
	Krwotok ze spojówek		5 (5,0)	101
	Krwotok z przewodu pokarmowego		1 (1,0)	101
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego		1 (1,0)	101
	Krwawienie z nosa	24-48 tyg.	8 (8,6)	93
	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i> )		8 (8,6)	93
	Krwawienie z dziąseł		3 (3,2)	93
	Krwiak		2 (2,2)	93
	Pęcherz wypełniony krwią (ang. <i>blood blister</i> )		3 (3,2)	93
	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i> )		2 (2,2)	93
	Krwotok ze spojówek		0 (0,0)	93
	Krwotok z przewodu pokarmowego		1 (1,1)	93
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego		0 (0,0)	93

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
	Krwawienie z nosa	48-72 tyg.	7 (8,5)	82
	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i> )		4 (4,9)	82
	Krwawienie z dziąseł		3 (3,7)	82
	Krwiak		0 (0,0)	82
	Pęcherz wypełniony krwią (ang. <i>blood blister</i> )		3 (3,7)	82
	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i> )		2 (2,4)	82
	Krwotok ze spojówek		0 (0,0)	82
	Krwotok z przewodu pokarmowego		0 (0,0)	82
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego		0 (0,0)	82
	Krwawienie z nosa	72-96 tyg.	8 (10,3)	78
	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i> )		5 (6,4)	78
	Krwawienie z dziąseł		2 (2,6)	78
	Krwiak		1 (1,3)	78
	Pęcherz wypełniony krwią (ang. <i>blood blister</i> )		2 (2,6)	78
	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i> )		2 (2,6)	78
	Krwotok ze spojówek		0 (0,0)	78
	Krwotok z przewodu pokarmowego		0 (0,0)	78
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego		0 (0,0)	78
	Krwawienie z nosa	96-120 tyg.	7 (10,6)	66
	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i> )		1 (1,5)	66
	Krwawienie z dziąseł		0 (0,0)	66
	Krwiak		0 (0,0)	66
	Pęcherz wypełniony krwią (ang. <i>blood blister</i> )		1 (1,5)	66
	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i> )		0 (0,0)	66
	Krwotok ze spojówek		0 (0,0)	66
	Krwotok z przewodu pokarmowego		0 (0,0)	66
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego		0 (0,0)	66
	Krwawienie z nosa	powyżej 120 tyg.*	1 (2,9)	34
	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i> )		0 (0,0)	34
	Krwawienie z dziąseł		0 (0,0)	34
	Krwiak		0 (0,0)	34
	Pęcherz wypełniony krwią (ang. <i>blood blister</i> )		0 (0,0)	34

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i> )		0 (0,0)	34
	Krwotok ze spojówek		0 (0,0)	34
	Krwotok z przewodu pokarmowego		0 (0,0)	34
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego		0 (0,0)	34

\* w badaniu podano informację, że chorzy byli obserwowani przez maksymalnie 144 tygodnie;  
Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Kuter 2013* oceniano częstość występowania poszczególnych epizodów krwawienia (zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5 chorych) dla całego okresu obserwacji, których wynosił maksymalnie 277 tygodni.

Podobnie jak w badaniu *Gernsheimer 2010* najczęściej występowało krwawienia z nosa (25,1% chorych). Wybroczyny wystąpiły u 19,8% chorych, krwawienie z dziąseł u 15,5% chorych, krwiaki w miejscu iniekcji u 15,2% chorych a krwiaki u 13,1% chorych. Częstość występowania pozostałych epizodów krwawienia była niższa niż 10% (w większości przypadków poniżej 5%).

W badaniu *Kuter 2013* stwierdzono, że większość epizodów krwawienia występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Nie zaobserwowano zmian stopnia nasilenia oraz częstości występowania poszczególnych epizodów krwawienia w czasie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**

**Częstość występowania poszczególnych epizodów krwawienia, które wystąpiły u co najmniej 5 chorych leczonych ROM na podstawie badania *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Kuter 2013</i>	Krwawienie z nosa	maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	73 (25,1)	291	b/d	0,712
	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i> )		55 (18,9)	291	b/d	0,310
	Krwawienie z dziąseł		45 (15,5)	291	b/d	0,233
	Krwotok		38 (13,1)	291	b/d	0,295
	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i> )		26 (8,9)	291	b/d	0,110
	Krwotok z jamy ustnej		22 (7,6)	291	b/d	0,114

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
	Pęcherz wypełniony krwią (ang. <i>blood blister</i> )		19 (6,5)	291	b/d	0,123
	Krwiak w miejscu iniekcji		15 (15,2)	291	b/d	0,089
	Krwotok miesięczkowy		14 (4,8)	291	b/d	0,058
	Krwotok z pochwy		14 (4,8)	291	b/d	0,064
	Plamica		12 (4,1)	291	b/d	0,169
	Krwotok z odbytu		12 (4,1)	291	b/d	0,058
	Krwotok		11 (3,8)	291	b/d	0,034
	Krwotok ze spojówek		8 (2,7)	291	b/d	0,028
	Krwotok z błony śluzowej		7 (2,4)	291	b/d	0,037
	Krwotok z przewodu pokarmowego		6 (2,1)	291	b/d	0,025
	Krwiomocz		5 (1,7)	291	b/d	0,015
	Krwioplucie		5 (1,7)	291	b/d	0,018

\*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badania *Kuter 2013* oceniano również częstość występowania epizodów krwawienia w poszczególnych stopniach nasilenia. Dla każdego z ocenianych stopni nasilenia najwięcej epizodów krwawienia odnotowywano w czasie pierwszych 24 tygodni (22% 1. stopień, 7,9% 2. stopień, 3,8% 3. stopień). Z czasem liczba tych zdarzeń była co raz niższa.

Nie stwierdzono wystąpienia żadnego epizodu krwawienia w 4. lub 5. stopniu nasilenia.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 55.**

**Częstość występowania epizodów krwawienia w podziale na okresy obserwacji i stopnie nasilenia u chorych leczonych ROM na podstawie badania *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM*			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Kuter 2013</i>	Epizody krwawienia w 1. stopniu nasilenia	1-24 tyg.	64 (22,0)	291	b/d	b/d
		24-48 tyg.	46 (16,9)	272	b/d	b/d
		48-72 tyg.	39 (16,0)	243	b/d	b/d
		72-96 tyg.	34 (18,9)	180	b/d	b/d

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM*			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
		96-120 tyg.	25 (21,0)	119	b/d	b/d
		120-144 tyg.	15 (14,4)	104	b/d	b/d
		144-168 tyg.	17 (18,1)	94	b/d	b/d
		168-192 tyg.	11 (13,6)	81	b/d	b/d
		192-216 tyg.	9 (16,7)	54	b/d	b/d
		216-240 tyg.	5 (17,9)	28	b/d	b/d
		240-264 tyg.	2 (8,7)	23	b/d	b/d
		264-288 tyg.	0 (0,0)	18	b/d	b/d
	Epizody krwawienia w 2. stopniu nasilenia	1-24 tyg.	23 (7,9)	291	b/d	b/d
		24-48 tyg.	21 (7,7)	272	b/d	b/d
		48-72 tyg.	14 (5,8)	243	b/d	b/d
		72-96 tyg.	5 (2,8)	180	b/d	b/d
		96-120 tyg.	7 (5,9)	119	b/d	b/d
		120-144 tyg.	5 (4,8)	104	b/d	b/d
		144-168 tyg.	7 (7,4)	94	b/d	b/d
		168-192 tyg.	6 (7,4)	81	b/d	b/d
		192-216 tyg.	4 (7,4)	54	b/d	b/d
		216-240 tyg.	3 (10,7)	28	b/d	b/d
		240-264 tyg.	1 (4,3)	23	b/d	b/d
		264-288 tyg.	1 (5,6)	18	b/d	b/d
	Epizody krwawienia w 3. stopniu nasilenia	1-24 tyg.	11 (3,8)	291	b/d	b/d
		24-48 tyg.	5 (1,8)	272	b/d	b/d
		48-72 tyg.	4 (1,6)	243	b/d	b/d
		72-96 tyg.	2 (1,1)	180	b/d	b/d
		96-120 tyg.	2 (1,7)	119	b/d	b/d
		120-144 tyg.	2 (1,9)	104	b/d	b/d
		144-168 tyg.	1 (1,1)	94	b/d	b/d
		168-192 tyg.	1 (1,2)	81	b/d	b/d
		192-216 tyg.	1 (1,9)	54	b/d	b/d
		216-240 tyg.	1 (3,6)	28	b/d	b/d
240-264 tyg.		1 (4,3)	23	b/d	b/d	
264-288 tyg.		1 (5,6)	18	b/d	b/d	

\*odsetki odczytano z wykresu

Źródło: opracowanie własne

### 8.19.1.6. Zaburzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

W badaniu *Gernsheimer 2010* częstość występowania zaburzeń zakrzepowych w czasie kontynuacji badania wyniosła 0,08/100 pacjento-tygodni (całkowita liczba pacjento-tygodni w wyniosła 9750). W okresie tym odnotowano 8 przypadków zaburzeń zakrzepowych, które stwierdzono u 4 chorych. U jednego chorego było to zamknięcie tętnicy wieńcowej, u jednego zakrzepica żył powierzchniowych. U pozostałych dwóch stwierdzono po kilka zaburzeń (ang. *multiple events*). U jednego z chorych wystąpił zawał mięśnia sercowego oraz zatorowość płucna, natomiast u drugiego odnotowano septyczną zakrzepicę żył szyjnych i zapalną zakrzepicę żylną w miejscu, w którym przypuszczalnie wykształciła się infekcja związana z cewnikiem oraz przejściowy udar niedokrwienny mózgu. W opinii badacza, wszystkie wymienione powyżej zdarzenia określone zostały jako ciężkie. Wyjątkiem było zamknięcie tętnicy wieńcowej, które określone zostało jako łagodne (uzyskano odpowiedź na leczenie oraz nie była wymagana hospitalizacja chorego). Wszyscy chorzy, którzy doświadczyli zaburzeń zakrzepowych mieli czynniki ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej lub zakrzepicy. Wśród czynników tych autorzy badania wskazali zastoinową niewydolność serca, przeciwciała przeciwko fosfolipidom, chorobę wieńcową, nadciśnienie, nowotwór i/lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie.

W badaniu *Busse 2009* zaburzenia zakrzepowe/ zakrzepowo-zatorowe ogółem wystąpiły u 4,9% chorych.

W badaniu *Kuter 2013* zaburzenia zakrzepowe ogółem wystąpiły u 19 chorych (6,5%). Spośród 16 chorych, dla których były dostępne szczegółowe charakterystyki, niemal wszyscy (12 chorych) miało co najmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie u 12 z 16 chorych, cukrzyca u 6 z 16 chorych, hipercholesterolemia u 5 z 16 chorych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 56.**

**Częstość występowania zaburzeń zakrzepowych u chorych leczonych ROM na podstawie badań *Gernsheimer 2010*, *Busse 2009* i *Kuter 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Gernsheimer 2010</i>	Zaburzenia zakrzepowe ogółem	maks. 144 tyg.	4 (4,0)	101	8	0,08
	Zawał mięśnia sercowego		1 (1,0)	101	2	0,02

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
	Zakrzepica		2 (2,0)	101	2	0,02
	Zamknięcie tętnicy wieńcowej		1 (1,0)	101	1	0,01
	Septyczne zakrzepowe zapalenie żył obwodowych		1 (1,0)	101	1	0,01
	Przejściowy atak niedokrwienny		1 (1,0)	101	1	0,01
	Zatorowość płucna		1 (1,0)	101	1	0,01
<i>Bussel 2009</i>	Zaburzenia zakrzepowe/ zakrzepowo-zatorowe ogółem	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	7 (4,9) <sup>^^</sup>	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Zaburzenia zakrzepowe ogółem	maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.) <sup>^</sup>	19 (6,5)	291	25*	0,08
	Zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym: Zawał mięśnia sercowego		b/d	b/d	10	0,03
	Zdarzenia związane z układem nerwowym**		b/d	b/d	6	0,01
	Zdarzenia związane z zakrzepicą żylną***		b/d	b/d	9	0,03
	Zdarzenia związane z zakrzepicą tętnic		b/d	b/d	16	0,04

\*6 spośród 25 zdarzeń zostało uznanych przez badacza jako mające możliwy związek z terapią ROM (2 przypadki zawału mięśnia sercowego, 1 przypadek zakrzepicy żyły wrotnej, 1 przypadek zakrzepicy żył głębokich, 1 przypadek zatorowości płucnej oraz 1 przypadek zakrzepicy zatoki poprzecznej), 11 z 25 zdarzeń wystąpiło u chorych w wieku co najmniej 70 lat (w tym 10 przypadków zawału mięśnia sercowego), 7 z 25 przypadków wystąpiło w czasie 8 tygodni przyjmowania przez chorych leczenia ratunkowego;

\*\*w tym niedowład połowiczny (1 przypadek), przejściowy udar niedokrwienny (2 przypadki), zdarzenie mózgowo-naczyniowe (2 przypadki), przejściowa utrata wzroku (1 przypadek);

\*\*\*zatorowość płucna (2 przypadki), zakrzepica żyły wrotnej (1 przypadek), zakrzep w cewniku (1 przypadek), zakrzepica żył głębokich (3 przypadki), zakrzepica zatoki poprzecznej (1 przypadek), zakrzepowe zapalenie żył (1 przypadek);

<sup>^</sup>czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

<sup>^^</sup>u 6 chorych stwierdzono występowanie czynników ryzyka

Źródło: opracowanie własne



---

### 8.19.1.7. Poziom retykuliny w szpiku

Ze względu na sposób opisu danych w badaniach, wyniki przedstawiono jedynie w formie opisowej.

W badaniu *Busse 2009* badanie szpiku kostnego zostało przeprowadzone w czasie trwania badania u 16 chorych. Dziewięciu chorych uczestniczyło w dodatkowym prospektywnym badaniu zaprojektowanym w celu oceny wpływu leczenia ROM na morfologię szpiku kostnego u chorych z ITP. Biopsje na początku badania były możliwe do oceny u 8 chorych. Retykulina wybarwiała się na początku badania jedynie u jednego chorego (wybarwienie miało charakter łagodnego). U 6 chorych wyniki biopsji były możliwe do oceny zarówno na początku, jak również w okresie obserwacji. Retykulina nie wybarwiła się u 5 z 6 chorych. U jednego chorego w czasie 3 miesięcy terapii ROM retykulina uległa zmianie z braku do łagodnego wybarwienia. Wybarwienie trichromem było oceniane u 8 chorych na początku badania oraz u 7 w okresie obserwacji. We wszystkich przypadkach nie stwierdzono wybarwienia.

Obecność lub wzrost poziomu retykuliny w szpiku kostnym stwierdzono w preparatach pobranych od 8 chorych (jeden spośród nich brał udział w dodatkowym badaniu prospektywnym). U 5 chorych obecność retykuliny w szpiku kostnym uznano za ciężkie działanie niepożądane.

Wybarwienie trichromem przeprowadzone u jedynie 4 chorych było negatywne dla formowania się kolagenu I typu. Immunofenotypowanie, które wykonano tylko u 3 chorych oraz badania cytogenetyczne przeprowadzone u 5 chorych nie wykazały nieprawidłowości klonalnych.

Nie obserwowano żadnych objawów klinicznych związanych z retykuliną w szpiku kostnym. Generalnie, obecność retykuliny w szpiku kostnym była związana z wcześniejszą splenektomią, wcześniejszą ekspozycją na wielokrotne terapie stosowane w związku z ITP, względnie wysokimi dawkami ROM oraz minimalną odpowiedzią płytkową na leczenie, jak również prawdopodobnie z obecnością jądrzastych czerwonych krwinek. Wydaje się, że inne zmienne, takie jak wiek, płeć oraz współistniejąca steroidoterapia nie mają związku z retykuliną w szpiku kostnym.

Z kolei w badaniu *Kuter 2013* biopsja szpiku kostnego została przeprowadzona u 38 chorych (40 biopsji). Stwierdzono, że wzrost poziomu retykuliny w szpiku kostnym nastąpił u 11 chorych (12 biopsji). W ocenie badacza 4 z nich zostały uznane za zdarzenia niepożądane.

---

U jednego z chorych poziom retykuliny unormował się w czasie 4 miesięcy, u 8 chorych pozostał podwyższony do końca okresu obserwacji, natomiast 3 chorych nie było obserwowanych. U chorych z podwyższonym poziomem retykuliny w szpiku kostnym w porównaniu z 27 chorymi, u których poziom retykuliny nie był podwyższony, wiek był taki sam (średnia 53 lata), czas leczenia ROM był krótszy (74 tyg. vs 126 tyg.), mniejszy odsetek uzyskiwał odpowiedź płytkową na leczenie (82% vs 100%) oraz wyższy był odsetek chorych po splenektomii (73% vs 48%).

Analiza biopsji w kierunku kolagenu typu I nie wykazała jego obecności w żadnej z nich. Nie stwierdzono również choroby mieloproliferacyjnej. Przy czym nie wszystkie biopsje były analizowane pod względem kolagenu typu I. Odnotowano jedno doniesienie o mielofibrozie, jednak doniesienie to było oparte bardziej na zwiększonym wybarwianiu się retykuliny niż na wybarwianiu za pomocą trichromu.

#### **8.19.1.8. Przeciwciała przeciwko ROM**

W badaniu *Busseł 2009* podano dodatkowo informację, że przeciwciała przeciwko ROM były przejściowo obecne we krwi jednego chorego. Badanie próbki krwi wykazało brak obecności przeciwciał przeciwko TPO. Nie obserwowano trombocytopenii związanej z obecnością przeciwciał. Chory z przeciwciałami przeciwko ROM ostatecznie przedwcześnie zakończył udział w badaniu. Po 4 miesiącach chory zgłosił się na badania, w wyniku których nie stwierdzono u niego obecności przeciwciał przeciwko ROM. Wynik był również negatywny w stosunku do przeciwciał przeciwko TPO. Maksymalna dawka ROM, którą ten chory przyjął wynosiła 3 µg/kg a poziom płytek utrzymywał się u niego w czasie trwania badania na poziomie powyżej poziomu z początku udziału w badaniu.

W badaniu *Kuter 2013* wykazano, że u 2 chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko ROM. U pierwszego z nich 4 miesiące po ich wykryciu stwierdzono jedynie obecność przeciwciał wiążących. U drugiego natomiast na koniec badania (w tym przypadku około 132 tygodnia) również stwierdzono jedynie obecność przeciwciał wiążących. U chorych analizowanych w badaniu *Kuter 2013* nie odnotowano przypadków występowania przeciwciał reagujących krzyżowo z endogenną TPO.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**

**Częstość występowania przeciwciał przeciwko ROM u chorych leczonych ROM na podstawie badań *Busse* 2009 i *Kuter* 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Busse</i> 2009	Przeciwciała przeciwko ROM	maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142
<i>Kuter</i> 2013		maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*,**	2 (0,7)	291

\*u jednego chorego przeciwciała przeciwko ROM odnotowano w 79 tygodniu, natomiast u drugiego – w 117 tygodniu;

\*\*czas leczenia ROM. Czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat

Źródło: opracowanie własne

### 8.19.2. Jednoramienne badanie obserwacyjne (ocena skuteczności praktycznej)

W ramach analizy klinicznej na podstawie jednego badania jednoramiennego (badanie *Khellaf* 2011) oceniono również bezpieczeństwo praktyczne analizowanej interwencji.

