

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

ANALIZA KLINICZNA ELTROMBOPAGU (REVOLADE®) W LECZENIU OPORNÝCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNUNOLOGICZNEJ (ITP)

Wersja 1.00



marzec 2012



Projekt zakończono: czerwiec 2010

Pierwsza aktualizacja projektu: sierpień 2011,

Druga aktualizacja projektu: marzec 2012

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań z analizy, ocena wiarygodności, ekstrakcja wyników, opracowanie tekstu analizy [REDACTED]

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, ekstrakcja danych [REDACTED]

[REDACTED] koordynacja prac, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań z analizy, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy [REDACTED]

[REDACTED] analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań z analizy, formułowanie treści dokumentu [REDACTED]

[REDACTED] przeszukanie dodatkowych baz, formułowanie treści dokumentu [REDACTED]

[REDACTED] konsultacje statystyczne [REDACTED]

[REDACTED] pomoc merytoryczna [REDACTED]

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

Korekta językowa – [REDACTED]

Kontrola merytoryczna – [REDACTED]

Kontrola obliczeń – [REDACTED]

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

Analizę przeprowadzono na zlecenie oraz sfinansowano ze środków firmy:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa, którą reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	6
Streszczenie	10
1. Wstęp	13
1.1. Cel analizy.....	13
1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	13
2. Problem zdrowotny	15
2.1. Populacja docelowa.....	15
2.2. Definicja i klasyfikacja.....	15
2.3. Rozpoznanie.....	15
2.4. Epidemiologia.....	16
2.5. Etiologia i patogenezę.....	17
2.6. Rokowanie.....	17
2.7. Strategia leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.....	18
3. Interwencje	20
3.1. Eltrombopag (Revolade).....	20
3.2. Romiplostym (Nplate).....	22
4. Metodyka	24
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	24
4.2. Kryteria włączenia.....	24
4.3. Kryteria wykluczenia.....	25
4.4. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	26
4.4.1. Strategia wyszukiwania.....	26
4.4.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	27
4.4.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	28
4.4.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	29
4.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	30
4.6. Analiza statystyczna wyników.....	30
4.7. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	31
5. Charakterystyka badań klinicznych	32
5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	32
5.2. Charakterystyka badań dla eltrombopagu.....	34
5.3. Charakterystyka badań klinicznych dla romiplostymu.....	37
6. Wyniki analizy klinicznej dla stosowania preparatu Eltrombopag (Revolade) u chorych z ITP...	42
6.1. Odpowiedź na leczenie.....	42
6.2. Krwawienia.....	45
6.3. Działania niepożądane ogółem.....	48
6.4. Ciężkie działania niepożądane.....	51
6.5. Utrata z badania z powodu działań niepożądanych.....	54
6.6. Zgony.....	55

6.7.	Jakość życia	57
7.	Wyniki analizy klinicznej dla stosowania preparatu romiplostym u chorych na ITP.....	60
7.1.	Odpowiedź na leczenie.....	60
7.2.	Krwawienia.....	62
7.3.	Działania niepożądane ogółem.....	64
7.4.	Ciężkie działania niepożądane.....	65
7.5.	Utrata z badania z powodu działań niepożądanych.....	67
7.6.	Zgony	68
7.7.	Jakość życia	70
8.	Wyniki analizy klinicznej w warstwach w zależności od przebytej splenektomii.....	71
8.1.	Wyniki analizy w podgrupach dla eltrombopagu	71
8.1.1.	Odpowiedź na leczenie.....	71
8.1.2.	Działania niepożądane	73
8.2.	Wyniki analizy w podgrupach dla romiplostymu.....	75
8.2.1.	Odpowiedź na leczenie.....	75
8.2.2.	Utrata z badania na skutek działań niepożądanych.....	75
8.2.3.	Działania niepożądane	75
8.2.4.	Ciężkie działania niepożądane.....	75
8.2.5.	Zgony	76
9.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	78
9.1.	Agoniści receptora trombopoetyny.....	78
9.2.	Eltrombopag.....	79
9.2.1.	Hepatotoksyczność.....	79
9.2.2.	Wzrost poziomu retikuliny, zwłóknienie szpiku kostnego	80
9.2.3.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	80
9.2.4.	Nowotwory.....	81
9.2.5.	Zaćma	81
9.2.6.	Trombocytopenia i zwiększenie ryzyka krwawień po odstawieniu leczenia	81
9.2.7.	Inne działania niepożądane	82
9.3.	Romiplostym	82
9.3.1.	Hepatotoksyczność.....	82
9.3.2.	Wzrost poziomu retikuliny, zwłóknienie szpiku kostnego	82
9.3.3.	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	82
9.3.4.	Nowotwory.....	83
9.3.5.	Trombocytopenia i zwiększenie ryzyka krwawień po odstawieniu leczenia	83
9.3.6.	Immunogeniczność	84
9.3.7.	Inne działania niepożądane	84
9.4.	Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w oparciu o przegląd systematyczny.....	84
10.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej.....	86
10.1.	Eltrombopag.....	86
10.2.	Romiplostym	89
11.	Porównanie pośrednie	92

11.1. Ocena homogeniczności badań dla poszczególnych interwencji	92
11.2. Zestawienie wyników badań klinicznych dla eltrombopagu i romiplostymu (analiza jakościowa)	95
12. Wnioski końcowe	99
13. Dyskusja	101
14. Ograniczenia	107
15. Piśmiennictwo	108
16. Spis tabel i rysunków	111

INDEKS SKRÓTÓW

AC	Ukrycie kodu randomizacji (<i>Allocation concealment</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
ARI	Bezwzględne zwiększenie ryzyka (<i>Absolute Risk Increase</i>)
ARR	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
ATH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>American Society of Hematology</i>)
AV	Alkaloidy Vinca (<i>Vinca Alkaloids</i>)
AZA	Azatiopiryna (<i>Azathioprine</i>)
bd	Brak danych
BIL	Baza informacji o lekach Ministerstwa Zdrowia
BTH	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>British Society for Hematology</i>)
CCT	Badanie kliniczne z grupą kontrolną (<i>Clinical Controlled Trial</i>)
CFF	Cyklofosfamid
CsA	Cyklosporyna A
CT	Badania kliniczne bez grupy kontrolnej (<i>Clinical Trial</i>)
CI95%	95% przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DAN	Danazol
DAP	Dapson
DB	Badania podwójnie zaślepiene (<i>Double-blind Study</i>)

DEX	Deksametazon (<i>Dexamethasone</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of Response</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Mased Medicine</i>)
ELT	Eltrombopag
FSH	Hormon folikulotropowy (<i>Follicle-stimulating Hormone</i>)
GPs	Glikoproteiny powierzchniowe na płytkach krwi
GKS	Glikokortykosteroidy
GnRH	Gonadoliberyna (<i>Gonadoliberin</i>)
Hb	Hemoglobina
HBs antygen	Białko strukturalne wirusa zapalenia wątroby (<i>HBs Antigen</i>)
HDL	Lipoproteiny wysokiej gęstości (<i>High Density Lipoproteins</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HCT	Hydrokortyzon (<i>Hydrocortisone</i>)
IgA	Immunoglobulina typu A
IgG	Immunoglobulina typu G
IgM	Immunoglobulina typu M
ISS	Leki immunosupresyjne
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
ITT	Zgodność z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
ITP-PAQ	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z ITP (<i>ITP-Patient Assessment Questionnaire</i>)
i.v.	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (<i>Intravenous Immune Globulin</i>)

LDL	Lipoproteiny o niskiej gęstości (<i>Low Density Lipoproteins</i>)
LH	Hormon luteinizujący (<i>Luteinizing Hormone</i>)
LPH	Leki przeciwhistaminowe
m.c.	Masy ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MetyIPDN	Metyloprednizolon
MFM	Mykofenolan mofetylu
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) (<i>Number Needed to Treat</i>)
ns	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Not Significant</i>)
p	p-wartość - miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (<i>p value</i>)
PAR	Paracetamol
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
PDN	Prednizolon
PLC	Placebo
PLT	Liczba płytek krwi (<i>platelet count</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (<i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PRED	Prednizon (<i>Prednisone</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)

RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
R_k	Ryzyko w grupie kontrolnej (<i>Risk in control group</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
ROM	Romiplostym
SF-36v2	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Short-Form 36 version 2</i>)
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (<i>Standardized Mortality Rate</i>)
SPL	Splenektomia
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
SHBG	Białko wiążące hormony płciowe (<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>)
TPO-R	Receptor dla trombopoetyny (<i>Thrombopoietin Receptor</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WKR	Winkrystyna
WNB	Winblastyna

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu (Revolade®) względem placebo oraz romiplostymu u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP), u których wykonano splenektomię i którzy wykazywali niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami), oraz u tych chorych, którzy mają przeciwwskazania do wykonania tego zabiegu.

Metodyka analizy Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich badań klinicznych (bez względu na metodykę) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych, których selekcja dokonywana była przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Charakterystyka badań klinicznych Kryteria włączenia do analizy spełniało łącznie 16 badań. W 3 badaniach z randomizacją (RCT) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu w dawce 50–75 mg względem placebo przez 6–26 tygodni. W 3 próbach RCT porównywano romiplostym w dawce 0,2–4 µg/kg z placebo przez 6–24 tygodni. Dodatkowo do analizy włączono 10 badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej, z których 2 dotyczyły eltrombopagu, a 8 – romiplostymu. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie eltrombopagu z romiplostymem. Różnice metodyczne oraz niejednorodność populacji włączonych badań uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego metodą ilościową.

Badania nierandomizowane włączone do analizy w większości charakteryzowały się średnią wiarygodnością (od 4 do 7 na 9 możliwych punktów w skali oceny badań nRCT przedstawionej w pracy Sutcliffe 2003), natomiast badania randomizowane średnią i wysoką wiarygodnością metodyczną (3 do 5 punktów na 5 w skali Jadad).

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu Metaanaliza badań RCT wykazała, że pacjenci leczeni eltrombopagiem (w postaci tabletek doustnych) w dawce 50–75 mg/d przez 6–26 tyg. istotnie statystycznie częściej uzyskują odpowiedź na leczenie (liczba płytek 50–400 tys./mm³ co najmniej raz w trakcie badania) niż chorzy z grupy placebo (RB = 3,48 CI_{95%} [2,46; 4,93]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 3]). W badaniach nRCT odpowiedź na leczenie stwierdzono u 86% pacjentów.

Skumulowane wyniki badań RCT wskazują, że pacjenci leczeni eltrombopagiem w dawce 50–75 mg/d przez 6–26 tyg. w porównaniu z placebo istotnie statystycznie rzadziej doświadczali krwawień ogółem (RR = 0,76 CI_{95%} [0,58; 0,98]; NNT = 7 CI_{95%} [5; 14]), jak również krwawień istotnych klinicznie (RR = 0,63 CI_{95%} [0,45; 0,89]; NNT = 6 [3; 24]). Nie wykazano natomiast różnic pod względem częstości występowania krwawień ciężkich i zagrażających życiu (RR = 0,34 [0,08; 1,47]; RD = -0,04 [-0,11; 0,02]).

Metaanaliza badań RCT wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a placebo odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (RR = 1,06; CI_{95%} [0,76; 1,47]; RD = 0,03 CI_{95%} [-0,15; 0,21]), ciężkich działań

niepożądanych (RR = 1,30; CI_{95%} [0,66; 2,56]; RD = 0,01 CI_{95%} [-0,03; 0,06]), jak również utraty z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 0,91; CI_{95%} [0,43; 1,95]; RD = -0,01 CI_{95%} [-0,06; 0,05]). W badaniach nRCT działania niepożądane ogółem (najczęstsze to: biegunka, bóle głowy, nudności) wystąpiły u 293 chorych (80%), natomiast ciężkie działania niepożądane u 1 z 66 chorych (1,5%). Odnotowano również 6 zgonów (1,6%), z których żaden nie został zakwalifikowany jako mający związek z leczeniem.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu

Metaanaliza badań RCT wykazała, że pacjenci leczeni romiplostymem (w postaci iniekcji podskórnych) w dawce 1–3 µg/kg/tydz. przez 6–24 tyg. istotnie częściej uzyskują odpowiedź na leczenie (trwałą lub przejściową) niż chorzy z grupy placebo (RB = 8,33 CI_{95%} [3,50; 19,93]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 2]). W badaniach nRCT odpowiedź na leczenie stwierdzono u 87% pacjentów.

Łączne wyniki 2 badań RCT wskazują na istotną statystycznie redukcję krwawień istotnych klinicznie w grupie romiplostymu względem placebo (RR = 0,45 CI_{95%} [0,24; 0,87]; NNT = 6 CI_{95%} [3; 45]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości występowania krwawień ciężkich i zagrażających życiu (RR = 0,59 CI_{95%} [0,19; 1,81]; RD = -0,05 CI_{95%} [-0,17; 0,06]).

Skumulowane wyniki badań randomizowanych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a placebo odnośnie ryzyka działań niepożądanych ogółem (RR = 1,08 CI_{95%} [0,99; 1,18]), ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,20 CI_{95%} [0,04; 1,10]) oraz utraty z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 1,18 CI_{95%} [0,18; 7,76]). W badaniach nRCT działania niepożądane ogółem (najczęstsze to: bezsenność, biegunka, bóle głowy) odnotowano u 88,66% pacjentów, ciężkie działania niepożądane u 14% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane będące przyczyną przerwania terapii wystąpiły u 4,9%. W badaniach nRCT zgony odnotowano u 4,72% (29/614), a w badaniach RCT u 1 spośród 83 chorych leczonych romiplostymem. Dwa zgony zostały zakwalifikowane jako mające związek z leczeniem.

Wyniki analizy w warstwach w zależności od przebytej splenektomii

Eltrombopag vs placebo

W subpopulacji pacjentów po przebytej splenektomii wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść eltrombopagu względem placebo w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej (RB = 4,22 [1,17; 15,20]) oraz odpowiedzi zdefiniowanej jako uzyskanie poziomu płytek krwi 50–400 tys./mm³ (RB = 4,30 CI_{95%} [1,70; 10,90]). Analogiczne wyniki wskazujące na przewagę eltrombopagu, uzyskano w podgrupie pacjentów z zachowaną śledzioną, zarówno dla odpowiedzi całkowitej (RB = 4,75 [2,14; 10,54]), jak też odpowiedzi polegającej na uzyskaniu liczby płytek krwi w zakresie 50–400 tys./mm³ (RB = 4,52 CI_{95%} [1,96; 10,40]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a placebo odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem zarówno w populacji pacjentów po splenektomii (RR = 0,99 [0,92; 1,06]), jak również w grupie chorych z zachowaną śledzioną (RR = 0,91 [0,77; 1,08]).

Romiplostym vs placebo

Romiplostym w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą na leczenie zarówno w populacji po splenektomii (RR = 34,28 CI_{95%} [2,20; 533,41]), jak również w podgrupie z zachowaną śledzioną (RR = 6,15 CI_{95%} [2,14; 17,63]).

Wyniki porównania pośredniego eltrombopagu z romiplostymem

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio eltrombopag z romiplostymem, dlatego rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną metodą Buchera. W wyniku oceny homogeniczności populacji biorących udział w badaniach dla eltrombopagu i romiplostymu, stwierdzono znaczne różnice pod względem odsetka pacjentów po splenektomii (ELT: 35% vs ROM: 50%), odsetka pacjentów w grupie placebo leczonych ≥ 3 terapiami ITP (ELT: 52% vs 60%), odsetka pacjentów w grupie placebo stosujących dodatkowe terapie ITP (ELT: 50% vs ROM: 61%), ryzyka krwawień istotnych klinicznie w grupie kontrolnej (ELT: 52% vs ROM: 34%) oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie kontrolnej (ELT: 28% vs ROM: 14%). Badania dotyczące eltrombopagu i romiplostymu różniły się również sposobem zaprojektowania i przeprowadzenia, w tym w szczególności definicją odpowiedzi na leczenie i częstotliwością oceny poziomu płytek krwi. Wobec powyższego porównanie pośrednie metodą Buchera uznane zostało za metodycznie nieuzasadnione.

Wnioski

W badaniach randomizowanych wykazano, że zarówno eltrombopag jak i romiplostym, stosowane w zarejestrowanych dawkach, istotnie statystycznie zwiększają odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz redukują ryzyko krwawień. Siła interwencji obu leków w porównaniu z placebo jest duża, o czym świadczą niskie wartości NNT. Analiza w podgrupach potwierdziła, że eltrombopag i romiplostym skutecznie zwiększają liczbę płytek krwi zarówno u pacjentów po przebytej splenektomii, jak również wśród chorych bez wcześniejszej splenektomii.

Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy żadnym z leków a placebo odnośnie częstości występowania działań niepożądanych, w tym również ciężkich i będących przyczyną utraty z badania. Należy jednak wziąć pod uwagę, że badania nie były zaprojektowane do oceny profilu bezpieczeństwa. Badania nRCT wskazują, że stosowanie eltrombopagu i romiplostymu prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u ponad 80% chorych poddanych terapii.

Ze względu na różnice w definicjach punktów końcowych oraz w charakterystykach pacjentów, nie przeprowadzono ilościowego porównania pośredniego eltrombopagu z romiplostymem.

Dyskusja

Analiza jakościowa wskazuje, że zarówno eltrombopag jak i romiplostym są lekami o udowodnionej skuteczności i zbliżonej sile interwencji odnośnie uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz redukcji ryzyka istotnych klinicznie krwawień. Niektórzy autorzy oraz instytucje na podstawie porównania pośredniego sugerują niewielką przewagę romiplostymu nad eltrombopagiem pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, aczkolwiek z uwagi na istotne różnice w charakterystyce populacji oraz definicjach punktów końcowych wniosek ten wykracza poza aktualny stan wiedzy, a zatem jest nieuprawniony. Porównując oba preparaty należy zwrócić uwagę, że **dotychczas nie stwierdzono żadnych zgonów związanych z leczeniem eltrombopagiem, podczas gdy wśród chorych leczonych romiplostymem odnotowano 2 przypadki śmiertelne, które miały związek z otrzymywaną terapią. W badaniach obserwacyjnych zgony bez względu na przyczynę wystąpiły u niespełna 5% chorych leczonych romiplostymem oraz u 1,6% chorych otrzymujących eltrombopag.**

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu eltrombopag u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (primary immune thrombocytopenia; ITP), u których splenektomia nie przyniosła efektu terapeutycznego, oraz u tych chorych, którzy mają przeciwwskazania do wykonania tego zabiegu. Przedmiotem analizy było również porównanie skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu z romiplostymem – jedyną opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM. [1] Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych schematów zestawiono z wynikami dostępnych publikacji wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz).