Jakość danych pochodzących z tego badania oceniono zgodnie z zaleceniami GRADE [20], ocenę zamieszczono w rozdziale 8.18.2. Wagę punktów końcowych oceniono jako krytyczną, ponieważ mają one kluczowe znaczenie do wnioskowania bo bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

Wyniki przedstawiono w poniższym rozdziale.

#### 8.19.2.1. Zgony i zdarzenia niepożądane

W czasie trwania badania wystąpiły 4 zgony (nie określono ich związku z terapią).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból stawów (25% chorych), przejściowa trombocytoza ( $> 400 \times 10^9/l$ ) odnotowana u 19,4% chorych oraz zmęczenie, które wystąpiło u 12,5% chorych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**

**Częstość występowania zgonów i zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Khellaf 2011*<sup>#</sup>**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Khellaf 2011</i>	Zgony	104 tyg.	4 (5,5)	72
	Ból stawów		18 (25,0)	72
	Zmęczenie		9 (12,5)	72
	Nudności		5 (6,9)	72
	Przejściowa trombocytoza (> 400 x 10 <sup>9</sup> /l)		14 (19,4)	72
	Przejściowa trombocytoza (> 1000 x 10 <sup>9</sup> /l)		5 (6,9) <sup>^</sup>	72
	Przemijający atak niedokrwienny mózgu		2 (2,7)	72
	Uporczywe bóle głowy		1 (1,3) <sup>*</sup>	72
	Uporczywe bóle stawów		1 (1,3) <sup>*</sup>	72
	Zakrzepica żył głębokich		0 (0,0)	72

<sup>#</sup>z powodu braku wykonania biopsji szpiku kostnego u uczestników badania nie oceniono zwłóknienia retykuliny;

<sup>\*</sup>z powodu wystąpienia tych zdarzeń chorzy musieli przerwać stosowanie romiplostymu;

<sup>^</sup>niezgodność z wynikiem przedstawionym w tekście, gdzie wymieniono 3 chorych;

Źródło: opracowanie własne

## 8.20. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych i komunikatach o bezpieczeństwie

### 8.20.1. Romiplostym

Do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa dla romiplostymu (ROM) wykorzystano dane z Charakterystyk Produktu Leczniczego dwóch organizacji: EMA i FDA. Podstawę oceny stanowiła charakterystyka EMA, natomiast druga posłużyła jako jej uzupełnienie. Dodatkowo wykorzystano dane z ostrzeżenia i komunikatu dotyczących stosowania romiplostymu opublikowane na stronie URPLW MiPB.

W oparciu o analizę danych pochodzących od wszystkich dorosłych chorych na ITP, otrzymujących romiplostym (ROM) w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, całkowity odsetek chorych z działaniami niepożądanymi, leczonych ROM, wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na ROM w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni [67]. W badaniach, kontrolowanych PLC, łagodny lub umiarkowany ból głowy był najczęstszym działaniem niepożądanym, który wystąpił u 35% osób, otrzymujących Nplate® [70].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane [67].

**Tabela 59.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ROM\***

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego Małopłytkowość	Często

	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
	Niedokrwistość Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Bardzo często
	Obrzęk naczynioruchowy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie Dna	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Często
	Depresja Nieprawidłowe marzenia sennie	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy Migrena Parestezje	Często
	Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca)	Często

	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zapalenie żył Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna	Często
	Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Nistrawność	Często
	Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przelykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uzucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd Wybroczyny Wysypka	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Łysienie</li> <li>Reakcja nadwrażliwości na światło</li> <li>Trądzik</li> <li>Kontaktowe zapalenie skóry</li> <li>Sucha skóra</li> <li>Egzema</li> <li>Rumień</li> <li>Wysypka złuszcząca</li> <li>Nieprawidłowy porost włosów</li> <li>Świerzbiczka</li> <li>Plamica</li> <li>Wysypka grudkowata</li> <li>Wysypka swędząca</li> <li>Guzki skórne</li> <li>Nieprawidłowy zapach skóry</li> <li>Pokrzywka</li> </ul>	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bóle stawów</li> <li>Bóle mięśni</li> <li>Skurcze mięśni</li> <li>Bóle kończyn</li> <li>Bóle pleców</li> <li>Bóle kości</li> </ul>	Często
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sztwywność mięśni</li> <li>Oslabienie mięśni</li> <li>Ból barku</li> <li>Drżenie mięśni</li> </ul>	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Obecność białka w moczu	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uczucie zmęczenia</li> <li>Obrzęk obwodowy</li> <li>Objawy grypopodobne</li> <li>Ból</li> <li>Oslabienie</li> <li>Gorączka</li> <li>Dreszcze</li> <li>Reakcja w miejscu podania</li> </ul>	Często
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Krwotok w miejscu podania</li> <li>Ból w klatce piersiowej</li> <li>Drażliwość</li> <li>Złe samopoczucie</li> <li>Obrzęk twarzy</li> <li>Uczucie gorąca</li> <li>Uczucie podenerwowania</li> </ul>	Niezbyt często



	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenie	Często

\*uwzględniono dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate®*, opublikowanego przez EMA, a nie FDA, ponieważ dotyczyły populacji o większej liczebności;

\*\*reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego  
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nplate®* [67]

Poniżej szczegółowo opisano wybrane działania niepożądane, które zostały uznane za związane z leczeniem.

### Trombocytoza

W oparciu o analizę danych, pochodzących od wszystkich dorosłych chorych na ITP, otrzymujących ROM w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zaraportowano 3 przypadki trombocytozy, N = 271. U żadnego z 3 chorych nie zanotowano klinicznych następstw w związku ze zwiększeniem liczby płytek krwi [67].

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje potencjalne zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku ROM i 3,6% w przypadku PLC. Należy zachować ostrożność podając ROM chorym ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), chorym w zaawansowanym wieku, chorym długotrwale unieruchomionym, chorym z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, chorym po operacji chirurgicznej/urazie, osobom otyłym i palącym [67].

U osób z przewlekłymi chorobami wątroby, otrzymujących ROM, zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej [67, 70, 79]. Należy zachować ostrożność stosując ROM u tych osób. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki [67, 70]. Nie należy stosować ROM u osób z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik co najmniej 7 w skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają możliwe

---

ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u chorych na trombocytopenię w przebiegu niewydolności wątroby leczonej agonistami TPO [79].

### **Małopłytkowość po przerwaniu stosowania ROM**

W oparciu o analizę danych, pochodzących od wszystkich dorosłych chorych na ITP, otrzymujących ROM w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zaraportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, N= 271 [67].

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia ROM. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania ROM w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Chorych należy dokładnie obserwować czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia ROM. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania ROM, rozpocząć leczenie w kierunku ITP zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi [67, 70].

### **Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*)**

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS) przedwcześnie zakończono leczenie ROM, ponieważ stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u chorych, leczonych ROM w porównaniu z chorymi, otrzymującymi placebo [67, 70, 80]. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u chorych na MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u chorych na MDS o mniejszym ryzyku. Całkowity czas przeżycia był zbliżony do grupy placebo [67].

Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla ROM wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą ITP; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością z wyjątkiem badań klinicznych [70, 67, 80].

---

Rozpoznanie ITP u dorosłych i osób w podeszłym wieku powinno zostać potwierdzone przez wykluczenie innych jednostek chorobowych, objawiających się małopłytkowością. Obecność zespołów mielodysplastycznych musi zostać wykluczona [80].

U osób powyżej 60. roku życia, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia ROM oraz w czasie trwania choroby i leczenia [80].

### **Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym**

W badaniach klinicznych u 4 spośród 271 chorych przerwano podawanie ROM z powodu złogów retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych chorych wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego [67].

Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora TPO, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym, zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia ROM wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek [67].

W razie zauważenia u chorych utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie ROM i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u chorego utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego [67, 70]. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem ROM oraz inne możliwości leczenia ITP [67].

### **Immunogenność**

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych chorych na ITP badano przeciwciała skierowane przeciwko ROM. U 5,8% oraz 3,9% chorych stwierdzono powstawanie

przeciwciał wiążących, skierowanych odpowiednio przeciwko ROM i trombopoetynie (TPO), natomiast jedynie u 2 chorych (0,4%) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie ROM, jednak przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną TPO. Po 4 miesiącach od zakończenia podawania produktu leczniczego u obu tych chorych uzyskano wynik ujemny na obecność przeciwciał neutralizujących, skierowanych przeciwko ROM. Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko ROM i TPO wynosiła odpowiednio 8,0% i 5,4% [67].

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności [67].

#### Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, zgłaszanych po dopuszczeniu leku do obrotu

Częstość występowania działań niepożądanych, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których nie zgłaszano podczas badań klinicznych nie może być określona (częstość występowania: nieznaną). Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą: erytromelalgia, nadwrażliwość i obrzęk naczynioruchowy [67, 70].

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ROM

##### Błędy medyczne

Błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku, zgłaszano u osób, otrzymujących produkt Nplate<sup>®</sup>. Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi/zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate<sup>®</sup> i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate<sup>®</sup> należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U osób, otrzymujących produkt Nplate<sup>®</sup>, należy kontrolować liczbę płytek krwi [67].

##### Utrata odpowiedzi na ROM

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą ROM w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności [67, 70] oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym [67].

### Wpływ ROM na czerwone i białe krwinki

Nie zanotowano zmian w liczbie czerwonych i białych krwinek ich u chorych na ITP. Należy jednak rozważyć kontrolowanie tych parametrów u osób leczonych ROM [67].

### **8.20.2. Eltrombopag**

Do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa dla eltrombopagu (ELT) wykorzystano dane z Charakterystyk Produktu Leczniczego dwóch organizacji: EMA i FDA. Podstawę oceny stanowiła charakterystyka EMA, natomiast druga posłużyła jako jej uzupełnienie.

W oparciu o analizę danych dotyczących chorych na ITP, przyjmujących ELT w 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych można stwierdzić, że ogólna częstość działań niepożądanych u osób leczonych ELT wyniosła 82% (367/446) [68].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane występujące podczas stosowania eltrombopagu [68, 71]. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy.

**Tabela 60.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ELT**

	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie gardła Zakażenie dróg moczowych Grypa Zapalenie jamy nosowej i gardła Opryszczka jamy ustnej Zapalenie płuc Zapalenie zatok Zapalenie migdałków Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niezbyt często
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Rak odbytnicy i esicy	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>Niedokrwistość Anizocytoza Eozynofilia Niedokrwistość hemolityczna Leukocytoza Mielocytoza Małopłytkowość Zwiększenie stężenia hemoglobiny Zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Obecność mielocytów Zwiększenie liczby płytek krwi Zmniejszenie liczby leukocytów</p>	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Jadłowstręt Hipokalemia Zmniejszenie apetytu Zwiększenie apetytu Dna moczanowa Hipokalcemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi</p>	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Często
	<p>Zaburzenia snu Lęk Depresja Apatia Zaburzenia nastroju Płaczliwość</p>	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często

	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
	Zawroty głowy Zaburzenia smaku Niedoczulica Senność Migrena Drżenia Zaburzenia równowagi Dyzestezja Porażenie połowicze Migrena z aurą Neuropatia obwodowa Obwodowa neuropatia czuciowa Zaburzenia mowy Toksyczna neuropatia Bóle głowy pochodzenia naczyniowego	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Zaćma Zespół suchego oka	Często
	Niewyraźne widzenie Zmętnienie soczewki Astygmatyzm Zaćma korowa Wylew spojówkowy Ból oka Zwiększone łzawienie Krwotok siatkówkowy Epiteliopatia barwnikowa Siatkówki Zmniejszenie ostrości wzroku Zaburzenia wzroku Nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku Zapalenie powiek oraz suche zapalenie rogówki i spojówki	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia Ostry zawał mięśnia sercowego Zaburzenia sercowo-naczyniowe Sinica Kołatanie serca Częstoskurcz zatokowy Wydłużenie odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym	Niezbyt często

	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Zakrzepica żył głębokich Nadciśnienie tętnicze Zator Uderzenia gorąca Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zaczerwienienie Krwiak	Niezbyt często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Krwawienie z nosa Zatorowość płucna Zawał płuca Kaszel Dyskomfort w jamie nosowej Zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle Ból jamy ustnej i gardła Zaburzenia zatok Zespół bezdechu sennego	Niezbyt często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności Biegunka Zaparcia Ból w nadbrzuszu	Często
	Dyskomfort w jamie brzusznej Wzdęcie brzucha Suchość ust Dyspepsja Wymioty Ból brzucha Krwawienie z dziąseł Glosodynia Żylaki odbytu Krwawienie z ust Bolesność uciskowa w jamie brzusznej Odbarwienie stolca Wiatry Zatrucie pokarmowe Częste oddawanie stolca Wymioty krwawe Dyskomfort w jamie ustnej	Niezbyt często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej* Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej* Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Hiperbilirubinemia Zaburzenia czynności wątroby	Często



	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
	Cholestaza Zmiany w wątrobie Zapalenie wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Często
	Podbiegnięcia krwawe Nadmierna potliwość Uogólniony świąd Pokrzywka Zapalenie skóry Wybroczyny Zimne poty Rumień Melanoza Nocne poty Zaburzenia pigmentacji Odbarwienie skóry Złuszczenie skóry Obrzęk twarzy	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kości	Często
	Oslabienie siły mięśniowej Bóle kończyn Uczucie ciężkości	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek Leukocyturia Tocznikowe zapalenie nerek Nokturia Białkomocz Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Obrzęki obwodowe	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Ból w klatce piersiowej Uczucie gorąca Ból Krwotok w miejscu nakłucia Naczynia Osłabienie Podenerwowanie Niezdefiniowane zaburzenia Stan zapalny rany Zespół grypopodobny Zmęczenie Zapalenie błon śluzowych Ból w klatce piersiowej nie związany z chorobami serca Gorączka Uczucie obecności ciała obcego	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia albuminy we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Zwiększenie całkowitego stężenia białka Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie stężenia albuminy we krwi Zwiększenie pH moczu	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Uraz Oparzenia słoneczne	Niezbyt często

\*Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade®* [68]

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wybranych działań niepożądanych.

### Incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe

W 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u dorosłych chorych na przewlekłą ITP przyjmujących ELT (N=446) u 17 chorych doszło w sumie do 19 incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich (n=6), zatorowości płucnej (n=6), ostrego zawału mięśnia sercowego (n=2), zawału mózgu (n=2), zatoru (n=1) [68].

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (N=288, populacja, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania) po dwóch tygodniach leczenia w celu przygotowania do procedur inwazyjnych u 6 spośród 143 (4%) dorosłych chorych z przewlekłą chorobą wątroby otrzymujących ELT stwierdzono 7 incydentów zakrzepowo-zatorowych w obrębie układu żyły wrotnej oraz u 2 spośród 145 (1%) osób z grupy placebo wystąpiły 3 incydenty

zakrzepowo-zatorowe. U pięciu z 6 chorych, leczonych ELT stwierdzono incydenty zakrzepowo zatorowe przy liczbie płytek powyżej 200 000/ $\mu$ l [68].

Oprócz liczby płytek co najmniej 200 000/ $\mu$ l nie zidentyfikowano szczególnych czynników ryzyka u osób, u których stwierdzono incydenty zakrzepowo-zatorowe [68].

W badaniach klinicznych ELT stosowanego w leczeniu ITP incydenty zakrzepowo-zatorowe występowały zarówno u osób ze zmniejszoną, jak i prawidłową liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania ELT osobom ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym między innymi z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), u osób w podeszłym wieku, z przedłużonym okresem immobilizacji, z nowotworami złośliwymi, stosujących środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, po operacjach lub urazach, otyłych, chorych na przewlekłą chorobę nerek i osób palących tytoń [68, 71]. Jeżeli liczba płytek krwi przekracza poziom docelowy, należy uważnie kontrolować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki ELT lub odstawienie tego leku. U osób z grupy zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka [68].

Nie należy stosować ELT u chorych na ITP z zaburzeniami czynności wątroby (wynik co najmniej 5 w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, należy zachować ostrożność podczas podawania ELT osobom z zaburzeniami czynności wątroby [68].

### **Małopłytkowość i krwawienie po przerwaniu leczenia**

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po przerwaniu leczenia ELT. U większości osób po przerwaniu leczenia ELT liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Ryzyko jest większe, jeśli leczenie ELT zostanie przerwane u chorego otrzymującego leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne. Zaleca się, aby w przypadku przerwania stosowania ELT rozpocząć leczenie ITP zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Ponadto może być konieczne przerwanie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Przez 4 tygodnie po przerwaniu leczenia ELT należy koniecznie co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi [68].

---

### **Zwiększenie ilości retykuliny w szpiku kostnym**

ELT może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retykulinowych w szpiku kostnym [68, 71]. Do chwili obecnej nie ustalono znaczenia tego faktu, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora trombopoetyny (TPO). Przed rozpoczęciem podawania ELT należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi. Po ustaleniu stałej dawki ELT należy co miesiąc wykonywać pełną morfologię krwi z oznaczaniem wszystkich typów białych krwinek. W przypadku stwierdzenia obecności komórek niedojrzałych lub dysplastycznych, należy zbadać rozmaz krwi obwodowej w poszukiwaniu nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych (np. łezkowate lub jądrzaste erytrocyty, niedojrzałe leukocyty) lub cytopenii [68]. Jeśli u chorego wystąpią nowe, postępujące nieprawidłowości morfologiczne czy cytopenia, należy przerwać leczenie ELT i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie [68, 71].

### **Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych**

Stymulatory receptora TPO są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory TPO występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W przypadku agonistów receptora TPO istnieje obawa, że mogą one pobudzać progresję istniejących nowotworów układu hematopoetycznego takich jak MDS [68].

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora TPO u chorych na MDS zaobserwowano przemijające zwiększenie liczby komórek blastycznych oraz przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej. Dlatego też u osób dorosłych i chorych w podeszłym wieku rozpoznanie ITP należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością, w szczególności MDS. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u chorych w wieku powyżej 60 lat z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami, takimi jak zwiększenie liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej. Poza badaniami klinicznymi ELT nie należy stosować w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS lub występującej z innej przyczyny, niż zatwierdzone wskazanie [68].