1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą autoimmunologiczną, która charakteryzuje się zmniejszeniem liczby płytek krwi (trombocytopenia) oraz występowaniem krwawień o różnym nasileniu (również poważnych, zagrażających życiu). Spowodowana jest obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi, które przyspieszają ich niszczenie. [2–4] Najnowsze doniesienia wskazują, że przeciwciała mogą również wpływać na zahamowanie procesu megakariopoezy oraz trombocytopeny, czego skutkiem jest obniżenie wytwarzania płytek krwi. [5] Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki).

Populacja: dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których splenektomia nie przyniosła efektu terapeutycznego bądź którzy mają przeciwwskazania do tego zabiegu

Interwencja: eltrombopag

Komparator: romiplostym
placebo

Wyniki: odpowiedź na leczenie
krwawienia
działania niepożądane ogółem
ciężkie działania niepożądane
utrata z badania z powodu działań niepożądanych
zgony

jakość życia

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie analizy problemu decyzyjnego będącej częścią projektu. [6]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa

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

2.2. Definicja i klasyfikacja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna plamica małopłytkowa, immunologiczna plamica małopłytkowa, choroba Werlhofa) jest chorobą autoimmunologiczną, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi. [2] Przeciwciała rozpoznają antygeny błonowe oraz płytkowe glikoproteiny (IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV) i łączą się z nimi, wywołując w konsekwencji niszczenie płytek krwi i zmniejszenie ich liczby (trombocytopenia). [7] Ponadto stwierdzono, że obecność przeciwciał wpływa na zahamowanie procesu megakariopoezy oraz trombocytopoezy, czego skutkiem jest zmniejszenie wytwarzania płytek krwi [5]

Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie: wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, krwawienia o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet). [8]

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

- nowo rozpoznana ITP – czas trwania do 3 mies. od diagnozy,
- przetrwała ITP – trwająca od 3 do 12 mies. u pacjentów, którzy nie osiągnęli spontanicznej reemisji lub nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie w tym czasie,
- przewlekła ITP – trwająca powyżej 12 mies. [9, 10]

2.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie małopłytkowości immunologicznej opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu obniżenia liczby płytek krwi do wartości poniżej 100 tys./mm³ (przy wartości prawidłowej 150–450 tys./mm³) [2, 9, 10] i wykluczeniu takich jej przyczyn jak: białaczka, mielodysplazja, zanik szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna lub działania niepożądane leków oraz następstwa innych schorzeń. Należy podkreślić, że pojedynczy wynik badania laboratoryjnego bądź objawy kliniczne nie mogą być podstawą do rozpoznania ITP.

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

2.4. Epidemiologia

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

Pierwsze retrospektywne badanie przeprowadzone zostało w Danii w latach 1979–1999. Obejmowało ono 370 tys. osób w wieku powyżej 15 lat. Roczna zachorowalność na ITP w tej populacji wynosiła 2,64/100 tys., wzrastała z wiekiem (powyżej 60 r.ż. przekraczała 4,5/100 tys.) i była nieznacznie wyższa u kobiet, przy czym w populacji powyżej 60 r.ż. różnice zależne od płci zanikały. [11]

Drugie, prospektywne badanie epidemiologiczne objęło 3 mln dorosłych mieszkańców północnej Anglii, gdzie roczną zachorowalność na ITP określono na 1,6/100 tys. osób. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci, z wyjątkiem grupy osób w wieku 45–59 lat, cechującej się większą zachorowalnością u kobiet. [8] Średnia wieku chorych w momencie rozpoznania w obu badaniach wynosiła 56 lat.

Częstość występowania ITP w USA u dzieci i osób dorosłych łącznie oceniono w 2002 r. na podstawie danych ubezpieczeniowych w stanie Maryland na 9,5/100 tys. Zauważono wzrost chorobowości zależny od wieku – w populacji w wieku poniżej 34. roku życia utrzymywała się na poziomie <10/100 tys., pomiędzy 35. a 54. rokiem życia na poziomie 11/100 tys., natomiast w populacji w wieku 55–64 lat chorowało 16 osób na 100 tys.; we wszystkich grupach wiekowych grupę przeważającą stanowiły kobiety. W całej grupie, obejmującej 454 chorych, stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,9:1, hospitalizowano 20% chorych, a splenektomię wykonano u 8 pacjentów w wieku 18–62 lat. [12]

Dane na temat epidemiologii i sposobów leczenia ITP w Polsce są ograniczone. Pochodzą z badania ankietowego PLATE, którego celem była m.in. ocena częstości występowania i stopnia zaawansowania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w Polsce. Badanie przeprowadzono w 41 ośrodkach, do których w okresie od października 2007 r. do września 2008 r. zgłosiło się 1331 pacjentów. Na tej podstawie oszacowano, że roczny wskaźnik zapadalności na ITP w Polsce wynosi 3,5/100 tys., a zatem jest zbliżony do wyników uzyskanych w populacji duńskiej oraz 2-krotnie wyższy niż w badaniu przeprowadzonym w Anglii. [13]

2.5. Etiologia i patogeneza

Przyczyną wystąpienia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest niszczenie płytek krwi oraz zahamowanie ich wytwarzania, będące następstwem reakcji immunologicznej. Przeciwciała inicjujące reakcję niszczenia płytek krwi należą najczęściej do klasy IgG, zdecydowanie rzadziej do klasy IgA i IgM. [2] Wykazano, że klasa przeciwciał może mieć wpływ na przebieg kliniczny choroby. U chorych z przeciwciałami klasy IgM objawy są zazwyczaj cięższe, a reakcja na leczenie gorsza. [14] U pacjentów ze stwierdzoną małopłytkowością immunoglobuliny są najczęściej związane z błoną komórkową płytek krwi, choć u 58% pacjentów można je oznaczyć również w surowicy krwi. [15]

W początkowej fazie trwania choroby miejscem syntezy przeciwciał jest śledziona, a po kilku tygodniach również szpik. [16] Jak dotąd nie ustalono czynników mogących stymulować powstawanie przeciwciał. Wśród rozważanych przyczyn wymienia się molekularną mimikrę, będącą następstwem infekcji wirusowych (HIV, HCV, VZV, HP) [17] oraz zakażenia *Helicobacter pylori*. [2, 17] Przeciwciała powstające po infekcjach wirusowych reagują krzyżowo z glikoproteinami GPIIb/IIIa. [2, 14, 17] Alternatywnym procesem prowadzącym do niszczenia płytek krwi może być aktywacja układu dopełniacza (składowa C3). [14]

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

2.6. Rokowanie

Naturalny przebieg choroby u pacjentów dorosłych jest zmienny, nieprzewidywalny i zwykle poważniejszy niż u dzieci. [16] Znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje – spontaniczna poprawa występuje u mniej niż 5% chorych nieleczonych. [8, 18] Badania wskazują jednak, że choć główną przyczyną powikłań ITP są krwawienia, to śmiertelność z tego powodu nie przekracza 1%, oraz że choroba w większości przypadków nie ma gwałtownego przebiegu i zazwyczaj nie zagraża życiu chorych. [19] U pacjentów dorosłych ITP ma charakter przewlekły, z okresami remisji oraz zaostrzeń. Nasilenie objawów jest zmienne i waha się od łagodnych – przyjmujących postać niewielkich rozmiarów zasinień skórnych i krwawień z dziąseł, do zagrażających życiu krwotoków do centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego. [17]

Powyższa charakterystyka nie dotyczy jednakże pacjentów z ITP oporną na leczenie, tj. tych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania terapii I (GKS, immunoglobuliny) i II linii (splenektomia). [20] Pacjenci ci mają znacząco zwiększone ryzyko zgonu, zwykle na skutek ciężkich krwawień, lecz również na skutek powikłań związanych z leczeniem (sepsa). [19, 21] Wykazano, że

u nowo zdiagnozowanych pacjentów ryzyko zgonu jest 1,5 razy wyższe niż w populacji ogólnej ($CI_{95\%}$ [1,1; 2,2]), natomiast w przypadku chorych, którzy 2 lata po postawieniu diagnozy w dalszym ciągu mają bardzo niską liczbę płytek (<30 tys./ mm^3), ryzyko to wzrasta do 4,2 ($CI_{95\%}$ [1,7-10,0]). [21]

Przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie zależą od wielu czynników, m. in. od aktywności receptora dla fragmentu Fc immunoglobulin w obrębie makrofagów, stężenia przeciwciał przeciw płytkowych oraz od rodzaju tych przeciwciał. Określenie rodzaju przeciwciał ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko GP Ib/IX, które należą najczęściej do klasy IgM, mają cięższe objawy skazy i znacznie gorzej reagują na leczenie niż pacjenci, u których przeważają immunoglobuliny IgG. [22]

2.7. Strategia leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Podstawowym sposobem leczenia pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną ITP jest kortykosteroidoterapia. Kortykosteroidy podawane są aż do podniesienia liczby płytek (lub do rezygnacji z terapii), następnie dawka leku jest zmniejszana stopniowo, gdyż nagłe jej odstawienie mogłoby doprowadzić do niewydolności kory nadnerczy. Terapię kortykosteroidami uznaje się za nieskuteczną, jeśli założony efekt terapeutyczny nie nastąpi w ciągu 4–6 tygodni. [23] Skuteczność jest rozumiana jako osiągnięcie bezpiecznego poziomu liczby płytek i utrzymanie go po odstawieniu leków. Przeciwwskazania do podawania kortykosteroidów są bardzo rzadkie, nie przekraczają 5% chorych wymagających tej formy leczenia. Obejmują np. pacjentów z obciążeniami gastrologicznymi (w niektórych sytuacjach możliwe jest wtedy dożylne podawanie leków). [23]

W sytuacji, gdy terapia kortykosteroidami jest nieskuteczna lub źle tolerowana, należy rozważyć usunięcie śledziony (splenektomia). Zabieg ten, stanowiący terapię II linii, zalecany jest u wszystkich dorosłych pacjentów opornych na kortykosteroidoterapię, którzy nie mają przeciwwskazań do tej formy leczenia. [24, 25] Według opinii eksperta klinicznego przeciwwskazania do splenektomii stwierdza się u 10% pacjentów z ITP. Obejmują one zaawansowany wiek, a także zaburzenia odporności. Brak zgody pacjenta może być również traktowany jako przeciwwskazanie. [16, 23] Splenektomia wiąże się z ryzykiem powikłań pooperacyjnych, jak również z ryzykiem związanym ze znieczuleniem [23]. Jej skuteczność ocenia się na 60–80%. [20, 25]

W razie niepowodzenia splenektomii (brak podniesienia liczby płytek krwi) pierwszą rozważaną linią leczenia są niskie dawki kortykosteroidów, podawane w trybie ciągłym. Przewlekła kortykosteroidoterapia związana jest jednak z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku nietolerancji lub nieskuteczności tej formy leczenia rozważa się zastosowanie m.in. skojarzonej chemioterapii, mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu, azatiopryny, cyklosporyny i innych. [23] Należy podkreślić, że żaden z tych preparatów nie ma udowodnionej skuteczności w ITP, a większość z nich nie ma również rejestracji w tym wskazaniu.

Od niedawna nową opcją terapeutyczną jest zastosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny, wprowadzonych do terapii przewlekłej i opornej na leczenia ITP. Wśród nich pozytywne rezultaty badań uzyskano dla romiplostymu i eltrombopagu. [26, 27] Oba zostały zarejestrowane w terapii pacjentów z przewlekłą ITP, u pacjentów po zabiegu splenektomii (bądź posiadających przeciwwskazania do jej wykonania). Romiplostym uzyskał pozytywną rekomendację AOTM odnośnie finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego i w momencie jego uruchomienia stanie się jedyną realną opcją leczenia pacjentów z ITP nieodpowiadającą na splenektomię (lub z przeciwwskazaniami do niej). [28]

3. INTERWENCJE

3.1. Eltrombopag (Revolade)

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: B02BX05

Rejestracja

Na terenie Stanów Zjednoczonych eltrombopag został zarejestrowany przez FDA 20 listopada 2008 r. [29] Firma GlaxoSmithKline w grudniu 2008 roku złożyła wniosek o rejestrację leku na terenie Unii Europejskiej. Dnia 11 marca 2010 eltrombopag otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [30]

Mechanizm działania

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 dla trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, prowadząc do proliferacji i różnicowania megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. [31]

Wskazania do stosowania

W USA eltrombopag zarejestrowany jest do stosowania w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pomimo zastosowania glikokortykosteroidów, immunoglobulin oraz zabiegu splenektomii. Eltrombopag powinien być stosowany u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia w celu uzyskania wzrostu liczby płytek. Nie zaleca się podawania leku w celu normalizacji liczby płytek. [32]

W Europie produkt leczniczy Revolade wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. [31, 33]

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie eltrombopagiem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii. [31]

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi, ale utrzymanie ich liczby powyżej poziomu ryzyka krwotocznego (>50 tys./ μ l). [31]

Dorośli

Lek podawany doustnie. Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg na dobę. [31]

U większości pacjentów mierzalne zwiększenie liczby płytek krwi uzyskuje się po 1–2 tygodniach leczenia. [31] Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 4 tygodniach stosowania maksymalnej dawki leku liczba płytek krwi nie osiągnie wartości ≥ 50 tys./ μ L lub wzrośnie >400 tys./ μ L, a także w przypadku znaczących zaburzeń funkcji wątroby. [32]

Działania niepożądane

Do najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z terapią eltrombopagiem należą: zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, wzrost produkcji retikuliny oraz zwłóknienie szpiku kostnego, nasilenie małopłytkowości po odstawieniu leku, prowadzące do zagrażających życiu krwawień, zakrzepica żylna i zatorowość płucna oraz rozwój i progresja nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego oraz zespołu mielodysplastycznego. [31]

Wzrost produkcji retikuliny należy tłumaczyć zwiększoną aktywnością komórek megakariotycznych. Odkładanie się retikuliny może prowadzić do zwłóknienia szpiku i zaburzeń jego funkcjonowania. Z kolei trombocytoza obserwowana po zastosowaniu eltrombopagu stanowi czynnik ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych. Stymulatory receptora dla trombopoetyny, do których należy eltrombopag, są czynnikami wzrostu komórek prekursorowych układu krwiotwórczego, przez co mogą stymulować rozwój i progresję nowotworów lub zespołu mielodysplastycznego. [32]

U pacjentów leczonych eltrombopagiem obserwowano: nudności, wymioty, krwotoki miesiączkowe, bóle mięśni, parestezje, zaćmę, niestrawność, krwawe wylewy podskórne lub dotkankowe (siniaki), małopłytkowość, wzrost poziomu ALT (aminotransferaza alaninowa), wzrost poziomu AST (aminotransferaza asparaginianowa), wylewy spojówkowe.

3.2. Romiplostym (Nplate)

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: B02BX04

Rejestracja

W Stanach Zjednoczonych romiplostym zarejestrowany został przez FDA w dniu 22 sierpnia 2008 r. (NDA 125268) [34], natomiast na terenie Unii Europejskiej dnia 4 lutego 2009 roku przez EMEA (EU/1/08/497/001, 1 EU/1/08/497/003), ze statusem leku sierocego (ang. *orphan drug*). [35, 36]

Mechanizm działania

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (*peptibody*), zbudowanym z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG, do której przyłączono dwa fragmenty łańcucha peptydowego trombopoetyny, zawierające fragment wiążący się do receptora (*receptor binding domain* – RBD). Lek wytwarzany jest technikami inżynierii genetycznej w komórkach *E. coli*.

Białko to, łącząc się z receptorem dla trombopoetyny, aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi w szpiku kostnym. [35]

Wskazania do stosowania

Romiplostym wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami i immunoglobulinami). Romiplostym można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. [35]

Dawkowanie

Lek podawany 1 raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Dawka początkowa wynosi 1 µg/kg m.c. Dawka powinna być modyfikowana w zależności od liczby płytek krwi – zwiększana co tydzień o 1 µg/kg m.c. do czasu uzyskania liczby płytek ≥ 50 tys./µL oraz zmniejszana, gdy liczba płytek przekroczy 200 tys./µL. Dawka maksymalna wynosi 10 µg/kg m.c. Ocenę liczby płytek przeprowadza się 1 raz w tygodniu do czasu uzyskania liczby płytek ≥ 50 tys./µL, a następnie 1 raz w miesiącu. [35]

Należy przerwać podawanie leku, jeśli liczba płytek przekroczy 400 tys./µL lub gdy podawanie leku w najwyższej dopuszczalnej dawce przez 4 tygodnie nie spowoduje wzrostu liczby płytek do wartości oczekiwanej (zabezpieczającej przed krwawieniami).

Przeciwwskazania

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

Działania niepożądane

Romiplostym poprzez pobudzenie megakariocytów prowadzi do zwiększenia stężenia retikuliny w szpiku kostnym. Ponadto do działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem zaliczono: trombocytozę, małopłytkowość po przerwaniu leczenia, a także wytwarzanie przeciwciał przeciwko romiplostymowi. W przypadku stosowania tego leku należy mieć na uwadze, że nadmierny wzrost liczby płytek może prowadzić do wystąpienia zakrzepicy lub zatorowości płucnej. Stymulatory receptora dla trombopoetyny, do których należy romiplostym, są czynnikami wzrostu komórek prekursorowych układu krwiotwórczego, przez co mogą stymulować progresję nowotworów lub zespołu mielodysplastycznego. [35]

Ponadto w trakcie leczenia odnotowywano zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość, bezsenność, bóle i zawroty głowy, parestezje, migreny, nagłe zaczerwienienie/uderzenia gorąca, zatory tętnicy płucnej, nudności, biegunkę, niestrawność, ból brzucha, zaparcia, świąd, wysypkę, bóle stawów, mięśni i kończyn, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kości, zmęczenie, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączkę, dreszcze, krwiaki lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. [35]

4. METODYKA

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych i wtórnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przedstawienie wyników i opracowanie wniosków.