---

---

### Wydłużenie odstępu QTc

W badaniach klinicznych z udziałem chorych obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane [68].

### Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie ELT może wywołać zaburzenia czynności wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych ELT z udziałem chorych na przewlekłą ITP obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i stężenia bilirubiny w surowicy. Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1-2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem chorych na przewlekłą ITP u 1 osoby w grupie placebo oraz u 1 chorego w grupie ELT stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby w stopniu 4 [68, 71].

Przed rozpoczęciem leczenia ELT, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i stężenie bilirubiny w surowicy. ELT hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić frakcjonowanie. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby do czasu, kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie ELT należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej zwiększy się (co najmniej 3 x górna granica normy) u osób z prawidłową czynnością wątroby lub z wynikiem co najmniej 3 x wartość wyjściowa w przypadku osób ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia i:

- ⊕ będzie się nadal zwiększać, lub
- ⊕ będzie utrzymywać się co najmniej przez 4 tygodnie, lub
- ⊕ będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
- ⊕ będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby [68, 71].

Ponowne włączenie leczenia ELT nie jest zalecane. W przypadku, gdy potencjalne korzyści ponownego włączenia leczenia przewyższają ryzyko hepatotoksyczności, można wrócić do

---

terapii tym lekiem, jednocześnie mierząc wskaźniki wątrobowe (raz w tygodniu w fazie dostosowywania dawki). Jeżeli zaburzenia wątrobowe się utrzymują, nasilają lub ponownie się pojawiają, należy odstawić leczenie ELT na stałe [71].

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ELT u osób z chorobami wątroby. U chorych na ITP należy zastosować mniejszą dawkę początkową ELT i ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania tego leku [71].

### **Utrata odpowiedzi na eltrombopag**

W przypadku utraty odpowiedzi lub niepowodzenia w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej na leczenie ELT w zakresie zalecanych dawek, należy poszukiwać przyczyn tego stanu, w tym zwiększenia ilości retykuliny w szpiku kostnym [68].

### **8.20.3. Podsumowanie**

Na podstawie danych odnośnie bezpieczeństwa terapii pochodzących z Charakterystyk Produktów Leczniczych (Nplate<sup>®</sup> i Revolade<sup>®</sup>) oraz ostrzeżenia i komunikatu o bezpieczeństwie stosowania romiplostymu, można wnioskować że profile bezpieczeństwa obu leków są zbliżone.

Zidentyfikowano szereg zaburzeń lub kategorii zaburzeń, które były podobne w przypadku stosowania obu leków. Najczęściej występującym zaburzeniem był ból głowy. Dodatkowo w przypadku obu leków często występującymi zdarzeniami niepożądanymi były m.in. bezsenność, parestezje, nudności, biegunka, zaparcia, świąd, wysypka, bóle stawów, bóle mięśni, zmęczenie, obrzęk obwodowy. Dodatkowo u chorych stosujących ROM często występowały zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz zaburzenia immunologiczne (np. nadwrażliwość). Z kolei u chorych stosujących ELT często występowały zaburzenia w obrębie oka oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (ryzyko hepatotoksyczności).

W przypadku obu leków szczególną uwagę poświęcono ryzyku wystąpienia małopłytkowości po przerwaniu stosowania leku, progresji istniejących zespołów mielodysplastycznych oraz podwyższeniu poziomu retykuliny w szpiku kostnym.

## 8.21. Ocena bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia wyników 13 badań klinicznych

### 8.21.1. Zgony

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 3,7% chorych leczonych romiplostymem (2,6 [95 CI: 1,67, 3,88] zdarzeń na 100 pacjento-lat). Były one związane głównie z infekcją, zakrzepicą lub krwawieniem, z czego najczęstszymi były: zawał serca oraz zapalenie płuc (odpowiednio 0,5% i 0,3% chorych; 0,3 i 0,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Pozostałe zgony odnotowano tylko raz. Jedynie cztery zgony zostały uznane za związane z przyjmowaniem romiplostymu (0,4 na 100 pacjento-lat). Po 130 tygodniach terapii nie odnotowywano występowania zgonów.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania Rodeghiero 2013**

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	ROM		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)
				n (%)	N	
Rodeghiero 2013	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		do 260 tyg.	24 (3,7)	653	24 (2,6)
	Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Zawał serca		3 (0,5)	653	b/d (0,3)
		Zapalenie płuc		2 (0,3)	653	b/d (0,2)
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane z terapią			4 (0,6)	653	b/d (0,4)

Źródło: opracowanie własne

### 8.21.2. Zdarzenia i działania niepożądane

U niemal wszystkich chorych (92,2%) wystąpiły zdarzenia niepożądane (1 341,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Z kolei u 31,7% chorych pojawiły się ciężkie zdarzenia niepożądane (65,0 na 100 pacjento-lat).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (innymi niż związane z krwawieniem) były: ból głowy (79,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat), zmęczenie (44,7 na 100 pacjento-lat) oraz

zapalenie nosogardzieli (35,9 na 100 pacjento-lat). Wszystkie pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż 30 na 100 pacjento-lat.

Działania niepożądane zanotowano u 49,8% chorych (138,5 na 100 pacjento-lat), natomiast ciężkie działania niepożądane zdecydowanie rzadziej, bo u 6,3% (8,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Do działań niepożądanych występujących częściej niż 10 zdarzeń na 100 pacjento-lat zaliczono ból głowy (23,4 na 100 pacjento-lat).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych u chorych zgłaszających co najmniej jedno zdarzenie/działanie na podstawie badania Rodeghiero 2013**

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	ROM		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)
				n (%)	N	
Rodeghiero 2013	Zdarzenia niepożądane ogółem		do 260 tyg.	602 (92,2)	653	12 361 (1 341,4)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane			207 (31,7)	653	599 (65,0)
	Najczęstsze zdarzenia niepożądane	Ból głowy		b/d	653	b/d (79,2)
		Zmęczenie				b/d (44,7)
		Zapalenie nosogardzieli				b/d (35,9)
	Działania niepożądane			325 (49,8)	653	1 276 (138,5)
Ciężkie działania niepożądane		41 (6,3)	653	78 (8,5)		

Źródło: opracowanie własne

Osobno przedstawiono również grupę innych zdarzeń niepożądanych, wśród których wymieniono 11 (1,7%) przypadków zaćmy (1,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat), z czego 1 uznano za działanie niepożądane oraz 2 (0,3%) przypadki wytworzenia przeciwciał przeciw ROM (0,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat), które ustąpiły po przerwaniu podawania romiplostymu.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.



**Tabela 63.**

**Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Rodeghiero 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	ROM		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)
			n (%)	N	
Rodeghiero 2013	Zaćma	do 260 tyg.	11 (1,7)*	653	b/d (1,2)
	Wytworzenie przeciwciał przeciw ROM		2 (0,3)	653	b/d (0,2)

\*z czego 1 przypadek uznano za działanie niepożądane;

Źródło: opracowanie własne

### 8.21.3. Krwawienia

Epizody krwawienia (włączając lekkie krwawienia) wystąpiły u 53,9% chorych leczonych romiplostymem (193,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Wśród 1779 epizodów krwawienia 435 (24,4%) miało miejsce u chorych z liczbą płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Natomiast przypadki krwawienia 3. lub wyższego stopnia<sup>27</sup> wystąpiły u 7,5% (11,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat), podobnie jak przypadki ciężkiego krwawienia<sup>28</sup> (7,5%, 11,6 na 100 pacjento-lat).

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 64.**

**Częstość występowania epizodów krwawienia na podstawie badania Rodeghiero 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)
			n (%)	N	
Rodeghiero 2013	Epizody krwawienia ogółem	do 260 tyg.	352 (53,9)	653	1779 (193,1)
	Epizody krwawienia przy liczbie płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$		b/d	b/d	435 (b/d)
	Przypadki krwawienia (stopień 3. lub wyższy)		49 (7,5)	653	b/d (11,2)

<sup>27</sup> zgodnie z założeniem badania: 1-łagodne (chory był świadomy objawu/symptomu, ale łatwo go tolerował), 2-umiarkowane (zdarzenie powodowało dyskomfort zakłócający codzienną aktywność), 3-ciężkie (zdarzenie obezwładniające, uniemożliwiające pracę i zaangażowanie w codzienne czynności), 4-zagrażające życiu, 5-prowadzące do zgonu;

<sup>28</sup> zgodnie z założeniem badania: ciężkie krwawienie to krwawienie, które zostało zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane, zebrane na specjalnym formularzu ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *Serious Adverse Event Form*);

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)
			n (%)	N	
	Ciężkie krwawienia		49 (7,5)	653	b/d (11,6)

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, dane dotyczące krwawienia 3. lub wyższego stopnia oraz przypadków ciężkiego krwawienia przedstawione w podziale na pośrednie okresy obserwacji wskazują, że wraz z upływem czasu badania częstości wystąpienia epizodów obu zdarzeń miały tendencję spadkową.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 65.**

**Częstość występowania przypadków chorych z przynajmniej jednym krwawieniem (stopień 3. lub wyższy) lub ciężkim krwawieniem w podziale na pośrednie okresy obserwacji na podstawie badania *Rodeghiero 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Rodeghiero 2013</i>	Przypadki krwawienia (stopień 3. lub wyższy)	4-26 tyg.	32 (4,9)	653
		27-52 tyg.	21 (4,5)	467
		53-78 tyg.	6 (1,7)	356
		79-104 tyg.	2 (0,7)	271
		105-156 tyg.	2 (1,4)	141
		157-208 tyg.	1 (1,1)	89
		209-260 tyg.	1 (3,7)	27
<i>Rodeghiero 2013</i>	Ciężkie krwawienia	4-26 tyg.	31 (4,7)	653
		27-52 tyg.	18 (3,9)	467
		53-78 tyg.	2 (0,6)	356
		79-104 tyg.	3 (1,1)	271
		105-156 tyg.	2 (1,4)	141
		157-208 tyg.	1 (1,1)	89
		209-260 tyg.	0 (0,0)	27

Źródło: opracowanie własne

#### 8.21.4. Zaburzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenie niepożądane lub ciężkie zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą<sup>29</sup> zaobserwowano u odpowiednio: 39 (5,9%) oraz 32 (4,9%) chorych przyjmujących romiplostym (7,5 oraz 4,8 zdarzeń na 100 pacjento-lat). 27 epizodów zakrzepicy (u 19 chorych) uznano za działanie niepożądane (2,9% chorych, 2,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat).

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 66.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zakrzepicą na podstawie badania Rodeghiero 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)
			n (%)	N	
Rodeghiero 2013	Zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą	do 260 tyg.	39 (5,9)	653	b/d (7,5)
	Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą		32 (4,9)	653	b/d (4,8)
	Działania niepożądane związane z zakrzepicą		19 (2,9)	653	27 (2,9)

Zródło: opracowanie własne

W grupie zdarzeń zakrzepowych 11 zdarzeń uznano za łagodne, 20 za umiarkowane, 22 za zdarzenia o ciężkim nasileniu, a 12 za zagrażające życiu. Cztery zdarzenia zakończyły się zgonem chorych (0,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat), z czego jedno uznano za działanie niepożądane.

Ponadto, dane dotyczące zdarzeń zakrzepowych przedstawione w podziale na pośrednie okresy obserwacji wskazują, że pomimo utrzymywania się ich występowania w czasie trwania badania, nie stwierdza się tendencji wzrostowej ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń wraz z upływem czasu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

<sup>29</sup> zdarzenia niepożądane związane z zakrzepicą zaklasyfikowano jako zakrzepica tętnicza lub żylna;

**Tabela 67.**

**Częstość występowania przynajmniej jednego zdarzenia związanego z zakrzepicą w podziale na pośrednie okresy obserwacji na podstawie badania Rodeghiero 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
Rodeghiero 2013	Zakrzepica	4-26 tyg.	22 (3,4)	653
		27-52 tyg.	7 (1,5)	467
		53-78 tyg.	6 (1,7)	356
		79-104 tyg.	4 (1,5)	271
		105-156 tyg.	5 (3,5)	141
		157-208 tyg.	1 (1,1)	89
		209-260 tyg.	0 (0,0)	27

Źródło: opracowanie własne

### 8.21.5. Zaburzenia szpiku kostnego i nowotwory

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: nieprawidłowości szpiku kostnego, krwawienia oraz zdarzenia zakrzepowe.

Retykulinę w szpiku kostnym zaobserwowano u 1,8% chorych otrzymujących romiplozym (1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat), podczas gdy kolagen u jednego chorego (0,1 na 100 pacjento-lat). Wszyscy chorzy, u których odnotowano wystąpienie retykuliny lub kolagenu w szpiku kostnym otrzymywali ROM w wysokich dawkach, w tym 5 chorych w dawkach przekraczających zalecane 10 µg/kg/tydzień.

Nowotwory zgłoszono u 2,1% chorych (2,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Dodatkowo nowotwory związane z terapią wystąpiły u 0,5% chorych (0,3 na 100 pacjento-lat). Częstość zgłoszonych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego była zbliżona i objęła 0,8% chorych (0,7 na 100 pacjento-lat), a ich częstość występowania związana z leczeniem wyniosła 0,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat (0,2% chorych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 68.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących szpiku kostnego, nowotworów i nowotworów hematologicznych na podstawie badania *Rodeghiero 2013***

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)
			n (%)	N	
<i>Rodeghiero 2013</i>	Retykulina w szpiku kostnym	do 260 tyg.	12 (1,8)**	653	12 (1,3)
	Kolagen w szpiku kostnym		1 (0,2)***	653	1 (0,1)
	Nowotwory ogółem*		14 (2,1)	653	20 (2,2)
	Nowotwory związane z leczeniem		3 (0,5)	653	3 (0,3)
	Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego		5 (0,8)^	653	6 (0,7)
	Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego związana z leczeniem		1 (0,2)^{^^}	653	1 (0,1)^{¥}

\*uwzględniono tylko te, które uznano za ciężkie zdarzenie niepożądane;

\*\*11 zdarzeń uznano za działania niepożądane (1,7% chorych, 1,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat);

\*\*\* uznane za zdarzenie inne niż ciężkie, niezwiązane z leczeniem;

^wymieniono tutaj: ostrą białaczkę szpikową, chłoniaka z limfocytów B, przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniaka, mielofibrozę oraz zaburzenie mieloproliferacyjne;

^^niezgodność z wynikiem przedstawionym w tekście, gdzie wymieniono 2 przypadki (0,2 na 100 pacjento-lat)

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.22. Ocena bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR)

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

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

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



## 9. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących romiplostym względem eltrombopagu;
- ⊕ homogeniczność badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego można ocenić na co najwyżej średnią w związku z czym wyniki tego porównania należy traktować z dużą ostrożnością (szczegółowy opis różnic pomiędzy badaniami zamieszczono w rozdziale 8.9.2);
- ⊕ pośrednie porównanie skuteczności ROM względem ELT było możliwe tylko dla częstości występowania odpowiedzi płytkowej i długotrwałej odpowiedzi płytkowej, nie zidentyfikowano wspólnych punktów końcowych pozwalających porównać jakość życia chorych;
- ⊕ pośrednie porównanie bezpieczeństwa ROM vs ELT było możliwe tylko dla populacji obejmującej łącznie chorych po splenektomii oraz bez wykonanej splenektomii;
- ⊕ w badaniu *Kuter 2008* większość danych odnośnie bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie, co sprawia, że populacja ta nie jest w pełni zgodna z analizowaną populacją docelową;

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia romiplostymu względem eltrombopagu oraz braku zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego) - w analizowanych badaniach grupa otrzymująca PLC.

### **Romiplostym vs brak stałej terapii – porównanie bezpośrednie**

#### **Ocena skuteczności**

##### Chorzy po splenektomii

W ramach analizy skuteczności romiplostymu dla 4 skal kwestionariusza ITP-PAQ (objawy, niepokój, aktywność społeczna, zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem) wykazano istotną statystycznie przewagę romiplostymu. Dla pierwszych 3 skal odnotowana różnica była również istotna klinicznie (zarówno dla różnicy ROM względem braku zastosowania stałej

terapii jak również względem wartości początkowych)<sup>30</sup>. Analiza danych odnośnie częstości występowania odpowiedzi płytkowych: ogółem, długotrwałej jak również przemijającej wykazała istotną statystycznie przewagę romiplostymu. Ponadto wykazano, że liczba tygodni w czasie, których odnotowywano wystąpienie odpowiedzi płytkowej była istotnie statystycznie dłuższa u chorych leczonych ROM.

W odniesieniu do liczby chorych, którzy zaprzestali stosować leczenie wspomagające oraz liczby chorych przyjmujących doraźne leczenie ratunkowe również wykazano znamienne statystycznie przewagę ROM.

Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT wskazują, że siła interwencji jest duża.

Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi grupy kontrolnej.

### **Ocena bezpieczeństwa**

#### Chorzy po splenektomii

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w subpopulacji chorych po splenektomii są ograniczone. Dla większości zidentyfikowanych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jednak dla częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem oraz konieczności zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego związanego z epizodem krwawienia wykazano istotną statystycznie przewagę ROM (w grupie ROM niższe odsetki chorych, u których wystąpiły te zdarzenia). Warto również odnotować, że dla istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego jakim jest występowanie krwawień<sup>31</sup> o co najmniej 3. stopniu nasilenia, pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami częstość ich występowania była o 10% niższa w grupie ROM.

#### Chorzy po splenektomii i bez wykonanej splenektomii

W populacji chorych po splenektomii oraz tych, u których jej nie wykonano, w odniesieniu do częstości występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dla działań niepożądanych, które

---

<sup>30</sup> Dla zdrowia reprodukcyjnego kobiet ogółem nie określono jaką różnicę należy uznać jako istotną klinicznie

<sup>31</sup> Częstość występowania krwawień w badaniach była analizowana w ramach oceny bezpieczeństwa, jednak istotne jest, że redukcja częstości ich występowania jest bezpośrednio związana ze skutecznością terapii

wystąpiły u co najmniej 5% chorych istotną statystycznie różnicę na korzyść braku zastosowania stałej terapii odnotowano jedynie dla bólu głowy oraz bólu mięśni (wynik ogółem dla działań niepożądanych nie był istotny statystycznie). Z kolei czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem był znamienne statystycznie dłuższy u chorych stosujących ROM. Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazała dla większości z nich różnic pomiędzy grupami (w tym również brak różnic w ciężkich zdarzeniach niepożądanych). Istotną statystycznie różnicę na korzyść braku zastosowania stałej terapii wykazano jedynie dla częstości występowania zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności, bólów mięśniowych i bólu barku.