Pierwsza wersja przeglądu systematycznego została opracowana w 2010 roku. W związku z opublikowaniem w postaci pełnotekstowego artykułu wyników kluczowego badania dla eltrombopagu (RAISE) oraz dodatkowych publikacji do innych badań, w sierpniu 2011 roku dokonano aktualizacji analizy, w ramach której przeszukano elektroniczne źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań opublikowanych od października 2008 roku. Ponownej aktualizacji wyszukiwania dokonano w marcu 2012.

4.2. Kryteria włączenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. Populację docelową określono zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, niemniej jednak kryteria włączenia badań do analizy w zakresie charakterystyki populacji zdefiniowano nieco szerzej ograniczając się jedynie do określenia stopnia zaawansowania oraz linii terapii. Wyszukiwania nie zawężano natomiast do statusu splenektomii (po zabiegu lub z przeciwwskazaniami), gdyż nie we wszystkich badaniach informacje takie były dostępne.

Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu

Oceniana interwencja

- eltrombopag

Komparatory

- romiplostym
- placebo

Punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie
- krwawienia
- działania niepożądane ogółem
- ciężkie działania niepożądane
- utrata z badania z powodu działań niepożądanych
- zgon
- jakość życia

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia
- badania nierandomizowane z grupą kontrolną
- badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej
- przeglądy systematyczne

4.3. Kryteria wykluczenia

- badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski
- badania, w których włączano pacjentów z wtórną ITP
- badania przeprowadzone na dzieciach (poniżej 16. roku życia)
- badania przeprowadzone na populacji innej niż kaukaska

Z analizy skuteczności wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w dawkach innych niż zarejestrowane.

4.4. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.4.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji oraz interwencji (Tabela 1). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa, w tym również do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności rzeczywistej i eksperymentalnej.

Zaprojektowana strategia wyszukiwania była szersza w stosunku do optymalnej ze względu na fakt, że przeszukanie systematyczne wykonano w ramach szerszego projektu, ukierunkowanego na określenie dostępności badań dla wszystkich interwencji stosowanych w leczeniu ITP. W analizie klinicznej uwzględnione zostały wyłącznie badania dotyczące eltrombopagu i romiplostymu, czyli leków zarejestrowanych do stosowania w analizowanym wskazaniu. W przypadku pozostałych opcji terapeutycznych dostępne były badania niskiej jakości (głównie serie przypadków), które nie są wystarczające do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Najwięcej badań dostępnych było dla rytuksymabu, dlatego wyniki dotyczące tego leku przedstawiono w Aneksie do niniejszego dokumentu. [37]

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■) którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania w celu identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■■ aktualizacje: ■■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie

potwierdzona przez drugiego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Tabela 1.
Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	thrombocytopenia*, autoimmune, thrombocytopenic, purpuras, Werlhof disease, idiopathic, ITP,
Opcje terapeutyczne	rituximab, AMG531, romiplostim, promacta, revolade, eltrombopag

4.4.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [1].

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed CENTRAL (przez PubMed),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- Rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register),
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (szczegółowy wykaz stron wraz z wynikami wyszukiwania podano w Aneksie),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, URPL),
- The British Committee for Standards in Haematology (BCSH),
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research,
- BIOSIS Previews – Science – Thomson Reuters,
- CINAHL Database,
- PsycINFO,

- Health Canada,
- Strona Polskiego Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów,
- Strona internetowa American Society of Hematology,
- Strona internetowa European Hematology Association,
- International Society for Experimental Hematology (ISEH),
- Doniesienia konferencyjne:
 - ASH Annual Meeting and Exposition Online Program and Abstracts do 2011 roku włącznie,
 - 13th Congress of the European Hematology Association, June 12-15 2008, Copenhagen, Denmark, Abstracts,
 - 14th Congress of the European Hematology Association, 4–7 June 2009, Berlin, Germany, Abstracts.
 - 15th Congress of the European Hematology Association, 10–13 June 2010, Barcelona, Spain, Abstracts.
 - 16th Congress of the European Hematology Association, 9–12 June 2011, London, UK, Abstracts.

Pierwsze przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w okresie od października 2009 do lutego 2010 roku, natomiast kolejne w ramach aktualizacji w czerwcu i lipcu 2011 roku oraz w marcu 2012 roku.

Okresowe raporty o działaniach niepożądanych dla preparatu eltrombopag (PSUR) dostępne są u producenta.

4.4.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków (██████████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta, niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji.

4.4.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad dla badań randomizowanych, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

W przypadku badań nierandomizowanych wytyczne AOTM z 2009 roku zalecają stosowanie skali *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*, jednakże jest to narzędzie przeznaczone do oceny wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych. Większość badań włączonych do niniejszego przeglądu to opisy serii przypadków, dla których skala NOS nie jest odpowiednia, dlatego zdecydowano się na wykorzystanie innej skali przeznaczonej do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE. [38] Skalę tę poddano modyfikacji, dodając pytanie o obecność grupy kontrolnej, w wyniku czego uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?
- Czy badanie miało grupę kontrolną?

Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych została przeprowadzona przy pomocy zmodyfikowanego formularza, który przedstawiono w Aneksie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, odsetek pacjentów po zabiegu splenektomii, liczba płytek krwi, wcześniejsze stosowanie terapii ITP),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, liczba cykli, stosowanie premedykacji, stosowanie dodatkowych terapii ITP),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania:
 - rodzaju badania (zaślepienie, ukrycie kodu alokacji, pierwotne/wtórne, prospektywne/retrospektywne, nierandomizowane/randomizowane),
 - analizy wyników (ITT, PP),
 - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

4.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (pierwotna wersja dokumentu: ██████████ aktualizacje: ██████████ według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą ██████████

4.6. Analiza statystyczna wyników

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z romiplostymem. Różnice metodyczne oraz wysoka niejednorodność populacji włączonych badań uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne, RB – korzyść względna) oraz wartości bezwzględnych: RD i NNT (NNH).

Wartość NNT oznacza liczbę osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich; obliczana jest jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR).

Wartość NNH oznacza liczbę pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jest jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (WMD) lub średniej różnicy (MD) (w przypadku, gdy wyniki dostępne były tylko w jednym badaniu).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników analitycy korzystali z następujących narzędzi:

- MS Excel 2007,
- Sophie ver. 1.5.0.

4.7. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przeprowadzono ocenę heterogeniczności w odniesieniu do statusu splenektomii, typu interwencji, dawki, okresu obserwacji, różnic w charakterystykach pacjentów itp. W razie stwierdzenia heterogeniczności starano się określić jej źródło, a następnie wykonać analizę z wykluczeniem badań będących źródłem niejednorodności (analiza wrażliwości). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem wiarygodności metodycznej.

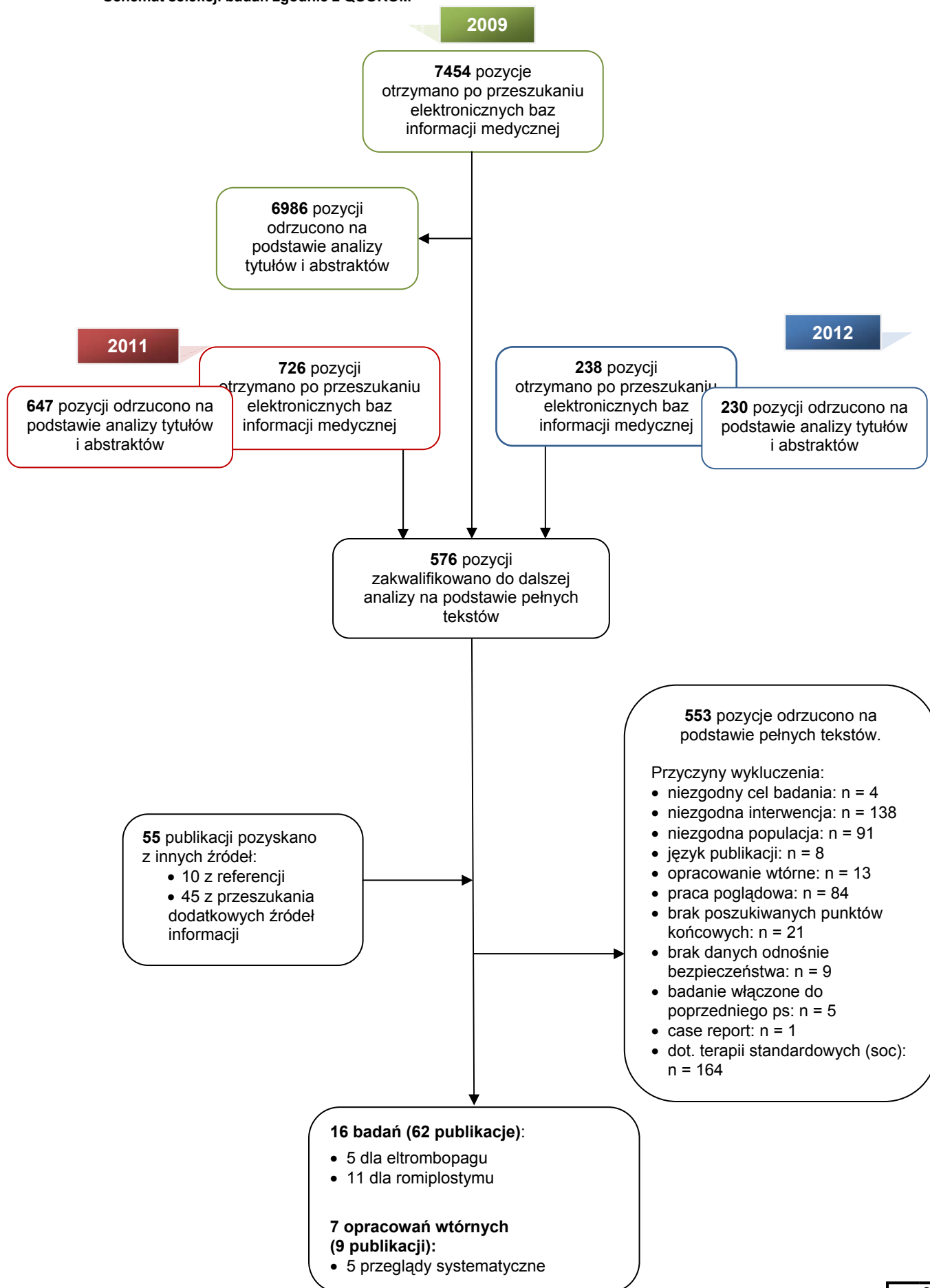
W dalszej kolejności przeprowadzono analizę homogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach ($p \geq 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *fixed effect model*.

5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej w 2009 roku zidentyfikowano łącznie 7454 publikacje (po usunięciu powtarzających się tytułów), natomiast w ramach aktualizacji odnaleziono dodatkowo 726 w ramach przeszukania w lipcu 2011 r. oraz kolejne 238 pozycji w marcu 2012 roku (Rysunek 1). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano łącznie 576 publikacji oraz 55 pozycji z referencji i dodatkowych źródeł informacji. Kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej spełniały 62 publikacje, odpowiadających 16 próbom klinicznym. Spośród 16 badań włączonych do analizy, 5 dotyczyło oceny efektywności klinicznej eltrombopagu, a 11 oceny romiplostymu. Odnaleziono również 7 opracowań wtórnych, których wyniki zamieszczono w Aneksie.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z QUOROM



5.2. Charakterystyka badań dla eltrombopagu

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w Rozdziale 4.4.1, odnaleziono 5 badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu u pacjentów dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wśród nich 3 badania przeprowadzono jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne (Tabela 3), natomiast pozostałe dwa to prospektywne badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej (Tabela 4). Łącznie w badaniach wzięło udział 870 pacjentów.

Do badania nierandomizowanego EXTEND (TRA105325) włączano pacjentów z badań RAISE (TRA102537), REPEAT (TRA108057), TRA100773A i TRA100773B, którzy zakończyli udział w poprzednich badaniach. W badaniu REPEAT eltrombopag podawano w trzech cyklach. Każdy z nich składał się 6-tygodniowego okresu stosowania interwencji (*on-therapy*), po którym następował 4-tygodniowy okres obserwacji, w trakcie którego nie podawano eltrombopagu (*off-therapy*). Łączny okres leczenia wynosił zatem 18 tygodni, a okres obserwacji 26 tygodni (Rysunek 2).

Wiarygodność badań randomizowanych została oceniona na 3 lub 4 punkty w skali Jadad (Tabela 3). W każdym z nich zastosowano metodę podwójnego zaślepienia i podano informacje na temat utraty z badania, natomiast jedynie w dwóch z nich opisano metodę randomizacji (Bussell 2007, Bussell 2009). Wiarygodność badań nRCT oceniono na 5–7 punktów na 9 możliwych (Tabela 4). Podstawowym ograniczeniem badań nRCT jest brak grupy kontrolnej oraz brak informacji na temat konsekwentności włączania pacjentów do badania. Zaletą jest natomiast dłuższy okres obserwacji oraz jej prospektywny charakter.

We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci w różnym wieku (od 20 do 80 lat), a średnia (lub mediana) w poszczególnych badaniach wahała się od 45 do 58 lat. Odsetek chorych po usunięciu śledziona wahał się natomiast od 30% do 48%. W żadnej pracy nie podano informacji, czy u chorych z zachowaną śledzioną przyczyną odstąpienia od tego zabiegu były przeciwwskazania do jego wykonania.

W badaniu Bussel 2007 oceniano 3 różne dawki eltrombopagu (30, 50, 75 mg/d) względem placebo. W analizie skuteczności uwzględniono tylko dane dotyczące pacjentów leczonych zarejestrowanymi dawkami eltrombopagu, czyli 50 mg/d i 75 mg/d, natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów. [31] W pozostałych badaniach rozpoczynano terapię od dawki 50 mg/d, dopuszczając możliwość modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej 75 mg/d. Okres interwencji w badaniach RCT wahał się od 6 tygodni (Bussel 2007, Bussel 2009) do 26 tygodni (RAISE). W badaniu REPEAT okres obserwacji wynosił 26 tygodni, natomiast w badaniu EXTEND wahał się od 0,3 do 123 tygodni (mediana 29 tygodni). We wszystkich badaniach pacjenci mogli, w razie potrzeby, stosować leczenie ratunkowe

zwiększając liczbę płytek krwi. Dopuszczono stosowanie następujących preparatów: GKS, IVIG, AZA, DAN, CsA, MFM (Tabela 4). W żadnej pracy nie podano jednak informacji o odsetku pacjentów stosujących poszczególne leki.

Wszystkie badania zaplanowane były do oceny odpowiedzi na leczenie. W badaniach Bussel 2007, Bussel 2009 i EXTEND odpowiedź zdefiniowano jako osiągnięcie liczby płytek co najmniej 50 tys./mm³, natomiast w badaniu RAISE jako uzyskanie liczby płytek w zakresie od 50 do 400 tys./mm³. Oznacza to, że w tym ostatnim badaniu zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria zakładające, że nadmierny wzrost liczby płytek, tj. powyżej górnej granicy normy, traktowany jest jako brak odpowiedzi. W badaniach Bussel 2007 i Bussel 2009 oceny dokonywano w 43. dniu leczenia, w badaniu RAISE po 6 miesiącach, natomiast w badaniu EXTEND po 204 dniach terapii (mediana). W badaniu REPEAT za odpowiedź uznawano osiągnięcie w 43. dniu (lub w momencie przerwania leczenia) liczby płytek nie niższej niż 50 tys./mm³ pod warunkiem, że był to poziom co najmniej dwukrotnie wyższy niż oznaczony u danego pacjenta na początku badania. Dodatkowo dla badania RAISE dostępne były (nieopublikowane) wyniki analizy *post-hoc*, zawierające informacje na temat odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź trwałą i całkowitą. [39] Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach randomizowanych i nRCT przedstawiono poniżej (Tabela 2)

Tabela 2.
Definicje odpowiedzi w badaniach dla eltrombopagu

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Badania RCT		
Bussel 2007	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ w 43. dniu leczenia
Bussel 2009	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ w 43. dniu leczenia
RAISE	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./mm ³ przynajmniej 1 raz w trakcie trwania badania
	Odpowiedź trwałą	[Redacted]
	Odpowiedź przejściową	[Redacted]
	Odpowiedź całkowitą	[Redacted]
Badania nRCT		
REPEAT	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowych

Tabela 3.
Charakterystyka badań RCT dla eltrombopagu

Badanie	Liczebność	Populacja [% po SPL]	Dawka	Czas trwania badania	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Jadad
Bussel 2007 [40]	ELT (30 mg/d): 30 ELT (50 mg/d): 30 ELT (75 mg/d): 28 PLC: 29	ELT (30 mg/d): 50 ELT (50 mg/d): 50 ELT (75 mg/d): 39 PLC: 48	ELT: 30 mg/d ELT: 50 mg/d ELT: 75 mg/d	6 tyg. leczenia 6 tyg. obserwacji	GKS, IVIG	IIA	4/5
Bussel 2009 [41]	ELT: 76 PLC: 38	ELT: 41 PLC: 37	ELT: 50 mg/d PLC: 50 mg/d	6 tyg. leczenia 6 tyg. obserwacji	GKS, AZA, DAN, CsA, MFM	IIA	3/5
RAISE [42]	ELT: 135 PLC: 62	ELT + PLC: 35	ELT: 50 mg/d PLC	26 tyg. leczenia 4 tyg. obserwacji	bd	IIA	4/5

Tabela 4.
Charakterystyka badań nRCT dla eltrombopagu

Badanie	Liczebność	Populacja [% po SPL]	Dawka	Okres obserwacji	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Ocena wg Sutcliffe
EXTEND [43, 44]	299	38	50 mg/d	29 tyg. (0,3–123) leczenia ^a	33% pacjentów	IVC	5/9
REPEAT [45, 46]	cykl ₁ = 66 cykl ₂ = 55 cykl ₃ = 51	30	50 mg/d w 3 cyklach	3 x 6 tyg. leczenia 3 x 4 tyg. obserwacji	33% pacjentów	IVC	7/9

a – mediana (zakres)

5.3. Charakterystyka badań klinicznych dla romiplostymu

Odnaleziono 9 publikacji prezentujących wyniki 11 prób klinicznych, na podstawie których można wnioskować o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania romiplostymu. Łącznie w omawianych badaniach wzięło udział 1037 pacjentów, z czego 146 w 3 badaniach RCT (Bussel 2006a, Kuter 2008a, Kuter 2008b), natomiast 891 w 8 badaniach nRCT (Bussel 2006b, Bussel 2009, Janssens 2011, Khellaf 2009, Kuter 2006, Mathias 2011, Newland 2006, Valcarcel 2010). Spośród

badania nierandomizowanych dwa miały charakter retrospektywny (Khellaf 2009, Valcarcel 2010), pozostałe natomiast były zaprojektowane prospektywnie (Tabela 6, Tabela 7).