## **Romiplostym vs eltrombopag – porównanie pośrednie**

### **Ocena skuteczności**

#### Chorzy po splenektomii

W ramach analizy skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu znamienne statystycznie przewagę ROM wykazano w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem. Różnica pomiędzy grupami nie była natomiast istotna statystycznie dla częstości występowania długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

### **Ocena bezpieczeństwa**

#### Chorzy po oraz bez wykonanej splenektomii

Analiza bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu leków można uznać za porównywalne. Dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Z kolei analiza częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, dla większości z nich nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie dla częstości występowania: bezsenności, zawrotów głowy i niestrawności wykazano istotne statystycznie różnicę na korzyść eltrombopagu.

### **Uzupełniająca analiza skuteczności**

#### Skuteczność eksperymentalna

Uzupełniająca analiza skuteczności romiplostymu wykazała, że efekt działania leku utrzymuje się w długim okresie czasu. Dla maksymalnego okresu obserwacji, który wynosił

---

277 tygodni odpowiedź płytkową definiowaną jako liczbę płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$  odnotowano u 90,5% chorych.

### Skuteczność praktyczna

Analiza skuteczności praktycznej również dotyczyła długiego okresu obserwacji (24 miesiące). Po leczeniu romiplostymem średnia liczba płytek krwi u chorych po splenektomii wyniosła  $99 \times 10^9/l$ . Długotrwała odpowiedź płytkowa (oceniana w czasie 3 ostatnich pomiarów) wystąpiła u 53,8% chorych, a podstawową odpowiedź płytkową (liczba płytek krwi  $50 \times 10^9/l$ , z co najmniej podwojeniem wartości wyjściowej bez zastosowania interwencji ratunkowej w okresie ostatnich 8 tygodni) zaobserwowano u 74,3% chorych w analizowanym okresie obserwacji.

### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

#### Bezpieczeństwo eksperymentalne

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa eksperymentalnego analizowane długookresowe dane z badań jednoramiennych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła ponad 95%, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 30% do 40% chorych. Działania niepożądane ogółem wystąpiły u około 35% chorych, przy czym ciężkie działania niepożądane występowały u około 8% do 9% chorych. W ramach analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazano, że ciężkie zaburzenia zakrzepowe wystąpiły u 2,8% chorych, ciężkie ITP/krwawienia oraz trombocytopenia u 1,4% chorych każde, a ciężkie podwyższenie retykuliny w szpiku kostnym u 1,4% do 3,5%. Ponadto w czasie maksymalnie 277 tygodni, u 57% chorych wystąpiły krwawienia, przy czym dane z dwóch badań wskazują, że częstość ich występowania zmniejsza się z czasem. Spośród krwawień najczęściej raportowano występowanie krwawienia z nosa. Analiza częstości występowania krwawień w podziale na stopnie ich nasilenia wykazała z kolei, że najwięcej epizodów krwawienia odnotowywano w czasie pierwszych 24 tygodni (22% 1. stopień, 7,9% 2. stopień, 3,8% 3. stopień) a z czasem liczba tych zdarzeń była co raz niższa. Zaburzenia zakrzepowe/zakrzepowo zatorowe występowały rzadko i w zależności od okresu obserwacji odnotowywano je od 4% do 6,5% chorych. Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych (innych niż wskazane powyżej), wykazała, że najczęściej raportowano występowanie bólu głowy (36,6% do 38,1%), zapalenia nosogardzieli (31,7% do 34%), siniaków (30,3% do 30,9%) i zmęczenia (30,3% do 32%). W badaniach analizowano również częstość występowania obecności lub wzrostu

---

poziomu retykuliny w szpiku kostnym, interpretacja wyników jest utrudniona, że względu na fakt, że nie dla wszystkich chorych była możliwa taka ocena.

### Bezpieczeństwo praktyczne

Analiza bezpieczeństwa praktycznego w czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji wykazała, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból stawów (25% chorych), przejściowa trombocytoza ( $> 400 \times 10^9/l$ ) odnotwana u 19,4% chorych oraz zmęczenie, które wystąpiło u 12,5% chorych. Dodatkowo w czasie trwania badania wystąpiły 4 zgony (nie określono ich związku z terapią).

### Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ROM

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z Charakterystyk Produktów Lecznicych (Nplate<sup>®</sup> i Revolade<sup>®</sup>) oraz ostrzeżenia i komunikatu o bezpieczeństwie stosowania romiplostymu. Na ich podstawie można wnioskować, że profile bezpieczeństwa obu leków są porównywalne. Zaburzeniem najczęściej występującym podczas stosowania obu leków był ból głowy. W przypadku obu leków szczególną uwagę poświęcono ryzyku wystąpienia małopłytkowości po przerwaniu stosowania leku, progresji istniejących zespołów mielodysplastycznych oraz podwyższeniu poziomu retykuliny w szpiku kostnym, co odnotowano w sekcjach dotyczących specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności podczas stosowania każdego z leków.

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki ze zbiorczego zestawienia danych z 13 badań klinicznych, w których stosowano ROM. Wykazano w nim, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych, ciężkie zdarzenia niepożądane u 31,7% chorych a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie i zapalenie nosogardzieli. Epizody krwawienia wystąpiły u około połowy chorych, przy czym przypadki ciężkiego krwawienia jak również krwawienia o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły jedynie u 7,5% chorych.

[Redacted text block]

### **Wnioski**

Analiza skuteczności romiplostymu względem braku zastosowania stałego leczenia wykazała znamienne przewagę romiplostymu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Z kolei

dla porównania względem eltrombopagu wyniki nie były w pełni spójne, wskazując na brak różnic pomiędzy grupami dla długotrwałej odpowiedzi na leczenie i przewagę ROM dla odpowiedzi płytkowej ogółem.

Analiza profilu bezpieczeństwa romiplostymu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z oboma komparatorami jest porównywalna, a dodatkowo dla porównania względem braku zastosowania stałej terapii wykazano zmniejszenie częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem u chorych stosujących ROM. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania ROM i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa romiplostymu jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

## 11. Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują na znacząco przewagę ROM względem braku zastosowania stałej terapii oraz nieznaczną przewagę względem eltrombopagu. Z kolei analiza bezpieczeństwa pozwoliła stwierdzić, że profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono publikacji umożliwiających bezpośrednie porównanie romiplostymu względem eltrombopagu. Wykonano porównanie pośrednie poprzez wspólną referencję, jednak z uwagi na jedynie średnią homogeniczność badań jego wyniki obarczone są określoną niepewnością.

Jakość danych uwzględnionych w analizie oceniono za pomocą zaleceń GRADE. Jakość danych z badań randomizowanych oceniono na wysoką do średniej. Z kolei jakość danych z badań jednoramiennych oceniono jako niską. Wagę punktów końcowych dotyczących jakości życia, odpowiedzi na leczenie oraz częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych i zgonów oceniono jako krytyczną, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o skuteczności i bezpieczeństwie terapii, z kolei wagę pozostałych punktów końcowych oceniono jako wysoką.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, ocenioną na podstawie jakości badań do niej włączonych, można uznać za wysoką. Uwzględniono badania randomizowane, których jakość można ocenić jako wysoką. Pomimo, iż wielkość populacji uczestniczącej

w badaniach była stosunkowo niewielka, nie stanowi to znaczącego ograniczenia analizy, ponieważ ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego (ITP jest chorobą rzadką<sup>32</sup>), można uznać, że wyniki są reprezentatywne dla populacji docelowej. Ograniczenie wiarygodności wewnętrznej może stanowić fakt pośredniości porównania ROM względem ELT, jak również heterogeniczność uwzględnianych badań pod względem populacji i sposobu definiowania punktów końcowych .

Wiarygodność zewnętrzną również można uznać za wysoką. W raporcie uwzględniono zarówno dane z badań randomizowanych jak również jednoramiennych eksperymentalnych stanowiących uzupełnienie informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku w długim okresie czasu. Włączono też dane na podstawie, których możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego analizowanej interwencji. Z kolei analizę bezpieczeństwa uzupełniono o informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dane z okresowego raportu o bezpieczeństwie i zbiorczego zestawienia wyników z 13 badań klinicznych, w których stosowano ROM. Ograniczenie niniejszej analizy może stanowić fakt, że w ramach oceny bezpieczeństwa dla większości analizowanych punktów końcowych wyniki przedstawiono łącznie dla populacji chorych po splenektomii oraz tych, u których splenektomii nie wykonano, co nie jest w pełni zgodne z ocenianą populacją docelową. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu *Kuter 2008*, wyniki te analizowane były łącznie celowo, ze względu na brak różnic w częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych w tych podgrupach chorych. Wskazuje, to że wcześniejsze wykonanie splenektomii lub jej brak nie mają znaczącego wpływu na bezpieczeństwo terapii i wskazana niespójność względem populacji docelowej nie jest dużym ograniczeniem niniejszej analizy. W ramach analizy wiarygodności zewnętrznej nie można również pominąć faktu, iż porównanie pośrednie skuteczności ROM względem ELT dotyczy jedynie dwóch punktów końcowych. Pomimo, że są one istotne klinicznie, z punktu widzenia kompletności danych istotnym jest, iż nie ma możliwości porównania jakości życia chorych leczonych ROM i ELT.

Pomimo, że dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego są ograniczone, na ich podstawie można wnioskować, że są one spójne z tymi przedstawionymi w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa eksperymentalnego, co świadczy o wiarygodności uzyskanych wyników.

---

<sup>32</sup> Znajduje się na europejskiej liście chorób rzadkich [38]

---

Analiza informacji odnośnie badań w toku, wykazała, że w najbliższych latach powinny zostać przedstawione wyniki badań, na podstawie których będzie możliwe wnioskowanie o długookresowym bezpieczeństwie romiplostymu i eltrombopagu.

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do analizy. Pomimo, iż spełniają one kryteria systematyczności nie zdecydowano się na przeprowadzenie analizy, w oparciu o ich wyniki ze względu fakt, iż dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ROM w populacji docelowej były ograniczone, a dla porównania z eltrombopagiem przedstawiono jedynie wyniki dotyczące skuteczności. Wnioski w nich przedstawione są spójne z tymi zaprezentowanymi w niniejszej analizie. Wykazano w nich, że ROM jest skuteczny w leczeniu chorych na ITP. W porównaniu z PLC romiplostym istotnie statystycznie zwiększa liczbę płytek krwi oraz zmniejsza częstość stosowania terapii towarzyszących, natomiast w porównaniu z eltrombopagiem znacząco poprawia wskaźniki ogólnej odpowiedzi płytkowej przy jednoczesnym nie wykazaniu znamiennych różnic dla długotrwałej odpowiedzi płytkowej. Wnioski dotyczące bezpieczeństwa ROM były podzielone, część autorów wskazywała, iż lek jest dobrze tolerowany, natomiast w jednym z przeglądów wykazano na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych względem placebo.

Obawy odnośnie bezpieczeństwa terapii przy zastosowaniu ROM wydają się być uzasadnione, jednak mając na uwadze, iż choroba powoduje bezpośrednie zagrożenie życia chorych, a przy bardzo ograniczonej liczbie opcji terapeutycznych romiplostym jest dla części chorych jedyną możliwą do zastosowania terapią, z etycznego punktu widzenia uzasadnionym wydaje się być umożliwienie dostępu do najbardziej odpowiedniej terapii tej grupie chorych. Dodatkowo istotnym jest, że dla stosunkowo niewielkiej grupy chorych, którzy potencjalnie będą leczeni w ramach programu lekowego, będzie możliwe monitorowanie bezpieczeństwa terapii, w szczególności tych zdarzeń, których wystąpienie budzi szczególne obawy. Analiza stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego z podawaniem ROM wykazuje, że zasadne jest jego stosowanie i finansowanie.

---



---

## 12. Załączniki

### 12.1. Klasy jakości danych i siła zaleceń

Przy opracowaniu zaleceń uwzględniono następujące klasy jakości danych: Ia (dane z metaanalizy randomizowanych badań z grupą kontrolną), Ib (dane z minimum 1 randomizowanego badania z grupą kontrolną), IIb (dane z minimum 1 badania bez istotnych niedociągnięć metodycznych, bez randomizacji), III (dane z badań obserwacyjnych bez istotnych niedociągnięć metodycznych – z badań porównawczych, opisów przypadków), oraz IV (dane uzyskane na podstawie opinii ekspertów i/lub klinicznych doświadczeń).

Siłę zaleceń określono na podstawie jakości danych, na podstawie których zostały opracowane – zalecenia „silne” A wyniknęły z danych klasy Ia i Ib, zalecenia B – z danych klasy IIa, IIb i III, a zalecenia „słabe” C – z danych klasy IV.

## 12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

**Tabela 69**

**Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla romiplostymu w populacji docelowej**

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Outcomes Comparison of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Switched to Eltrombopag and Romiplostim	NCT01439321	Zakończone nieopublikowane	GlaxoSmithKline	Obserwacyjne (retrospektywne, kohortowe)	Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia u chorych zmieniających terapię na ROM lub ELT	Listopad 2010	Czerwiec 2011
An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura	NCT00508820	Zakończone nieopublikowane	Amgen	Eksperymentalne (jednoramienne)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ROM	Luty 2005	Styczeń 2011
A Prospective, Phase IV, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating Changes in Bone Marrow Morphology in Adult Subjects Receiving Romiplostim for the Treatment of Thrombocytopenia Associated With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura	NCT00907478	W toku, nie rekrutuje chorych	Amgen	Eksperymentalne (jednoramienne)	Ocena zmian poziomu retykulin i kolagenu w szpiku	Sierpień 2009	Styczeń 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Long-term Safety Study of Treatment With the Thrombopoietin Agonists Eltrombopag and Romiplostim in Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)	NCT01443351	W toku, rekrutuje chorych	Roskilde County Hospital	Obserwacyjne (seria przypadków)	Ocena długookresowego bezpieczeństwa ROM i ELT	Marzec 2012	Marzec 2020

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2013r..

### 12.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 70.**  
**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak rozdziały 6.1, 7.1
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 8
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdziały 8.3.3, 8.8, 12.6
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 8.10, 8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.15, 8.16, 8.17,
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 8.4.3, 8.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 8.3.1, 8.4.1, 8.5.1, 12.4

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 8.3.3, 8.4.3, 8.5.3
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 8.9, 12.7
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.7
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.7
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.7
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.7
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.7
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.7
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.7
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 8.10, 8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.15, 8.16, 8.17, 8.19, 8.20, 8.21, 8.22
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8.20

Źródło: opracowanie własne

## 12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, a dla #2 dodatkowo tn]**
#1	("autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness")	11 573	330	12 981
#2	("amg 531" OR amg531 OR nplate OR romiplostim OR remiplostim***)	286	47	634
#3	#1 AND #2	215	36*	406

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (29), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 7 (Cochrane Reviews 3, Technology Assessments 4);

\*\*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku;

\*\*\*zastosowano również błędną nazwę leku, ponieważ w toku poszukiwania synonimów dla nazwy leku odnaleziono również taką nazwę

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 09.10.2013 r.

**Tabela 72.**

**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, a dla #2 dodatkowo tn oraz pt dla #3]**
#1	("autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness")	11594	320	13029
#2	(Eltrombopag OR "SB-497 115" OR Revolade OR Promacta)	274	49	490
#3	(randomized OR randomized OR random* OR RCT)	857291	563832	872613
#4	#1 AND #2 AND #3	42	29*	70

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (25), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 4 (Cochrane Reviews 3, Technology Assessments 1);

\*\*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku, pt-metodyka publikacji

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 28.10.2013 r.

## 12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 73.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Romiplostim	6
	Nplate	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Romiplostim	246
	Nplate	282
	Eltrombopag	238
	Revolade	265
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Romiplostim	23
	Nplate	27
	Eltrombopag	38
	Promacta*	38
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Romiplostim OR Nplate	35
<b>Current Controlled Trials Register</b> <a href="http://www.controlled-trials.com/">http://www.controlled-trials.com/</a>	Romiplostim OR Nplate	0
<b>URPLWMIPB**</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Romiplostym	4
	Nplate	3
	Eltrombopag	1
	Revolade	0

\*zastosowano nazwę handlową zarejestrowaną w FDA;

\*\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 21.10.2013 r.



## 12.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 74.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących przewlekłej pierwotnej małopłytkowości

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich zamknięcia	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Cooper 2012 [61]	5/5	MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS EED and NHS HTA, Science Citation Index, and BIOSIS Previews Październik 2010	Pośrednie porównanie skuteczności ROM i ELT w zwiększaniu liczby płytek krwi	3 badania RCT <u>ROM vs PLC lub ELT vs PLC</u> ⊕ <i>Kuter 2008</i> ⊕ <i>Cheng 2011a</i>	W ramach porównania pośredniego wykazano, że ROM znacząco poprawia wskaźniki ogólnej odpowiedzi płytkowej w porównaniu do ELT W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic pomiędzy ROM i ELT dla długotrwałej odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki były na korzyść ROM

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich zamknięcia	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Keating 2012</i> [63]	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	MEDLINE, EMBASE 23 styczeń 2013	Ocena skuteczności klinicznej i tolerancji ROM u dorosłych chorych na ITP oraz podsumowanie jego właściwości farmakologicznych	<p>Nie podano dokładnej liczby badań włączonych do analizy, jednak w części dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 21 publikacji (w tym badania RCT, nierandomizowane z grupą kontrolną, jednoramienne, obserwacyjne)</p> <p><u>ROM lub ROM vs PLC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Kuter 2008</i></li> <li>⊗ <i>Bussel 2009</i></li> <li>⊗ <i>George 2009</i></li> <li>⊗ <i>Khellaf 2011</i></li> <li>⊗ <i>Gernsheimer 2010</i></li> </ul>	<p>ROM podawany podskórnie jest wartościowym lekiem do stosowania u chorych na przewlekłą, oporna postać ITP. Jest on dobrze tolerowany przez chorych na ITP. W krótkoterminowych badaniach większość zdarzeń niepożądanych było o łagodnym i umiarkowanym nasileniu oraz wydawało się być związane z samą małopłytkowością. Częstość występowania krwawień co najmniej 3. stopnia nie różniła się statystycznie między osobami otrzymującymi ROM, a otrzymującymi PLC i była istotnie niższa między osobami przyjmującymi ROM, a przyjmującymi standardowe leczenie. Stosowanie ROM nie wydaje się być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów układu krwiotwórczego lub incydentów zakrzepowych.</p> <p>W badaniach włączonych do przeglądu wykazano istotną statystycznie przewagę ROM względem PLC w częstości występowania długotrwałej odpowiedzi płytkowej oraz liczby tygodni z odpowiedzią płytkową.</p> <p>Większość osób przyjmujących ROM była w stanie przerwać lub zmniejszyć dawkę terapii towarzyszących.</p> <p>Wykazano, że ROM poprawia jakość życia.</p>

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich zamknięcia	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Lam 2010</i> [64]	5/5	MEDLINE Marzec 2009	Podsumowanie farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa ROM i ELT w leczeniu dorosłych chorych na ITP	12 badań: 7 badań RCT, 1 badanie nierandomizowane z grupą kontrolną, 4 badania jednoramienne lub dotyczące porównania dawek ROM <u>ROM vs PLC lub ROM lub ELT vs PLC</u> ⊗ <i>Kuter 2008</i> ⊗ <i>Bussel 2009</i> ⊗ <i>Cheng 2011a</i>	Do czasu pojawienia się wyników badań, oceniających w dłuższej perspektywie bezpieczeństwo ROM, a także badań porównawczych, określających rolę ROM i ELT w porównaniu do innych metod terapii, ROM i ELT powinny zostać zarezerwowane dla chorych na oporną postać ITP lub chorych nietolerujących standardowego leczenia
<i>Cersosimo 2009</i> [60]	5/5	MEDLINE, Google Scholar, International Pharmaceutical Abstracts, Web of Science 01.06.2009	Ocena mechanizmu działania, farmakologii, aktywności klinicznej i zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem ROM w leczeniu przewlekłej ITP	6 badań: 5 RCT, 1 badanie jednoramienne <u>ROM vs PLC lub ROM</u> ⊗ <i>Kuter 2008</i> ⊗ <i>Bussel 2009</i>	Podawanie ROM jest związane z wystąpieniem długotrwałej odpowiedzi płytkowej u chorych na przewlekłą oporną ITP. ROM jest dobrze tolerowany

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich zamknięcia	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Ipema 2009</i> [62]	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	MEDLINE, International Pharmaceutical Abstracts Styczeń 2009	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa ROM	3 badania, w tym: 2 badania RCT i 1 jednoramienne <u>ROM vs PLC lub ROM:</u> ⊕ <i>Kuter 2008</i> ⊕ <i>Busse 2009</i>	ROM jest skuteczny w leczeniu ITP u dorosłych chorych, opornych na inne sposoby terapii, w tym splenektomię. Jednak efekty są przejściowe i liczba płytek krwi wraca do stanu początkowego po zakończeniu leczenia. Terapia ROM istotnie statystycznie i klinicznie zwiększa liczbę płytek krwi w porównaniu do PLC oraz zmniejsza wymagania dla terapii towarzyszących u chorych, opornych na inne opcje terapeutyczne. Oprócz tego w grupie ROM wykazano większą częstość działań niepożądanych w porównaniu do PLC, niektóre z nich były ciężkie.

Źródło: opracowanie własne

## 12.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 12.7.1. Badania randomizowane

Kuter 2008 [75, 69]
METODYKA
<p><b>Badanie:</b> 2 równoległe randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, zaślepione badania III fazy (w analizie w ramach oceny skuteczności uwzględniono dane dla jednego badania – w grupie chorych po przebytej splenektomii, natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa wykorzystano wyniki z obu badań ponieważ zostały one przedstawione łącznie);</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak; chorych losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC za pomocą randomizacji blokowej, sekwencja randomizacyjna wygenerowana przez Amgen Inc, podczas przydziału chorych do grup zastosowano interaktywny system głosowy; zastosowano stratyfikację według terapii towarzyszących</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak; ROM i PLC były podawane w identycznych fiolkach, zawierających liofilizowany proszek, który był rozpuszczany w jałowej wodzie i podawany w iniekcji podskórnej. Po rozpuszczeniu obie fiołki miały taki sam skład, oprócz 0,5 mg/ml ROM, który nie znajdował się w fiołce z PLC;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w grupie badanej utracono 2 osoby (4,8%), w tym 1 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (2,4%) z powodu wycofania zgody na badanie; w grupie kontrolnej utracono 2 osoby (9,5%) z powodu zgonu;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak (wszyscy chorzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu), jedynie dane dla zmiany wyniku w skali EQ5D podano dla mniejszej populacji w grupie ROM;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa</p> <p><b>Sponsor:</b> Amgen Inc, Thousand Oaks</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 35 (USA, Europa)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 36 tygodni lub do momentu obniżenia płytek krwi poniżej <math>50 \times 10^9/l</math> (okres leczenia ROM lub pierwsze 24 tygodnie); w czasie od 25 do 36 tygodnia trwania badania oceniano jedynie liczbę płytek krwi;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ średnia liczba płytek krwi podczas badania przesiewowego mniejsza od <math>30 \times 10^9/l</math>;</li> <li>⊗ minimalny wiek: 18 lat (od osób powyżej 60. roku życia wymagano wyników badania szpiku kostnego spójnych z diagnozą ITP);</li> <li>⊗ brak aktywnej choroby nowotworowej lub zaburzeń komórek macierzystych;</li> <li>⊗ maksymalne stężenie kreatyniny: <math>176,8 \mu\text{mol/l}</math>;</li> <li>⊗ maksymalne stężenie bilirubiny: 1,5 razy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>⊗ minimalne stężenie hemoglobiny: <math>90 \text{ g/l}</math>;</li> <li>⊗ wykonany zabieg splenektomii;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie spełnienie któregokolwiek z kryteriów włączenia</li> </ul>

<b>Kuter 2008 [75, 69]</b>		
<b>Dane demograficzne</b>		
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (ROM)</b>	<b>Grupa kontrolna (PLC)</b>
<b>Liczba chorych</b>	42	21
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	35,7	47,6
<b>Mediana wieku (zakres) [lata]</b>	51 (27; 88)	56 (26; 72)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Rasa biała</b>	34 (80,9)
	<b>Rasa czarna lub Afroamerykanie</b>	3 (7,1)
	<b>Hiszpanie lub Latynosi</b>	3 (7,1)
	<b>Inna (Azczaci, rodowici Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku)</b>	2 (4,8)
<b>Mediana masy ciała (zakres) [kg]</b>	77 (45; 138)	89 (57; 169)
<b>Mediana czasu trwania ITP (zakres) [lata]</b>	7,75 (0,6; 44,8)	8,50 (1,1; 31,4)
<b>Liczba osób, stosujących uprzednio ≥ 3 terapii, n (%)</b>	39 (92,8)	20 (95,2)
<b>Uprzednio stosowane terapie, n (%)*</b>	<b>Kortykosteroidy</b>	42 (100,0)
	<b>Immunoglobuliny (ogółem)</b>	41 (97,6)
	<b>Immunoglobuliny: anty - D</b>	19 (45,2)
	<b>Immunoglobuliny: IVIg</b>	39 (92,9)
	<b>Chemioterapia (ogółem)</b>	26 (61,9)
	<b>Winkrystyna/winblastyna</b>	17 (40,5)
	<b>Cyklofosfamid</b>	21 (50,0)
	<b>Azatiopryna</b>	10 (23,8)
	<b>Danazol</b>	13 (31,0)
	<b>Rytuksymab</b>	30 (71,4)
<b>Inne</b>	21 (50,0)	
<b>Średnia liczba płytek krwi (zakres) [<math>10^9/l</math>]</b>	14 (3; 29)	15 (2; 28)
<b>Mediana stężenia trombopoetyny (zakres) [pg/ml]</b>	113 (31; 586)	124 (31; 744)
<b>Leczenie wspomagające w czasie trwania badania, n (%)</b>	12 (28,6)	6 (28,6)

**Kuter 2008 [75, 69]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** ROM podawano w fiolkach, zawierających liofilizowany proszek, który był rozpuszczany w jałowej wodzie i podawany w iniekcji podskórnej. Po rozpuszczeniu fiołka zawierała 10mM histydyny, 4% mannitol, 2% sacharozy, 0,004% polisorbatu 20 i 0,5 mg/ml białka ROM. Iniekcje podawano raz na tydzień. Początkowa dawka: 1 µg/kg. Dawki mogły być zwiększane zgodnie z algorytmem: 2 µg/kg co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła maks.  $10 \times 10^9/l$  lub 2 µg/kg co 2 tygodnie, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła od  $11 \times 10^9/l$  do  $50 \times 10^9/l$ . Gdy liczba płytek krwi przekroczyła  $50 \times 10^9/l$ , stosowano następujący algorytm podtrzymujący: dawka była zwiększana o 1 µg/kg co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi nie przekraczała  $10 \times 10^9/l$ . Jeżeli liczba ta była w przedziale od  $11 \times 10^9/l$  do  $50 \times 10^9/l$ , dawka była zwiększana o 1 µg/kg po 2 tygodniach. Dawkę zmniejszano o 1 µg/kg, gdy w dwóch kolejnych tygodniach liczba płytek wynosiła od  $201 \times 10^9/l$  do  $400 \times 10^9/l$ . Dawkę wstrzymywano, gdy liczba płytek przekroczyła  $400 \times 10^9/l$  i następne dawki zredukowano o 1 µg/kg i dodawano, gdy liczba płytek była niższa od  $200 \times 10^9/l$ . Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 15 µg/kg.

**Interwencja kontrolna:** PLC podawano w fiolkach, zawierających liofilizowany proszek, który był rozpuszczany w jałowej wodzie i podawany w iniekcji podskórnej. Po rozpuszczeniu fiołka zawierała 10mM histydyny, 4% mannitol, 2% sacharozy i 0,004% polisorbatu 20. Iniekcje podawano raz na tydzień. Początkowa dawka: 1 µg/kg. Algorytm dostosowywania dawek analogiczny jak dla ROM.

**Leczenie wspomagające:** chorzy w obu grupach mogli stosować leczenie wspomagające (kortykosteroidy, azatioprynę i/lub danazol), podczas pierwszych 12 tygodni terapii była możliwa redukcja terapii towarzyszących, gdy liczba płytek krwi przekraczała  $100 \times 10^9/l$ ;

**Doraźne leczenie ratunkowe:** możliwe było zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (wzrost dawki terapii towarzyszącej, włączenie nowego leku, w celu zwiększenia liczby płytek krwi) podczas leczenia

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza ITP-PAQ;
- ⊗ zmiana wyniku kwestionariusza EQ5D;
- ⊗ odpowiedź płytkowa ogółem;
- ⊗ długotrwała odpowiedź płytkowa;
- ⊗ przemijająca odpowiedź płytkowa;
- ⊗ liczba tygodni z odpowiedzią płytkową;
- ⊗ zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego;
- ⊗ redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%;
- ⊗ przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych oraz zgonów.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe w ramach analizy skuteczności przedstawione łącznie dla chorych po splenektomii i bez wykonanej splenektomii;
- ⊗ jeśli punkt końcowy był oceniany w ramach analizy bezpieczeństwa i przedstawiono jego wyniki dla subpopulacji chorych po splenektomii nie przedstawiano powtórnie jego wyników dla populacji ogólnej (obejmującej chorych po splenektomii i bez wykonanej splenektomii), wyjątek stanowiły dane uwzględniane do porównania pośredniego.

\*dane na podstawie raport EMA 2008

**Cheng 2011a [83]**

**METODYKA**

**Badanie:** randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, zaślepienie badanie III fazy (w analizie skuteczności uwzględniono dane dla chorych po splenektomii, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane dla wszystkich: zarówno osób po wykonanej i niewykonanej splenektomii)

**Opis metody randomizacji:** tak; chorych losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej standardowe leczenie i ELT lub standardowe leczenie i PLC. Randomizację blokową (wielkość bloku: 6) przeprowadzono centralnie, przy użyciu komputera. Przydział chorych do grup przy zastosowaniu interaktywnego systemu głosowego (RAMOS). Stratyfikacja według początkowej liczby płytek krwi (maks. 15 000/ $\mu$ l), leczenia choroby, statusu splenektomii.

**Zaślepienie:** podwójne

**Opis metody zaślepienia:** niepełny; zastosowanie maskowanie w odniesieniu do chorych, badaczy i osób, zajmujących się oceną danych (nie podano szczegółowych informacji odnośnie zaślepienia);

**Opis utraty chorych z badania:** w grupie kontrolnej utracono 7 osób (11,3%), w tym 4 (6,5%) z powodu skutków ubocznych, 2 (3,2%) z powodu decyzji chorego, 1 (1,6%) z powodu liczby płytek wyższej od 30 000/ $\mu$ l; w grupie badanej utracono 23 osoby (17,0%), w tym 13 (9,6%) z powodu skutków ubocznych, 4 (3,0%) z powodu decyzji chorego, 3 (2,2%) utracono w okresie obserwacji, 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności, 1 (0,7%) z powodu nieprzebrzegania zaleceń, 1 (0,7%) z powodu przyjęcia do szpitala (niemożliwe okazało się wykonanie ocen)

**Skala Jadad:** 4/5

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, jednak z analizy bezpieczeństwa wykluczono dane jednego chorego, który nie otrzymał leku

**Klasyfikacja AOTM:** IIa

**Sponsor:** GlaxoSmithKline

**Liczba ośrodków:** 75 (23 kraje)

**Okres obserwacji:** 6 miesięcy (czas trwania leczenia ELT lub PLC wynosił 26 tygodni);

**Analiza statystyczna:**  $p < 0,01$  dla pierwszorzędnego punktu końcowego i  $p < 0,05$  dla pozostałych punktów końcowych<sup>#</sup>

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ ITP od ponad 6 miesięcy;
- ⊗ średnia początkowa liczba płytek krwi mniejsza od  $30 \times 10^9/l$ ;
- ⊗ minimalny wiek: 18 lat;
- ⊗ odpowiedź na terapię minimum jednym lekiem na ITP;
- ⊗ w przypadku przyjmowania leków towarzyszących, stabilna ich dawka co najmniej przez 4 tygodnie przed randomizacją (co najmniej 3 miesiące dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub danazolu) i nie zmienianie jej podczas pierwszych 6 tygodni leczenia;
- ⊗ zaprzestanie stosowania immunoglobulin co najmniej na tydzień przed rekrutacją do badania i spadająca liczba płytek krwi;
- ⊗ zaprzestanie stosowania rytuksymabu, cyklofosfamidu lub zakończenie splenektomii co najmniej 4 tygodnie, natomiast romiploctymu ponad 30 dni przed rekrutacją do badania;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ uczestnictwo w poprzednim badaniu, w którym stosowano ELT;
- ⊗ udowodniona infekcja HIV;
- ⊗ WZW typ C lub C;
- ⊗ choroba układu krążenia;
- ⊗ arytmia serca;
- ⊗ chemio- lub radioterapia;
- ⊗ zakrzepica tętnicza lub żylna i dodatkowo co najmniej 2 czynniki ryzyka (np. palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia)



<b>Cheng 2011a [83]</b>		
<b>Dane demograficzne</b>		
Parametr	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	135	62
Odsetek mężczyzn [%]	31,1	30,6
Mediana wieku (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	47 (34; 56)	52,5 (43; 63)
Rasa, n (%)	Rasa biała	101 (74,8)
	Azjaci	21 (15,6)
	Inna	13 (9,6)
Liczba płytek krwi $\leq 15\ 000/\mu\text{l}^*$ , n (%)		30 (49,2)
Splenektomia, n (%)		21 (33,9)
Liczba uprzednio stosowanych terapii, n (%)**	$\geq 2$	50 (80,6)
	$\geq 3$	32 (51,6)
	$\geq 4$	20 (32,2)
	$\geq 5$	11 (17,7)
Mediana liczby płytek krwi (rozstęp międzykwartyłowy) [n/ $\mu\text{l}$ ]		16 000 (9 000 - 24 000)
Objawy krwawienia, n (%)		47 (75,8)
Istotne klinicznie objawy krwawienia***, n (%)		17 (27,4)
Stosowanie leków towarzyszących, n (%)		31 (50,0)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> ELT p.o. przyjmowany raz dziennie przez 6 miesięcy, w połączeniu ze standardowym leczeniem. Dawka początkowa: 50 mg. Modyfikacje dawki następowały na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej. Wzrost dawki (maksymalnie do 75 mg raz dziennie) był dozwolony po 22. dniu dla chorych z liczbą płytek niższą niż 50 000/<math>\mu\text{l}</math>. Redukcja dawki (do minimalnie 25 mg raz dziennie) następowała u chorych z liczbą płytek wyższą niż 200 000/<math>\mu\text{l}</math>. U osób z liczbą płytek przekraczającą 400 000/<math>\mu\text{l}</math> przerywano leczenie i wznowiano na poziomie najniższej dawki, kiedy liczba płytek spadła poniżej 150 000/<math>\mu\text{l}</math>.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC p.o. przyjmowane raz dziennie przez 6 miesięcy, w połączeniu ze standardowym leczeniem. Dawka początkowa: 50 mg. Algorytm dostosowywania dawek analogiczny jak ten dla ELT</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy w obu grupach mogli stosować leczenie towarzyszące, po 6 tygodniach chorzy z liczbą płytek 100 000/<math>\mu\text{l}</math> lub wyższą (przez co najmniej 2 tygodnie) mogli zredukować lub przerwać terapię towarzyszącą;</p> <p><b>Doraźne leczenie ratunkowe:</b> możliwe było zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (wzrost dawki terapii początkowej, włączenie nowego leku, w celu zwiększenia liczby płytek krwi, transfuzja płytek krwi, splenektomia) podczas leczenia</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź płytkowa;</li> <li>⊗ długotrwała odpowiedź płytkowa;</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane;</li> </ul> <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe, dla których nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego.</li> </ul>		

\* dane na podstawie raportu EMA 2009;

\* PLC N=61, 1 osoba nie miała zmierzonej początkowej liczby płytek krwi;

---

\*\*kortykosteroidy były najczęściej stosowaną uprzednio terapią (88,1% w grupie ELT, i 56,9% w grupie PLC);

\*\*\* PLC N=61, 1 osoba nie miała przeprowadzonej początkowej oceny krwawienia

---

## 12.7.2. Badania jednoramienne i inne

*Busseł 2009, Gernsheimer 2010, Kuter 2013 [65, 73, 76]*

### METODYKA

**Jednoramienne, otwarte badania eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach randomizowanych:**

- *Busseł 2009*: chorzy z badań *Busseł 2006*, *Newland 2006*, *Kuter 2008*;
- *Gernsheimer 2010*: chorzy z badań *Kuter 2008*, *Busseł 2009* (w badaniu tym przedstawiono również wyniki dla porównania ROM vs PLC, które zostały uwzględnione jako dodatkowe dane do badania *Kuter 2008*);
- *Kuter 2013*: chorzy z badania *Busseł 2009*.

**Skala NOS:** wszystkie analizowane badania ocenione w ten sam sposób:

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:**

- *Busseł 2009*: 7/8;
- *Gernsheimer 2010*: 7/8;
- *Kuter 2013*: 7/8

**Opis utraty chorych z badania:**

- *Busseł 2009*: utracono łącznie 31 (21,7%) chorych, z czego 9 (6,3%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 7 (5,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,1%) z powodu zapotrzebowania na inne leczenie, 3 (2,1%) z powodu zgonu, 6 (4,2%) z innych przyczyn, 1 (0,7%) z powodu braku stosowania się do zaleceń, 1 (0,7%) z powodu kryteriów określonych protokołem badania oraz 1 (0,7%) na skutek decyzji badacza.
- *Gernsheimer 2010*: utracono w czasie pierwszych 24 tygodni trwania badania łącznie 8 (6,4%) chorych, z czego 5 (4,0%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,8%) z powodu decyzji administracyjnej, 1 (0,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (0,8%) z powodu zgonu;
- *Kuter 2013*: utracono łącznie 91 (31,2%) chorych, z czego 25 (8,6%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 15 (5,1%) z powodu zgonu, 11 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (3,8%) z powodu zastosowania alternatywnej terapii, 7 (2,4%) z powodu decyzji administracyjnej, 3 (1,0%) z powodu braku stosowania się do zaleceń, 3 (1,0%) z powodu kryteriów określonych protokołem, 3 (1,0%) utracono z okresu obserwacji, 1 (0,3%) z powodu ciąży, 1 (0,3%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 11 (3,8%) z innych przyczyn.