Wśród odnalezionych badań 10 obserwacji prowadzono w sposób prospektywny, a tylko jedno (Khellaf 2009) zaprojektowano jako badanie retrospektywne z konsekwentnym doborem próby. Wszystkie randomizowane próby kliniczne oraz 5 nierandomizowanych to badania wieloośrodkowe, w trzech przypadkach (Kuter 2006, Janssens 2011, Valcarcel 2010) nie podano tego typu informacji.

Wiarygodność badań randomizowanych w dwóch badaniach (Kuter 2008a, Kuter 2008b) została oceniona wysoko (5/5 pkt. w skali Jadad), natomiast w badaniu Bussel 2006a umiarkowanie (3 pkt. w skali Jadad) (Tabela 6). Większość z badań nRCT została zaprojektowana jako kontynuacja badań randomizowanych. W przeprowadzonej ocenie wiarygodności oceniono je na 4–7 punktów na 9 możliwych (Tabela 7). Podstawowym ograniczeniem badań nierandomizowanych jest brak grupy kontrolnej, brak informacji na temat konsekwentności włączania pacjentów do badania oraz mała liczebność grup. Zaletą jest natomiast dłuższy okres obserwacji oraz jej prospektywny charakter.

W publikacji Bussel 2006 zamieszczono wyniki 2 badań jednego randomizowanego (Bussel 2006a) oraz jednego prospektywnego nierandomizowanego bez grupy kontrolnej (Bussel 2006b). Badania te przeprowadzone zostały na populacjach rozłącznych. W pracy Kuter 2008 opisano wyniki 2 badań RCT, w których romiplostym porównywano z placebo, przy czym w jednym z nich uczestniczyli wyłącznie pacjenci po zabiegu splenektomii (Kuter 2008a), natomiast w drugim chorzy, u których zabieg ten nie był przeprowadzony (Kuter 2008b). Odsetek pacjentów po splenektomii w pozostałych pracach był zróżnicowany i mieścił się w zakresie od 33% (Bussel 2009b) do 83% (Kuter 2006). W żadnym badaniu nie podano informacji, czy pacjenci, u których nie wykonano splenektomii, mieli przeciwwskazania do tego zabiegu. We wszystkich pracach uczestniczyli dorośli w różnym wieku (od 16 do 91 lat).

Badanie opisane w publikacji Bussel 2009 jest badaniem długookresowym, którego ostateczne wyniki zostały zaprezentowane w formie abstraktu konferencyjnego. W pracy tej zamieszczono opis i wyniki badania 142 pacjentów uzyskane w lipcu 2007 roku i dostępne w formie pełnego tekstu. Do badania został dołączony abstrakt konferencyjny, w którym podano wyniki dla 291 pacjentów, uzyskane w 2011 roku. W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w 2011 roku.

Zakres dawek podawanych pacjentom zamykał się w przedziale 0,2 µg/kg w badaniu Bussel 2006b do 10 µg/kg w badaniu Bussel 2006b. W badaniu Newland 2006 podano dawki całkowite, w pozostałych natomiast w przeliczeniu na jednostkę masy ciała. We wszystkich badaniach dopuszczano modyfikację dawki romiplostymu w zależności od liczby płytek krwi. Tylko w badaniach Kuter 2008a, Kuter 2008b oraz Khellaf 2009 określono górną granicę dawki romiplostymu (odpowiednio 15 µg/kg oraz 10 µg/kg), w pozostałych przedstawiono jedynie schemat zwiększania/zmniejszania dawki. W trzech badaniach (Kuter 2006, Janssens 2011, oraz Valcarcel 2010) nie podano informacji na temat ewentualnego stosowania w ramach leczenia ratunkowego dodatkowych terapii zwiększających

poziom płytek (leczenie ratunkowe), natomiast we wszystkich pozostałych dopuszczano możliwość stosowania takiej terapii (GKS, AZA, DAN, IVIG, splenektomia, transfuzja płytek krwi, Anty-D, ISS).

Badania włączone do analizy różniły się pod względem długości okresu leczenia i *follow-up*. W badaniach randomizowanych okres leczenia wynosił od 6 tygodni (Busse 2006a) do 24 tygodni (Kuter 2008a i Kuter 2008b). W badaniach nRCT czas stosowania interwencji oscylował w przedziale od 3 do 104 tygodni, natomiast okres obserwacji od 8 do 104 tygodni.

W badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako osiągnięcie odpowiedzi trwałej lub przejściowej (Tabela 5). Pod pojęciem odpowiedzi trwałej należy rozumieć uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 , utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, natomiast odpowiedź przejściowa to uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia. W badaniu Busse 2006a odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie liczby płytek w zakresie 50–450 tys./ mm^3 po 6 tyg. leczenia, przy czym poziom ten powinien być co najmniej dwukrotnie większy od wyjściowego. Definicje odpowiedzi na leczenie przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Definicje odpowiedzi w badaniach dla romiplostymu

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Badania RCT		
Kuter 2008	Odpowiedź trwała	Wzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia
	Odpowiedź przejściowa	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia
	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej
Busse 2006a	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–450 tys./ mm^3 i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej
Badania nRCT		
Busse 2009	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek > 50 tys./ mm^3
Busse 2006b	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek > 50 tys./ mm^3
Janssens 2011	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej
Khellaf 2009	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek > 50 tys./ mm^3 lub podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej i zaprzestanie innych terapii ITP przez min. 8 tyg.
Kuter 2006	Odpowiedź na leczenie	Brak definicji
Newland 2006	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–450 tys./ mm^3
Valcarcel 2010	Odpowiedź na leczenie	Brak definicji

Wyniki dotyczące krwawień stwierdzonych w badaniach randomizowanych (Kuter 2008a, Kuter 2008b) podano w postaci skumulowanej (łącznie dla obu badań). Raportowano zarówno dane o odsetku pacjentów, u których wystąpiły krwawienia ciężkie (stopień ≥ 3 wg WHO), jak również krwawienia o stopniu ≥ 2 wg WHO.

W ramach analizy bezpieczeństwa dokonywano oceny nasilenia krwawień (z zastosowaniem pięciostopniowej skali WHO) oraz nasilenia działań niepożądanych (6-stopniowa skala NCI-CTC). [36] Według skali WHO badacz przyznaje: 0 wówczas, gdy nie obserwuje krwawień, 1 – oznacza wybroczyny, 2 – krwawienia umiarkowane, 3 – krwawienia znaczne, 4 – krwawienia zagrażające życiu pacjenta. W przypadku skali NCI-CTC: 0 oznacza brak działań niepożądanych, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu, 5 – zgon na skutek zastosowanej terapii.

Ze względu na różnice w definicjach punktu końcowego, czasie trwania oraz metodyce badań, analiza skuteczności (odpowiedź na leczenie, krwawienia) została przeprowadzona przede wszystkim w oparciu o wyniki poszczególnych badań w formie niezagregowanej. Dokonano również kumulacji ilościowej, której wyniki należy traktować jako uzupełnienie danych pochodzących z oceny przeprowadzonej na podstawie danych niezagregowanych. Szczegółowy opis badań zamieszczono poniżej (Tabela 6, Tabela 7).