**Klasyfikacja AOTM:** brak odpowiedniej kategorii (analizie poddano wyniki zawarte w 3 badaniach, gdzie w każdym z nich uczestniczyła ta sama grupa chorych oraz dodatkowo chorzy włączeni z innych badań)

**Sponsor:**

- *Busseł 2009*: częściowo przez Amgen;
- *Gernsheimer 2010*: Amgen Inc.;
- *Kuter 2013*: Amgen Inc.

**Liczba ośrodków:**

- *Busseł 2009*: 36 (USA, Unia Europejska);
- *Gernsheimer 2010*: wieloośrodkowe (nie podano liczby ośrodków badawczych);
- *Kuter 2013*: 36 (USA, Europa, Australia, Kanada).

**Okres obserwacji:**

- *Busseł 2009*: nie podano informacji o okresie obserwacji, natomiast średni czas leczenia wyniósł 68,5 tyg. (SD: 39,4 tyg.) (zakres od 1 do 156 tyg.);
- *Gernsheimer 2010*: maksymalnie 144 tyg.;
- *Kuter 2013*: nie podano informacji o okresie obserwacji, natomiast okres leczenia wyniósł od 1 do 277 tyg. (średnio 110 tyg.).

**Analiza statystyczna:** b/d (jw badaniu *Kuter 2013* nie podano informacji dotyczącej analizy statystycznej, natomiast część wyników przedstawiono z 95% CI).

**Podjęcie do testowania hipotezy:** n/d.

**Busseł 2009, Gernsheimer 2010, Kuter 2013 [65, 73, 76]**

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

Do wszystkich badań:

- ukończenie udziału we wcześniejszym badaniu
  - *Busseł 2009*: dotyczącym ROM w leczeniu ITP, bez względu na to, czy byli leczeni ROM czy przyjmowali PLC (do badania *Busseł 2009* niemal wszyscy włączeni chorzy pochodzili z badań *Busseł 2006*, *Newland 2006* i *Kuter 2008*);
  - *Gernsheimer 2010*: ukończenie udziału w badaniu 3. fazy;
  - *Kuter 2013*: dotyczącym ROM w leczeniu ITP, bez względu na to, czy byli oni leczeni ROM.

Ponadto w badaniu *Busseł 2009*

- uzyskanie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu,
- do wcześniejszych badań rekrutowano chorych w wieku co najmniej 18 lat, z trombocytopenią w przebiegu ITP (zgodnie z kryteriami ASH), bez względu na wcześniejszą splenektomię bądź jej brak. Po ukończeniu wcześniejszego badania chorzy mogli zostać włączeni do długookresowej jego kontynuacji jeśli poziom płytek krwi był mniejszy lub równy  $50 \times 10^9/l$ ;

*Gernsheimer 2010* (brak informacji o innych kryteriach włączenia)

*Kuter 2013*:

- do wcześniejszych badań rekrutowano chorych z trombocytopenią w przebiegu ITP, bez względu na wcześniejszą splenektomię bądź jej brak, zarówno dzieci, jak i dorosłych – w badaniu *Kuter 2013* przedstawiono wyniki dotyczące dorosłych;
- włączono 4 kohorty chorych, zdefiniowane na podstawie zmian w protokołach badań, w których wcześniej uczestniczyli (wysokość dawki leku oraz wymagany na początku udziału w badaniu poziom płytek krwi).

**Kryteria wykluczenia:**

Do wszystkich badań:

- jakiegokolwiek zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego lub nowozdiagnozowana aktywna choroba nowotworowa, stwierdzona od włączenia do pierwotnego badania dotyczącego ROM;
- mniej niż 4 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki leków alkilujących (w badaniu *Kuter 2013* podano informację, że wcześniejsza terapia rytuksymabem była dozwolona);
- dodatkowo w badaniu *Busseł 2009* i *Kuter 2013* mniej niż 4 tygodnie od zakończenia udziału w badaniu klinicznym dotyczącym jakiegokolwiek innego leku będącego w fazie badań.

**Dane demograficzne**

Parametr		<i>Busseł 2009</i>	<i>Gernsheimer 2010</i>	<i>Kuter 2013</i> <sup>^</sup>
Liczba chorych		143	125*	292
Odsetek mężczyzn		32,9	35,2	37,0
Mediana wieku (zakres) [lata]		53 (21; 89)	52 (21; 88)	54 (17)**
Rasa , n (%)	Biała lub kaukaska	119 (83,2)	102 (81,6)	b/d
	Hiszpańska lub latynoska	11 (7,7)	b/d	b/d
	Czarna lub afroamerykańska	7 (4,9)	9 (7,2)	b/d
	Inna	6 (4,2)	14 (11,2)	b/d
Mediana masy ciała (zakres) [kg]		77 (43; 171)	79 (44; 169)	b/d

<b>Bussel 2009, Gernsheimer 2010, Kuter 2013 [65, 73, 76]</b>			
Mediana czasu od diagnozy ITP (zakres) [lata]	6,4 (0,6; 46,4)	4,3 (0,1; 44,8)***	4,9 (1; 46)
Splenektomia, n (%)	86 (60,1)	b/d	95 (32,5)
Mediana liczby płytek krwi x 10 <sup>9</sup> /l (zakres)	17 (1; 50)	16 (2; 31)	35 (15; 100)^
Leczenie wspomagające, n (%)	32 (22,4)	39 (31,2)	37 (12,7)
Mediana czasu ekspozycji na ROM we wcześniejszych badaniach, mediana (zakres) [lata]	b/d	b/d	0,47 (0; 2,1)
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana: ROM</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy chorzy przyjmowali ROM s.c. 1 x na tydz. w dawce zgodnej z tą, którą otrzymywali w poprzednim badaniu, chyba, że upłynęło więcej niż 24 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki ROM. W takiej sytuacji terapię rozpoczynano od dawki 1 µg/kg/tydz.;</li> <li>chorzy, którzy uprzednio przyjmowali PLC, rozpoczęli leczenie ROM od dawki 1 µg/kg/tydz.;</li> <li>w trakcie trwania badania dawka ROM była dostosowywana do poziomu płytek krwi;</li> <li><i>Bussel 2009</i>: dozwolone kontynuowanie przyjmowania innych terapii stosowanych w przebiegu ITP (wskazano kortykosteroidy, danazol, azatiopryna) w stałej dawce i schemacie dawkowania sprzed rozpoczęcia udziału w pierwotnym badaniu;</li> <li>leczenie ratunkowe możliwe do zastosowania jeśli poziom płytek krwi osiągnie poziom poniżej 10 x 10<sup>9</sup>/l, w każdej fazie trwania badania (w badaniu <i>Kuter 2013</i> podano dodatkowo informację, że leczenie ratunkowe było możliwe w przypadku wystąpienia „mokrej” plamicy lub jeśli w ocenie badacza konieczne ze względu na stan kliniczny chorego).</li> </ul>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <u>Skuteczność</u> : uwzględniano jedynie wyniki dotyczące podgrupy chorych, u których przeprowadzono splenektomię. <u>Bezpieczeństwo</u> : uwzględniano wszystkie punkty końcowe, bez względu na to, czy chory został czy nie został poddany splenektomii. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: <u>Skuteczność</u> : punkty końcowe, dla których wyniki podano łącznie dla chorych z i bez splenektomii oraz dla podgrupy chorych bez splenektomii. <u>Bezpieczeństwo</u> : brak			

\*w badaniu uczestniczyło łącznie 125 chorych, spośród których badanie kontynuowało jedynie 101 z nich – w związku z tym, że w badaniu nie przedstawiono charakterystyki demograficznej dla 101 chorych, przedstawiono dane dla 125 chorych biorących udział w badaniach 3 fazy (ROM i PLC łącznie);

\*\*średnia (SD);

\*\*\*z czego 75 chorych (60,0%) zdiagnozowanych co najmniej 3 lata wcześniej;

^dane przedstawiono dla wszystkich kohort łącznie;

^^mediana (IQR)

Khellaf 2011 [74]		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wielośrodkowe</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> zgodne z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: **            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***  <b>Skala NICE:</b> 8/8</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> ogółem utracono 27* z 72 (37,5%) chorych z następujących powodów: brak skuteczności interwencji po średnio 5,5 miesiącach (zakres, 1-12 miesięcy) przyjmowania romiplostymu 15 chorych (20,8%), zgon 4 chorych (5,5%), krótkie przygotowanie do zabiegu chirurgicznego 3 chorych (4,1%), spontaniczna częściowa remisja 2 chorych (2,7%), nietolerancja interwencji 2 chorych (2,7%), zgoda na przeprowadzenie splenektomii 1 chory (1,3%);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IVA;  <b>Sponsor:</b> Henri Mondor University Hospital we współpracy z Amgen oraz Paris 12 Val de Marne University  <b>Liczba ośrodków:</b> b/d  <b>Okres obserwacji:</b> 24 miesiące;  <b>Analiza statystyczna:</b> <math>p \leq 0,05</math> została uznana za istotną statystycznie;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek co najmniej 18 lat;</li> <li>⊗ zdiagnozowana pierwotna małopłytkowość immunologiczna (zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Hematologicznego), utrzymująca się 3-12 miesięcy;</li> <li>⊗ niepowodzenie poprzednich terapii: kortykosteroidy i/lub IVIg, rytuksymab, splenektomia (lub jej brak jeśli nie była zalecana).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wtórne przyczyny małopłytkowości, np. związana z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, HIV, przewlekłą białaczką limfocytową.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana ROM	
Liczba chorych	72	
Odsetek mężczyzn	38,8	
Mediana wieku (zakres) [lata]	63 (20; 91)	
Mediana wyjściowej liczby płytek krwi (zakres) [ $10^9/l$ ]	11 (1; 60)	
Mediana czasu trwania ITP (zakres) [lata]	6 (0,1; 49)	
Mediana liczby uprzednio stosowanych terapii (zakres)	5 (2; 12)	
Upřednio stosowane terapie n (%)	Prednizon	72 (100,0)
	IVIg	70 (97,2)
	Rytuksymab	65 (90,2)
	Splenektomia	39 (54,1)
	Azatiopryna	21 (29,1)
	Cyklofosforamid dożylnie pulsacyjnie	13 (18,0)

<b>Khellaf 2011 [74]</b>		
<b>Stosowanie terapii wspomagających n (%)</b>	<b>Ogółem</b>	49 (68,0)
	<b>Prednizon</b>	29 (40,2)
	<b>IVIg</b>	29 (40,2)
	<b>Leki immunosupresyjne</b>	8 (11,1)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> romiplostym raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym; dawka początkowa 1 µg/kg na tydzień, następnie dawka była dostosowywana w zależności od liczby płytek krwi (do maksymalnie 10 µg/kg na tydzień) (zgodnie z zasadami opisanymi w badaniach głównych); podanie pierwszej dawki odbywało się w szpitalu, w którym chory brał udział w badaniu, przy podawaniu kolejnych dawek istniała dowolność: podanie w szpitalu, w domu przez pielęgniarkę lub przez samego chorego; średnia dawka ROM u chorych po splenektomii 4,62 µg/kg na tydzień.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające, w tym leczenie ratunkowe, zdefiniowane jako jakikolwiek lek podawany w celu krótkotrwałego zwiększenia liczby płytek krwi (np. IVIg, kortykosteroidy, Ig anty-D, i/lub transfuzja płytek krwi). Potrzeba zwiększenia dawki leków wspomagających ponad dawkę początkową, również uznano za leczenie ratunkowe.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ podstawowa odpowiedź płytkowa;</li> <li>⊗ długotrwała odpowiedź płytkowa;</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane;</li> <li>⊗ zgony.</li> </ul> <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności, dla których nie wyodrębniono danych dla chorych po splenektomii.</li> </ul>		

\*opis w tekście wskazuje, że utracono 22 chorych, jednak konserwatywnie przyjętą większą wartość z *Figure 1*.

Rodeghiero 2013 <sup>^</sup> [78]		
METODYKA		
<p><b>Badanie długoterminowego bezpieczeństwa oraz tolerancji ROM, analiza zbiorcza 13 badań klinicznych</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> zgodne z kryteriami włączonych badań, brak dodatkowych informacji;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: n/d            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: n/d  <b>Skala NICE:</b> n/d  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> ogółem utracono 144 z 653 (22,0%) chorych przyporządkowanych do grupy leczonej romiplostimem; przyczyny utraty obejmowały: wystąpienie zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody na udział w badaniu, potrzebę zastosowania leczenia alternatywnego oraz decyzje administracyjne;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> n/d  <b>Sponsor:</b> n/d  <b>Liczba ośrodków:</b> n/d  <b>Okres obserwacji:</b> od jednego tygodnia do 60 miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> analiza opisowa  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ diagnoza pierwotnej małopłytkowości immunologicznej;</li> <li>⊗ inne kryteria zgodnie z protokołem poszczególnych badań.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ aktywny nowotwór lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego i/lub obecność tych schorzeń w historii choroby;</li> <li>⊗ inne kryteria zgodnie z protokołem poszczególnych badań.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana ROM +SOC*/PLC	Grupa badana ROM
Liczba chorych	73	580
Odsetek mężczyzn	67,1	58,3
Średnia wieku (SD) [lata]	50,4 (19,3)	51,8 (18,6)
Rasa biała, n (%)	55 (75,3)	470 (81,0)
Średnia wyjściowa liczba płytek krwi (SD) [10 <sup>9</sup> /l]	19,2 (11,3)	19,9 (15,9)
Uprzednio stosowane terapie n (%)	Kortykosteroidy	70 (95,9)
	IVIg	56 (76,7)
	Anty-D	20 (27,4)
	Rytuksymab	26 (35,6)
	Splenektomia	25 (34,2)
	Azatiopryna	19 (26,0)
	Cyklofosforamid	6 (8,2)
	Danazol	23 (31,5)
	Winblastyna	9 (12,3)
	Inne terapie	24 (32,9)
	129 (37,5)	129 (37,5)



<b>Rodeghiero 2013<sup>^</sup> [78]</b>	
<b>INTERWENCJA</b>	
<p><b>Interwencja badana:</b> ROM lub ROM + SOC/PLC, ROM w dawce średnio (SD) 4,28 (2,78) µg/kg/tydzień;  <b>Leczenie wspomagające:</b> leczenie wspomagające, w tym leczenie ratunkowe, określone zgodnie z protokołem poszczególnych badań</p>	
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zdarzenia niepożądane,</li> <li>⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>⊗ działania niepożądane,</li> <li>⊗ ciężkie działania niepożądane,</li> <li>⊗ zgony,</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane dotyczące szpiku kostnego, nowotworów i nowotworów hematologicznych;</li> <li>⊗ krwawienia,</li> <li>⊗ zakrzepica,</li> <li>⊗ inne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	

<sup>^</sup>nie uwzględniano wyników dla grupy kontrolnej (PLC lub standardowa terapia), ponieważ standardową terapię stosowano u znaczącego odsetka chorych, co może mieć wpływ na wyniki przedstawione w analizie;

\*SOC (ang. *standard of care*) – standardowa terapia, rozumiana jako każda terapia ITP z wyłączeniem romiplostymu oraz terapii eksperymentalnych

## 12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 75.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Arnold 2009</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Catala-Lopez 2012</i> [88]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowozatorowych, do metaanaliz włączano badania dotyczące chorych po splenektomii i bez splenektomii, nie wyodrębniono wyników dla chorych po splenektomii
<i>Chojnowski 2010</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Chojnowski 2009</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Cuker 2010</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Deuson 2012</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Autorzy przeglądu wskazali w jego opisie, iż nie jest on systematyczny
<i>Frampton 2009</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Jamali 2009</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Omówienie wyników badań na podstawie których FDA wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu ROM
<i>Janssens 2012</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Li 2008</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Mowatt 2009</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja będąca streszczeniem raportu STA 2008 uwzględnionego w analizie
<i>Newland 2009a</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Palau 2010</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Panzer 2008</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Perreault 2009</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Zeng 2011</i> [102]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, do przeglądu włączano badania dotyczące chorych poddanych splenektomii oraz tych z zachowaną śledzioną, wykonano metaanalizy, na których obie podgrupy potraktowano łącznie nie rozdzielając wyników na podgrupy
<i>Vesely 2004</i> [103]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia ITP., nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa ROM

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 76.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Al-Nawakil 2012</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym uczestniczyło 4 chorych
<i>Beck 2010</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis przypadku
<i>Bromberg 2006</i> [106]	Niewłaściwa populacja	Errata do badania <i>Busse 2006</i>
<i>Busse 2006</i> [107]	Niewłaściwa populacja	Opis dwóch badań, w badaniu pierwszej fazy w dwóch grupach chorych zastosowano zwiększające się dawki ROM, N=24, w drugim badaniu trzy różne dawki ROM porównano względem PLC. W badaniach uczestniczyli chorzy po splenektomii jak również chorzy bez splenektomii, w zależności do grupy splenektomia była wykonana u 25% do 100% chorych. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych ze splenektomią.
<i>D'Arena 2011</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis przypadku
<i>D'Arena 2013</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis dwóch przypadków
<i>George 2007</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny
<i>Ghadaki 2013</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dotyczy występowania utrwalonej remisji u chorych stosujących ROM lub ELT, wystąpiła ona u 9 (6 ROM, 3 ELT) spośród 31 chorych leczonych tymi lekami, 8 chorych miało wcześniej zastosowaną splenektomię, nie wskazano ilu spośród 31 chorych było wyjściowo leczonych ELT i ROM, charakterystyki i opis przedstawiono jedynie dla 9 chorych, u których wystąpiła odpowiedź
<i>Ghanima 2012</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, chorzy stosowali: romiplozym, eltrombopag, AKR-501 lub Shionogi-S888, nie przedstawiono wyników w podziale na stosowane interwencje, nie podano informacji czy chorzy byli poddani splenektomii
<i>Gudbrandsdottir 2012</i> [113]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyło 15 chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, z czego 5 było poddanych uprzednio splenektomii, nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii, chorzy stosowali romiplozym, eltrombopag lub oba leki wyniki przedstawiono łącznie
<i>Jawa 2010</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wyników badań klinicznych dotyczące immunogenności ROM u chorych na ITP, uwzględniano dane dla chorych po splenektomii i bez splenektomii dla chorych po splenektomii wskazano jedynie, że u jednego chorego odnotowano wystąpienie przeciwciał neutralizujących
<i>Khellaf 2013</i> [115]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne, którego celem była ocena sekwencyjnego stosowania ROM i ELT, oceniano jedynie skuteczność terapii, 50% chorych stanowiły osoby po splenektomii, nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy chorych
<i>Kuter 2007</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kuter 2009</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca odkładania się retykuliny w komórkach szpiku, przedstawiono wyniki dla badań na zwierzętach oraz wyodrębniono wyniki z badań na ludziach, uwzględniono jedynie dane dla 8 chorych po splenektomii
<i>Mathias 2007</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, której celem jest walidacja kwestionariusza oceniającego jakość życia u chorych na ITP
<i>Mathias 2009</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, której celem było określenie minimalnej istotnej różnicy dla kwestionariusza oceniającego jakość życia u chorych na ITP.
<i>Meyer 2012</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 6 chorych (w tym 3 po splenektomii), 3 leczonych ROM i 3 leczonych ELT
<i>Meyer 2012a</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Michel 2011</i> [122]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badań <i>Kuter 2008</i> i <i>Busse/2009</i> , nie wyodrębniono wyników dla chorych po splenektomii
<i>Nakazato 2013</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis przypadku
<i>Newland 2006</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające 4 różne dawki ROM, 30 (N=4), 100 (N=4), 300 (N=7) i 500 µg (n=1), w grupach 300 i 500 wszyscy chorzy po splenektomii, jednak liczebności grup zbyt małe
<i>Nurden 2008</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Oshima 2013</i> [126]	Niewłaściwa populacja	Badanie kliniczno-kontrolne, którego celem była ocena częstości występowania ostrej białaczki szpikowej u chorych na ITP. Część danych dotyczyła chorych stosujących ROM, nie podano jednak informacji czy u chorych tych zastosowano uprzednio splenektomię.
<i>Piccin 2013</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis przypadku
<i>Pohlen 2010</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis dwóch przypadków
<i>Pullarkat 2008</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Pullarkat 2009</i> [130]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>Kuter 2008</i> , nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii
<i>Reddy 2007</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Podsumowanie wyników publikacji przedstawionych na konferencji
<i>Sander 2013</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy wraz z opisem przypadku
<i>Sanz 2011</i> [133]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>Kuter 2008</i> , nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii
<i>Shirasugi 2009</i> [134]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania dawek ROM, 4 chorych w każdej z trzech grup, spośród 12 chorych uczestniczących w badaniu jedynie 25% miało wykonaną uprzednio splenektomię, nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy chorych
<i>Shirasugi 2012</i> [135]	Niewłaściwa populacja	Otwarta kontynuacja do badania <i>Shirasugi 2011</i> , nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Shirasugi 2011</i> [136]	Niewłaściwa interwencja	Jeden wynik dla podgrupy po splenektomii, początkowa dawka ROM niezgodna z zalecaną
<i>Siegmund-Schultze 2013</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Siegmund-Schultze 2009</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Stenger 2011</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Tagariello 2012</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny, opis przypadku
<i>Thachil 2013</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny, opis przypadku
<i>Tsakamoto 2013</i> [142]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło 17 chorych opornych lub nie tolerujących terapii eltrombopagiem, tylko 23,5% poddanych uprzednio splenektomii, nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy chorych, wyniki odnośnie bezpieczeństwa były bardzo ograniczone wykazano, że u 11 chorych poprawiły się objawy związane z krwawieniami, terapia była dobrze tolerowana i jedynie u 1 chorego odnotowano wystąpienie nadciśnienia

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 77.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bussel 2007</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane porównujące ELT vs PLC, wyniki dla podgrupy chorych po splenektomii dla okresu obserwacji wynoszącego 6 tygodni, nie zidentyfikowano wyników dla analogicznego okresu obserwacji w badaniu <i>Kuter 2008</i> , które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego
<i>Bussel 2009b</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane porównujące ELT vs PLC, wyniki dla podgrupy chorych po splenektomii dla okresu obserwacji wynoszącego 6 tygodni, nie zidentyfikowano wyników dla analogicznego okresu obserwacji w badaniu <i>Kuter 2008</i> , które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego
<i>Haselboeck 2012</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Analiza danych dla 3 chorych uczestniczących w badaniu <i>Cheng 2011a</i>
<i>Panzer 2009</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny
<i>Signorovitch 2011</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Walidacja skal oceniających jakość życia u chorych na ITP
<i>Tarantino 2013</i> [148]	Niewłaściwa populacja	Publikacja oceniająca wyniki dotyczące krwawień z różnych badań klinicznych dla ELT, nie zidentyfikowano danych, których sposób definiowania umożliwiłby wykorzystanie w ramach porównania pośredniego
<i>Tomiyama 2012</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w fazie podwójnie zaślepionej badania wynosił 6 tygodni, dodatkowo w badaniu uczestniczyło około 70% chorych po splenektomii, nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy chorych

Źródło: opracowanie własne

## 12.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela 78.**  
**Kryteria Cook'a**

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 79.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 80.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 81.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KOKHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta \*
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- b) ustrukturyzowany wywiad \*
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak \*
- b) nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

a) niezależna ocena z zaślepieniem \*

b) odwołanie do dokumentacji \*

c) raportowane przez chorego

d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*

b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*

b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*

c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych

d) nie określono

## Tabela 82.

### Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>- badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>- jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>- ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>- umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>- nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>- duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>- bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>



**Tabela 83.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Podział małopłytkowości .....	20
Tabela 2. Etiologia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.....	23
Tabela 3. Zalecane postępowanie diagnostyczne u chorych na ITP .....	26
Tabela 4. Opcje terapeutyczne leczenia pierwszej linii u osób dorosłych chorych na ITP .....	29
Tabela 5. Opcje terapeutyczne leczenia drugiej linii u osób dorosłych chorych na ITP .....	30
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na małopłytkowość immunologiczną (IT) .....	35
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania ROM lub ELT w leczeniu chorych na ITP .....	43
Tabela 8. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania ROM lub ELT w ramach leczenia chorych na ITP .....	54
Tabela 9. Metoda obliczania dawki romiplostymu .....	59
Tabela 10. Dostosowanie dawki w zależności od liczby płytek krwi .....	59
Tabela 11. Dostosowanie dawki eltrombopagu u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.....	66
Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	85
Tabela 13. Charakterystyka badań pierwotnych, włączonych do analizy .....	91
Tabela 14. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy .....	96
Tabela 15. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach <i>Kuter 2008</i> (wraz z dodatkowymi	

---

publikacjami), <i>Cheng 2011a</i> (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz <i>Khellaf 2011</i> .....	98
Tabela 16. Ocena homogeniczności badań <i>Kuter 2008</i> i <i>Cheng 2011a</i> .....	105
Tabela 17. Średnia zmiana wyników kwestionariusza oceny chorych na ITP (ITP-PAQ) po 24 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową u chorych po splenektomii na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> (publikacja <i>George 2009</i> ) ..	111
Tabela 18. Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ5D (dla EQINDEX i EQVAS) po 24 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową u chorych po splenektomii na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> ( <i>raport STA 2008</i> ).....	112
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi płytkowej u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> .....	113
Tabela 20 Średnia liczba tygodni z odpowiedzią płytkową u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> .....	113
Tabela 21. Odsetek chorych, którzy zaprzestali stosowania leczenia wspomagającego u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> .....	114
Tabela 22. Częstość występowania redukcji dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25% u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> .....	114
Tabela 23. Częstość przyjmowania doraźnego leczenia ratunkowego u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> .....	115
Tabela 24. Podsumowanie skuteczności dla porównania romiplostymu względem placebo.....	118
Tabela 25. Częstość występowania odpowiedzi płytkowych u chorych po splenektomii, porównanie pośrednie ROM vs ELT na podstawie badań <i>Kuter 2008</i> i <i>Cheng 2011a</i> ( <i>raport GKS 2010</i> ) .....	122

---

---

Tabela 26. Częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008 (raport STA 2008)</i> .....	126
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008 (raport STA 2008)</i> .....	126
Tabela 28. Częstość występowania przypadków krwawienia (stopień 2. lub większy) u chorych po splenektomii dla porównania ROM vs PLC na podstawie badania <i>Kuter 2008 (publikacja Gernsheimer 2010, raport STA 2008, raport EMA 2008)</i> .....	127
Tabela 29. Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem u chorych po splenektomii na podstawie badania <i>Kuter 2008 (publikacja Weitz 2012)</i> .....	128
Tabela 30. Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem u chorych po splenektomii, w podziale według liczby płytek krwi na podstawie badania <i>Kuter 2008 (publikacja Weitz 2012)</i> .....	129
Tabela 31. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> <sup>#</sup> .....	130
Tabela 32. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Kuter 2008 i raportu EMA 2008</i> <sup>#</sup> .....	131
Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Kuter 2008 i raportu EMA 2008</i> <sup>#</sup> .....	132
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% chorych na podstawie badania <i>Kuter 2008, raportu EMA 2008</i> <sup>#</sup> i publikacji <i>Gernsheimer 2010</i> .....	133
Tabela 35. Czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem na podstawie badania <i>Kuter 2008 (publikacja Weitz 2012)</i> .....	137

---

---

Tabela 36. Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem z hospitalizacją u chorych po splenektomii na podstawie badania <i>Kuter 2008</i> (publikacja <i>Weitz 2012</i> ).....	137
Tabela 37. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania romiplostymu względem placebo (ocena dla 24 tygodniowego okresu obserwacji) .....	140
Tabela 38. Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań <i>Kuter 2008</i> i <i>Cheng 2011a</i> .....	145
Tabela 39. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań <i>Kuter 2008 (raport STA 2008)</i> i <i>Cheng 2011a</i> .....	145
Tabela 40. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie na podstawie badań <i>Kuter 2008</i> i <i>Cheng 2011a</i> .....	147
Tabela 41. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa ROM względem ELT, dla okresu obserwacji wynoszącego od 24-26 tyg.....	153
Tabela 42. Częstość występowania odpowiedzi płytkowej u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	158
Tabela 43. Liczba płytek u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	158
Tabela 44. Odsetek czasu w badaniu, w którym utrzymywała się odpowiedź płytkowa na leczenie u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badania <i>Kuter 2013</i> .....	159
Tabela 45. Częstość stosowania leczenia ratunkowego u chorych po splenektomii leczonych ROM na podstawie badania <i>Kuter 2013</i> .....	159
Tabela 46. Częstość występowania długotrwałej i podstawowej odpowiedzi płytkowej u chorych po splenektomii na podstawie badania <i>Khellaf 2011</i> .....	161

---

---

Tabela 47. Częstość występowania zgonów u chorych leczonych ROM na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	162
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem u chorych leczonych ROM na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	163
Tabela 49. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ROM na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	164
Tabela 50. Częstość występowania działań niepożądanych w kolejnych przedziałach czasowych u chorych leczonych ROM na podstawie badania <i>Kuter 2013</i> ...	166
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	167
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego u chorych leczonych ROM na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> , <i>Gernsheimer 2010</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	169
Tabela 53. Częstość występowania poszczególnych epizodów krwawienia u chorych leczonych ROM na podstawie badania <i>Gernsheimer 2010</i> .....	170
Tabela 54. Częstość występowania poszczególnych epizodów krwawienia, które wystąpiły u co najmniej 5 chorych leczonych ROM na podstawie badania <i>Kuter 2013</i> .....	172
Tabela 55. Częstość występowania epizodów krwawienia w podziale na okresy obserwacji i stopnie nasilenia u chorych leczonych ROM na podstawie badania <i>Kuter 2013</i> .....	173
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń zakrzepowych u chorych leczonych ROM na podstawie badań <i>Gernsheimer 2010</i> , <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	175
Tabela 57. Częstość występowania przeciwciał przeciwko ROM u chorych leczonych ROM na podstawie badań <i>Bussel 2009</i> i <i>Kuter 2013</i> .....	179
Tabela 58. Częstość występowania zgonów i zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Khellaf 2011</i> <sup>#</sup> .....	180

---

---

Tabela 59. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ROM* ...	181
Tabela 60. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ELT .....	189
Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> .....	199
Tabela 62. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych u chorych zgłaszających co najmniej jedno zdarzenie/działanie na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> .....	200
Tabela 63. Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> .....	201
Tabela 64. Częstość występowania epizodów krwawienia na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> .....	201
Tabela 65. Częstość występowania przypadków chorych z przynajmniej jednym krwawieniem (stopień 3. lub wyższy) lub ciężkim krwawieniem w podziale na pośrednie okresy obserwacji na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> ...	202
Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zakrzepicą na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> .....	203
Tabela 67. Częstość występowania przynajmniej jednego zdarzenia związanego z zakrzepicą w podziale na pośrednie okresy obserwacji na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> .....	204
Tabela 68. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących szpiku kostnego, nowotworów i nowotworów hematologicznych na podstawie badania <i>Rodeghiero 2013</i> .....	205
Tabela 69 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla romiplostymu w populacji docelowej .....	218
Tabela 70. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	220

---

---

Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	222
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap.....	223
Tabela 73. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	224
Tabela 74. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących przewlekłej pierwotnej małopłytkowości .....	225
Tabela 75. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	242
Tabela 76. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	243
Tabela 77. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	245
Tabela 78. Kryteria Cook’a .....	246
Tabela 79. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	246
Tabela 80. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	246
Tabela 81. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	247
Tabela 82. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	248
Tabela 83. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	249

---



---

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	73
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	79
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap.....	83

---

---

## 15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r., 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 (2010)*, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R\\_13\\_2010\\_Nplate\\_SRK\\_19\\_06\\_2010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
  2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 74/2012 z dnia 1 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade® (Eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204; we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (2012)*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/REK/RP\\_74\\_2012\\_25\\_mg\\_Revolade.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/REK/RP_74_2012_25_mg_Revolade.pdf) (data dostępu: 13.11.2013 r.)
  3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate® (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg, 1 szt. kod EAN: 5909990766994 we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04)- zmodyfikowany program lekowy (II) (2012)*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/078/REK/RP\\_84\\_2012\\_Nplate.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/REK/RP_84_2012_Nplate.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
  4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010 r. w sprawie zaklasyfikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego (2010)*, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_19\\_6\\_2010\\_romiplostym\\_Nplate.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/stanowisko_RK_AOTM_19_6_2010_romiplostym_Nplate.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
  5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Nplate® (romiplostym, EAN: 5909990766994) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej – zmodyfikowany program lekowy (II) (2012)*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/078/SRP/U\\_27\\_320\\_121015\\_stanowisko\\_93\\_Nplate\\_250.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/SRP/U_27_320_121015_stanowisko_93_Nplate_250.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
  6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade® (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235 we*
-

- wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade® (eltrombopag) (2012), [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/074/SRP/U\\_299\\_S\\_84\\_Stanowisko\\_Revolade\\_%28eltrombopag%29\\_maloplytkowosc\\_50.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_%28eltrombopag%29_maloplytkowosc_50.pdf) (data dostępu: 13.11.2013 r.)
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nplate® (romiplostym) we wskazaniu: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II), Analiza weryfikacyjna*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/078/AWA/078\\_AWA\\_12\\_4351\\_2\\_Nplate.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/AWA/078_AWA_12_4351_2_Nplate.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
  8. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
  9. Basciano P.A., Bussel J.B., *Thrombopoietin-receptor agonists*, *Current Opinion in Hematology* 2012, 5(19): 392–398
  10. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force, *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy*, *British Journal of Haematology*, 2003, 120, 574–596
  11. Canadian Drug Expert Committee, *CDEC Final Recommendation: Eltrombopag olamine (Revolade® - GlaxoSmithKline Inc.). Indication: Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (2011)*, [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Revolade\\_Oct-26-11\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Revolade_Oct-26-11_e.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
  12. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC Final Recommendation: Romiplostim (Nplate® – Amgen Canada Inc.). Indication: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (2010)*, [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf) (data dostępu: 08.11.2013 r.)
  13. Chojnowski K., *Postępy w leczeniu przewlekłej małopłytkowości samoistnej (ITP) Romiplostym - nowa era leczenia ITP*, *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40(4): 851–858
  14. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
  15. Cooper N., Terrinoni I., Newland A., *The efficacy and safety of romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenia*, *Therapeutic Advances in Hematology* 2012, 3(5): 291–298
  16. Dane od Zamawiającego, *Projekt badawczy PLATE – analiza danych*
  17. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate®*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000942/WC500039537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf) (data dostępu 30.10.2013 r.)

18. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001110/WC500089964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf) (data dostępu 30.10.2013 r.)
19. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna 2012
20. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
21. Hallam S., Provan D., Adrian C Newland A.C., Immune thrombocytopenia – what are the new treatment options?, *Expert Opinion on Biological Therapy* 2013, 13(8): 1173-1185
22. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee: Nplate® 250 and 500 microgrames, powder for solution for injection (2009)*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate\\_ct\\_6579.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/nplate_ct_6579.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
23. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee: Revolade® 25 I 50 mg, film-coated tablets (2010)*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade\\_ct\\_8151.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/revolade_ct_8151.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
24. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
25. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
26. Kalinowska A., Binowski G., Rusek M., *Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, grudzień 2013
27. Khan M., Mikhael J., *A review of immune thrombocytopenic purpura: focus on the novel thrombopoietin agonists*, *Journal of Blood Medicine* 2010, 1: 21-31
28. Kłak A., Mińko M., Siwczyńska D., *Metody kwestionariuszowe badania jakości życia*, <http://www.phie.pl/pdf/phe-2012/phe-2012-4-632.pdf> (data dostępu: 19.11.2013 r.)
29. Kłoczko J., Szumowska A., Galar M., *Małopłytkowość – wskazania do zastosowania cytokin płytkotwórczych*, *Acta Haematologica Polonica* 2013, 44: 130-134
30. Kuter D. J., Phil D., and Gernsheimer T.B., *Thrombopoietin and Platelet Production in Chronic Immune Thrombocytopenia*, *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2009, 23(6): 1193–1211
31. Lakshmanan S., Cuker A., *Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012, 10: 1988-1998
32. Li X., Hou M., *Emerging drugs for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults*, *Expert Opinion on Biological Therapy* 2008, 13(2): 237-254

- 
33. National Cancer Institute, *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*, August 9, 2006, [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcaev3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf) (data dostępu 13.11.2013)
  34. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205)* (2013), <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14228/64570/64570.pdf> (data dostępu: 09.11.2013]
  35. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura* (2011), <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf> (data dostępu: 08.11.2013 r.)
  36. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A. i in., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*, Blood 21.04.2011, 117: 4190-4207
  37. Oemar M., Janssen B., *EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument*, [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders\\_Flyers/UserGuide\\_EQ-5D-5L\\_v2.0\\_October\\_2013.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf) (data dostępu: 19.11.2013 r.)
  38. Orphanet Report Series, *Disease Registries in Europe*, January 2013, <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf> (data dostępu: 08.11.2013 r.)
  39. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document: Romiplostim, powder for injection, 100 micrograms, 250 micrograms and 500 micrograms, Nplate®* (2010), [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1E69CE72D02B1F06CA257BF0001B5F55/\\$File/Romiplostim%20NPLATE%20Amgen.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1E69CE72D02B1F06CA257BF0001B5F55/$File/Romiplostim%20NPLATE%20Amgen.pdf) (data dostępu: 08.11.2013 r.)
  40. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document: Romiplostim, powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms, Nplate®* (2010), [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6DDA92F913D56489CA257BF0001CAB26/\\$File/Romiplostim%20Mar%2010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6DDA92F913D56489CA257BF0001CAB26/$File/Romiplostim%20Mar%2010.pdf) (data dostępu: 08.11.2013 r.)
  41. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document: Romiplostim, powder for injection, 165 micrograms, 375 micrograms and 625 micrograms, Nplate®* (2009), [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/CE583309934B6E3ACA257BF0001CAADB/\\$File/Romiplostim%20NPLATE%20Amgen%20PBAC%20PSD%205-13%202009-07%20PBAC%20FINAL%20merged.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/CE583309934B6E3ACA257BF0001CAADB/$File/Romiplostim%20NPLATE%20Amgen%20PBAC%20PSD%205-13%202009-07%20PBAC%20FINAL%20merged.pdf)
  42. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document: Eltrombopag, tablets, 25 mg and 50 mg, (as olamine), Revolade®* (2011), [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0D3414B75B983552CA257BF0001C9687/\\$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0D3414B75B983552CA257BF0001C9687/$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
-

43. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document: Eltrombopagolamine, tablets, 25 mg and 50 mg, Revolade®* (2010), [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D77EA11C4729304FCA257BF0001D3A21/\\$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%20PSD%202010-11%205-7%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D77EA11C4729304FCA257BF0001D3A21/$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%20PSD%202010-11%205-7%20FINAL.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
44. Podolak-Dawidziak M., Patogeneza immunologicznej plamicy małopłytkowej, *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40(4): 837–842
45. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 30.10.2013 r.)
46. Provan D., Stasi R., Newland A.C. i in., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia* (2010), <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/suppl/2009/09/24/blood-2009-06-225565.DC1/Document8.pdf> (data dostępu: 07.11.2013 r.)
47. Provan D., Stasi R., Newland A.C., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*, *Blood* 2010, 115: 168-186
48. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu 12.11.2013 r.)
49. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*, *Blood* 2009, 113(11): 2386-2393
50. 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, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf)
51. Scottish Medicines Consortium, *Eltrombopag, 25mg and 50mg film-coated tablets (Revolade®)* (2010), [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/eltrombopag\\_Revolade\\_FINAL\\_July\\_2010.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/eltrombopag_Revolade_FINAL_July_2010.pdf) (data dostępu: 09.11.2013]
52. Scottish Medicines Consortium, *Romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate®)* (2009), [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim\\_Nplate\\_FINAL\\_May\\_2009\\_Amend\\_1\\_Sept\\_2009\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim_Nplate_FINAL_May_2009_Amend_1_Sept_2009_for_website.pdf) (data dostępu: 09.11.2013 r.)
53. The European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Małopłytkowość immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia*, [http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Amgen\\_uletka\\_dla\\_pielęgniarek.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Amgen_uletka_dla_pielęgniarek.pdf) (data dostępu 13.11.2013)

54. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
55. Wadenvik H., Olsson B., *Moving towards a new era in the management of chronic immune thrombocytopenia*, Annals of Hematology 2010, 89(Supl 1): 87-93
56. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 12.11.2012r.)
57. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
58. Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K., *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów*, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2010, 120(Supl): 2-28
59. Zawilska K., *Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu*, Acta Haematologica Polonica 2009, 40(4): 843–849

#### **Badania włączone do analizy Etap I:**

60. Cersosimo R.J., *Romiplostim in chronic immune thrombocytopenic purpura*, Clinical Therapeutics 2009, 31 (9) (pp 1887-1907)
61. Cooper K.L., Fitzgerald P., Dillingham K., i.in., *Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: Methods for indirect comparison*, International Journal of Technology Assessment in Health Care 2012, 28 (3) (pp 249-258)
62. Ipema H.J., Jung M.Y., Lodolce A.E., *Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura*, Annals of Pharmacotherapy 2009, 43 (5) (pp 914-919)
63. Keating G.M., *Romiplostim: A review of its use in immune thrombocytopenia*, Drugs 2012, 72 (3) (pp 415-435)
64. Lam M.S., *Review article: second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults*, Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners 2010, 16 (2) (pp 89-103)

#### **Badania włączone do analizy Etap II:**

65. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V., i.in., *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP*, Blood. 2009 Mar 5;113(10):2161-71
66. Bussel, *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP (Blood (2009) 113, (2161-2171))*, Blood 2009, 113 (19) (pp 4822)

- 
67. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate<sup>®</sup>*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000942/WC500039537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf) (data dostępu 30.10.2013 r.)
  68. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade<sup>®</sup>*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001110/WC500089964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf) (data dostępu 30.10.2013 r.)
  69. European Medicines Agency, *CHMP Assessment Report for Nplate<sup>®</sup>, Procedure No. EMEA/H/C/942*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000942/WC500039475.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf) (data dostępu 30.10.2013 r.)
  70. Food and Drug Administration, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate<sup>®</sup>*, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125268s121lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125268s121lbl.pdf) (data dostępu 30.10.2013 r.)
  71. Food and Drug Administration, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade<sup>®</sup>*, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022291s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022291s008lbl.pdf) (data dostępu 30.10.2013 r.)
  72. George J.N., Mathias S.D., Go R.S., i.in., *Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results from two randomized, placebo-controlled trials*, *British Journal of Haematology* 2009, 144 (3) (pp 409-415)
  73. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., i.in., *Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010, 8 (6) (pp 1372-1382)
  74. Khellaf M, Michel M, Quittet P, i.in., *Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program*, *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):4338-45
  75. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M, i.in., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial*, *The Lancet* 2008, 371 (9610) (pp 395-403)
  76. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., i.in., *Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: Safety and efficacy*, *British Journal of Haematology* 2013, 161 (3) (pp 411-423)
  77. Mowatt G., Boachie C., Crowther M., i.in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal, 2008*, <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1767.pdf> (data dostępu 30.10.2013 r.)
  78. Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A., i.in., *Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials*, *Eur J Haematol*. 2013 Aug 8. doi: 10.1111/ejh.12181. [Epub ahead of print]
-



79. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Nplate® (romiplostym) - Nowe zalecenia dotyczące dostosowywania dawki u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz ostrzeżenia dotyczące jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami czynności wątroby, 2010*, [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1362/original/Komunikat.pdf?1292510290](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1362/original/Komunikat.pdf?1292510290) (data dostępu 30.10.2013 r.)
80. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących romiplostym (Nplate®), 2011*, [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/2850/original/NPlate\\_final\\_DDL\\_11\\_0817\\_dhcp\\_letter\\_pl.pdf?1323275929](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2850/original/NPlate_final_DDL_11_0817_dhcp_letter_pl.pdf?1323275929) (data dostępu 30.10.2013 r.)
81. Weitz I., Sanz M.A., Henry D., i.in., *A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia*, Current Medical Research and Opinion 2012, 28 (5) (pp 789-796)

#### **Badania włączone do analizy Etap III:**

82. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. , *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study (Lancet (2011) 377, (393-402))*, The Lancet 2011, 377 (9766) (pp 640)
83. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., i.in., *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study.*, The Lancet 2011 377 (pp 393-402)
84. European Medicines Agency, *CHMP Assessment Report for Revolade®, Procedure No. EMEA/H/C/001110*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001110/WC500089967.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf) (data dostępu 30.10.2013r.)
85. National Institute for Health and Care Excellence, *Eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura, A Single Technology Appraisal, 2009*, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025/49170/49170.pdf> (data dostępu 30.10.2013r.)
86. GlaxoSmithKline, *Response to Appraisal Consultation Document Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura, 1 July 2010*, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025/50720/50720.pdf> (data dostępu 30.10.2013r.)

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów Etap I:**

87. Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G., *New treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura: Rethinking old hypotheses.*, Expert Opinion on Investigational Drugs 2009, 18 (6) (pp 805-819)

- 
88. Catala-Lopez F., Corrales I., Martin-Serrano G., i.in., *Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*, *Medicina Clinica* 2012, 139 (10) (pp 421-429)
  89. Chojnowski K., *Romiplostim - A new option of primary immune thrombocytopenia therapy.*, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41 (4) (pp 527-533)
  90. Chojnowski K., *Current management of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). Romiplostim - A new era in ITP therapy.*, *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40 (4) (pp 851-858)
  91. Cuker A., *Toxicities of the Thrombopoietic Growth Factors.*, *Seminars in Hematology* 2010. 47 (3) (pp 289-298)
  92. Deuson R., Danese M., Mathias S.D., i.in., *The burden of immune thrombocytopenia in adults: Evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim*, *Journal of Medical Economics* 2012, 15 (5) (pp 956-976)
  93. Frampton J.E., Lyseng-Williamson K.A., *Romiplostim*, *Drugs* 2009, 69 (3) (pp 307-317)
  94. Jamali F., Lemery S., Ayalew K., i.in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura.*, *Oncology* 2009, 23 (8) (pp 704-709)
  95. Janssens A., *Romiplostim for the treatment of primary immune thrombocytopenia.*, *Expert review of hematology* 2012. 5 (2) (pp 133-144)
  96. Li X. Hou M., *Emerging drugs for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults.*, *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2008, 13 (2) (pp 237-254)
  97. Mowatt G., Boachie C., Crowther M., i.in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal.*, *Health technology assessment* 2009 13 Suppl 2 (pp 63-68)
  98. Newland A., *Romiplostim: a breakthrough treatment for the management of immune thrombocytopenic purpura.*, *European journal of haematology. Supplementum* 2009, (71) (pp 20-25)
  99. Palau J., Jarque I., Sanz M.A., *Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults.*, *International Journal of General Medicine* 2010, 3 (pp 305-311)
  100. Panzer S., *New therapeutic options for adult chronic immune thrombocytopenic purpura: A brief review.*, *Vox Sanguinis* 2008, 94 (1) (pp 1-5)
  101. Perreault S., Burzynski J., *Romiplostim: A novel thrombopoiesis-stimulating agent.*, *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009, 66 (9) (pp 817-824)
  102. Zeng Y., Duan X., Xu J., Ni X., *TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.*, *Cochrane database of systematic reviews* 2011 (Online). (7) (pp CD008235)
-

103. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, i.in., *Management of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after failure of splenectomy. A systematic review.*, Ann Int Med 2004;140 (112–120)

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów Etap II:**

104. Al-Nawakil C., Park S., Chapuis N., i.in., *Salvage therapy of autoimmune thrombocytopenic purpura revealing non-Hodgkin lymphoma by the thrombopoietin receptor agonist romiplostim.*, British Journal of Haematology 2012, 156 (1) (pp 145-147)

105. Beck J.C., Burke M.J., Tolar J., *Response of refractory immune thrombocytopenia after bone marrow transplantation to romiplostim.*, Pediatric Blood and Cancer 2010. 54 (3) (pp 490-491)

106. Bromberg M.E., *Erratum: AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP (New England Journal of Medicine (October 9, 2006) 355, (1672-81)).*, New England Journal of Medicine 2006, 355 (19) (pp 2054)

107. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N., i.in., *AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP.*, New England Journal of Medicine 2006, 355 (16) (pp 1672-1681)

108. D'Arena G., Cascavilla N., *Romiplostim for chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia.*, Leukemia and Lymphoma 2011, 52 (4) (pp 701-704)

109. D'Arena G., Guariglia R., Mansueto G., i.in., *No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura.*, Blood 2013, 121 (7) (pp 1240-1242)

110. George J.N., Bussel J.B., McMillan R., i.in., *Analysis of health-related quality of life in patients receiving AMG 531 using the disease-specific Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire.*, Journal of Supportive Oncology 2007, 5 (4 SUPPL. 2) (pp 70-71)

111. Ghadaki B., Nazi I., Kelton J.G., i.in., *Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists.*, Transfusion. 2013 Mar 3. doi: 10.1111/trf.12139. [Epub ahead of print]

112. Ghanima W., Lee S.Y., Barsam S., i.in., *Venous thromboembolism and coagulation activity in patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists.*, Br J Haematol. 2012 Sep;158(6):811-4

113. Gudbrandsdottir S., Frederiksen H., Hasselbalch H., *Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: The Danish experience.*, Platelets 2012, 23 (6) (pp 423-429)

114. Jawa V., Hokom M., Hu Z., i.in., *Assessment of immunogenicity of romiplostim in clinical studies with ITP subjects.*, Annals of Hematology 2010, 89 (SUPPL. 1) (pp S75-S85)

115. Khellaf M., Viillard J.-F., Hamidou M., i.in., *A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia.*, Haematologica 2013, 98 (6) (pp 881-887)

- 
116. Kuter D., Bussel J.B., George J., i.in., *Long-term dosing of AMG 531 in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura: 48-week update.*, Journal of Supportive Oncology 2007, 5 (4 SUPPL. 2) (pp 78-79)
117. Kuter D.J., Mufti G.J., Bain B.J., i.in., *Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim.*, Blood. 2009 Oct 29;114(18):3748-56
118. Mathias S.D., Bussel J.B., George J.N., i.in., *A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Psychometric testing in an open-label clinical trial.*, Clinical Therapeutics 2007, 29 (5) (pp 950-962)
119. Mathias S.D., Gao S.K., Rutstein M., i.in., *Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences.*, Current medical research and opinion 2009, 25 (2) (pp 375-383),
120. Meyer O., Herzig E., Salama A., *Platelet Kinetics in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists.*, Transfus Med Hemother. 2012 Feb;39(1):5-8
121. Meyer O. Salama A., *Safety and efficacy of romiplostim in patients with severe, chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.*, Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2012, 4 (pp 75-83)
122. Michel M., Boekhorst P.A.W., Janssens A., i.in., *Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim.*, Hematology 2011, 16 (5) (pp 274-277)
123. Nakazato T, Ito C, Mihara A, Aisa Y., *Successful treatment of eltrombopag-resistant refractory immune thrombocytopenia with romiplostim*, Int J Hematol. 2013 Feb;97(2):291-3
124. Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M., i.in., *An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura.*, British Journal of Haematology 2006 135 (4) (pp 547-553)
125. Nurden A.T., Nurden P., *Increasing the platelet count in chronic ITP.* ,Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):362-4
126. Oshima Y., Yuji K., Tanimoto T., i.in., *Association between Acute Myelogenous Leukemia and Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Immune Thrombocytopenia.* ,Intern Med. 2013;52(19):2193-2201
127. Piccin A., Amaddii G., Natolino F., i.in., *Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim.*, Blood Transfus. 2013 Apr 17:1-2
128. Pohlen M., Sargin B., Zicholl S., i.in., *Combination of romiplostim and rituximab: Effective therapy of severe immune thrombocytopenia.*, European Journal of Haematology 2010, 84 (4) (pp 362-364)
-

- 
129. Pullarkat V., *Romiplostim for treating thrombocytopenia in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).*, Community Oncology 2008, 5 (12) (pp 651-652+655-656)
130. Pullarkat V.A., Gernsheimer T.B., Wasser J.S., i.in., *Quantifying the reduction in immunoglobulin use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531).*, American Journal of Hematology 2009, 84 (8) (pp 538-540)
131. Reddy G.K., Shivakumar L., Muneer S., Crawford J., *Long-term effects of the novel thrombopoietic agent AMG-531 in patients with immune thrombocytopenic purpura.*, Supportive Cancer Therapy 2007, 4 (2) (pp 72-73)
132. Sandner F., *Immune thrombocytopenia: Sustained remission with romiplostim.*, Journal fur Pharmakologie und Therapie 2013, 22 (1) (pp 17-18)
133. Sanz M.A., Aledort L., Mathias S.D., i.in., *Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP).*, Value in Health 2011, 14 (1) (pp 90-96)
134. Shirasugi Y., Ando K., Hashino S., i.in., *A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura.*, International Journal of Hematology 2009, 90 (2) (pp 157-165)
135. Shirasugi Y., Ando K., Miyazaki K., i.in., *An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP).*, International Journal of Hematology 2012, 95 (6) (pp 652-659)
136. Shirasugi Y., Ando K., Miyazaki K., i.in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: A double-blind, randomized Phase III clinical trial.*, International Journal of Hematology 2011, 94 (1) (pp 71-80),
137. Siegmund-Schultze N., *Treatment of immune thrombocytopenia: Good response to romiplostim.*, Deutsches Arzteblatt International 2013, 110 (6) (pp 235+2)
138. Siegmund-Schultze N., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: Romiplostim as long-term therapy.*, Deutsches Arzteblatt 2009, 106 (1-2) (pp A40)
139. Stenger M., *Update on romiplostim therapy for immune thrombocytopenic purpura.*, Community Oncology 2011, 8 (5) (pp 224-228)
140. Tagariello G., Sartori R., Radossi P., i.in., *Romiplostim for the early management of severe immune thrombocytopenia unresponsive to conventional treatment.*, British Journal of Haematology 2012, 157 (2) (pp 256-258)
141. Thachil J., Salter I., George JN., *Complete remission of refractory immune thrombocytopenia (ITP) with a short course of Romiplostim.*, Eur J Haematol. 2013 Oct;91(4):376-7
-

142. Tsukamoto S., Nakaseko C., Takeuchi M., i.in., *Safety and efficacy of romiplostim in patients with eltrombopag-resistant or -intolerant immune thrombocytopenia*. ,Br J Haematol. 2013 Oct;163(2):286-289

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów Etap III:**

143. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., i.in., *Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, New England Journal of Medicine 2007, 357 (22) (pp 2237-2247)
144. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T., i.in., *Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, The Lancet 2009, 373 (9664) (pp 641-648)
145. Haselboeck J., Pabinger I., Ay C., i.in., *Platelet activation and function during eltrombopag treatment in immune thrombocytopenia*, Ann Hematol. 2012 Jan;91(1):109-13
146. Panzer S., Pabinger I., *Eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, Lancet. 2009 Feb 21;373(9664):607-8
147. Signorovitch J., Brainsky A., Grotzinger K.M., *Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia*, Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2011, 20 (10) (pp 1737-1744)
148. Tarantino M.D., Fogarty P., Mayer B., i.in., *Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia*, Blood Coagul Fibrinolysis. 2013 Apr;24(3):284-96
149. Tomiyama Y., Miyakawa Y., Okamoto S., i.in., *A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia*, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2012, 10 (5) (pp 799-806)