Tabela 6.
Charakterystyka badań RCT dla porównania romiplostymu z placebo

Badanie	Liczebność	Populacja [% po SPL]	Dawka	Czas trwania badania	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Jadad
Bussel 2006a [47]	ROM (1 µg/kg): 8 ROM (3 µg/kg): 8 ROM (6 µg/kg): 1 PLC: 4	ROM (1 µg/kg): 62 ROM (3 µg/kg): 88 ROM (6 µg/kg): 100 PLC: 25	1, 3, 6 µg/kg	12 tyg. (6 tyg. leczenia)	GKS	IIA	3/5
Kuter 2008a [48]	ROM:42 PLC:21	100	1 µg/kg	36 tyg. (24 tyg. leczenia)	GKS, AZA, DAN	IIA	5/5
Kuter 2008b [48]	ROM:41 PLC:21	0	1 µg/kg	36 tyg. (24 tyg. leczenia)	GKS, AZA, DAN	IIA	5/5

Tabela 7.
Charakterystyka badań nRCT dla romiplostymu

Badanie	Liczebność	Populacja [% po SPL]	Dawka	Czas trwania badania	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Ocena wg Sutcliffe
Bussel 2006b [47]	ROM: (0,2–1 µg/kg):12 ROM: (3-10 µg/kg):12	ROM: (0,2– 1 µg/kg):11 ROM: (3-10 µg/kg):8	0,2–10 µg/kg	3 tyg. leczenia 8 tyg. obserwacji	GKS	IVA	7/9
Bussel 2009 [49–53]	291	33	4 µg/kg	bd	GKS, DAN, AZA, IVIG, transfuzja płytek krwi, Anty-D, GKS, antyfibrynolityki	IVA	7/9
Janssens 2011 [54]	235	60	1 µg/kg	bd	bd	IVA	7/9
Khellaf 2009 [55, 56]	72	54	2 µg/kg	min. 104 tyg.	GKS, ISS	IVA	7/9
Kuter 2006 [57]	36	83	1 µg/kg	bd	bd	IVB	4/9
Mathias 2011 [58]	209	34	bd	48 tyg.	bd	IVA	4/9
Newland 2006 [26]	12	81	30, 100, 300, 500 µg	3 tyg. leczenia 8 tyg. obserwacji	PRED	IVA	7/9
Valcarcel 2010 [59]	12	bd	1 µg/kg	bd	bd	IVA	4/9

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA STOSOWANIA PREPARATU ELTROMBOPAG (REVOLADE) U CHORYCH Z ITP

6.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem zostały przedstawione w 3 badaniach RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz w 2 badaniach nierandomizowanych (EXTEND, REPEAT). Ocenę przeprowadzono na populacji obejmującej łącznie 751 pacjentów (RCT: 387 osób, nRCT: 364 osób). Okres interwencji wahał się od 6 do 26 tyg. w badaniach randomizowanych. W badaniu REPEAT wynosił 18 tyg., natomiast w badaniu EXTEND czas trwania terapii był różny dla różnych pacjentów (od 0,3 do 123 tygodni).

Wyniki badań randomizowanych

W badaniach Bussel 2007 i Bussel 2009 oceniano odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie liczby płytek powyżej 50 tys./mm³ w krótkim horyzoncie czasowym, wynoszącym 6 tygodni (Tabela 9). W pracy Bussel 2007 wykazano, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymującej eltrombopag w dawce 50 mg/d niż w grupie placebo (RB = 6,33 CI_{95%} [2,12; 18,92]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 3]). Znamienne statystycznie różnicę uzyskano w tym badaniu również dla porównania eltrombopagu w wyższej dawce (75 mg/d) względem placebo (RB = 7,27 CI_{95%} [2,46; 21,47]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 2]).

W badaniu Bussel 2009 po 6 tygodniach leczenia odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie był wyższy w grupie leczonej eltrombopagiem w dawce 50 mg/d niż wśród osób otrzymujących placebo (Tabela 9). Różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie (RB = 3,63 CI_{95%} [1,70; 7,74]; NNT = 3 CI_{95%} [2; 4]). Analiza w podgrupach wykazała przewagę eltrombopagu w stosunku do placebo zarówno w podgrupie pacjentów po przebytej splenektomii, jak również w podgrupie chorych z zachowaną śledzioną. Nie stwierdzono również wpływu innych czynników (wcześniejsza terapia ITP, wyjściowa liczba płytek krwi) na odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie eltrombopagiem (Tabela 8).

Tabela 8.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, dla porównania eltrombopagu z placebo, w zależności od wpływu innych czynników

Kategoria	Status	Eltrombopag [%]	Placebo [%]	wartość p
wcześniejsza terapia ITP	TAK	54,8	12,5	0,77
	NIE	61,9	19,1	

Kategoria	Status	Eltrombopag [%]	Placebo [%]	wartość p
splenektomia	TAK	62,1	15,4	0,75
	NIE	56,8	16,7	
wyjściowa liczba płytek krwi	≤15 tys./mm ³	43,2	12,5	0,45
	>15 tys./mm ³	75,0	19,1	

Badanie RAISE, obejmujące 197 pacjentów z przewlekłą ITP, ukierunkowane było na ocenę odpowiedzi na leczenie (liczba płytek od 50 do 400 tys./mm³, uzyskana co najmniej raz w trakcie badania) w dłuższym okresie czasu. Wykazano w nim, że stosowanie eltrombopagu przez okres 6 miesięcy w porównaniu z placebo prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie u większego odsetka pacjentów (Tabela 9). Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie (RB = 2,86 CI_{95%} [1,89; 4,33]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 3]).

W badaniu RAISE przedstawiono również wyniki analizy *post-hoc*, dotyczące odsetka odpowiedzi trwałej oraz odpowiedzi ogółem. [Redacted]

Ze względu jednak na retrospektywny charakter oceny tych punktów końcowych oraz sposób monitorowania terapii w badaniu RAISE (poziom płytek oznaczany co 4 tygodnie), uzyskane wyniki dotyczące odpowiedzi trwałej oraz odpowiedzi ogółem obarczone są niepewnością.

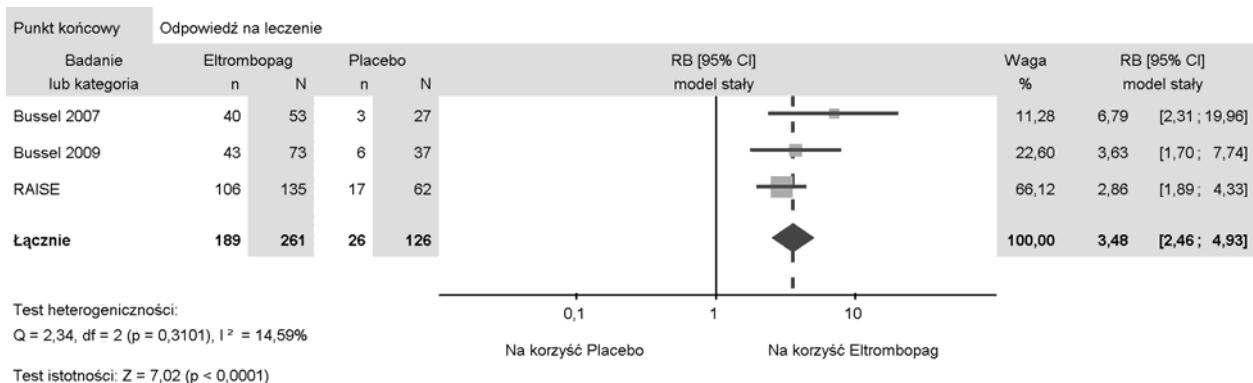
Tabela 9.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo

Badanie	Definicja odpowiedzi	Grupa badana			Grupa kontrolna			wartość p
		N	n	%	N	n	%	
Bussel 2007 50 mg	PLT >50 tys./mm ³	27	19	70,37	27	3	11,11	<0,001
Bussel 2007 75 mg	PLT >50 tys./mm ³	26	21	80,77				<0,001
Bussel 2009	PLT >50 tys./mm ³	73	43	58,90	37	6	16,22	<0,001
RAISE	PLT 50–400 tys./mm ³	135	106	79	62	17	27	bd
RAISE ^a	odpowiedź ogółem	■	■	■	■	■	■	■
RAISE ^a	odpowiedź trwała	■	■	■	■	■	■	■

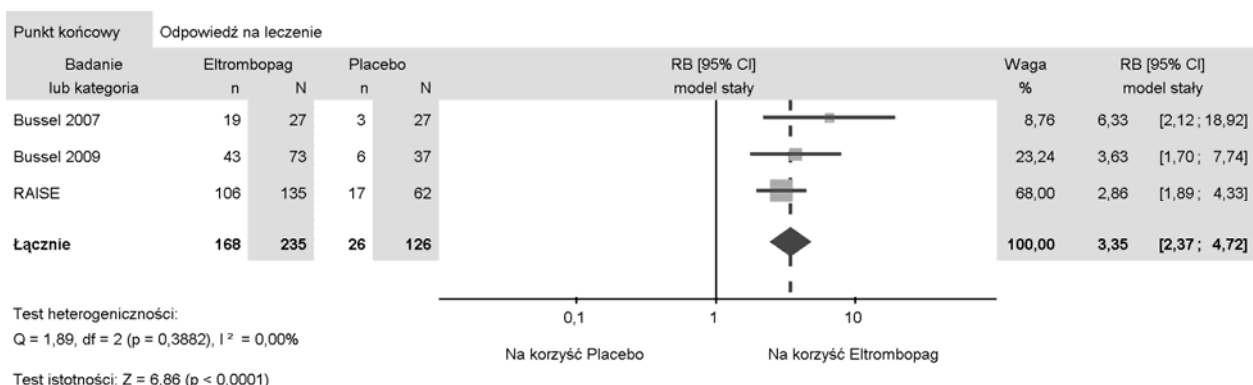
a – wyniki analizy *post-hoc*

Metaanaliza wyników wszystkich randomizowanych badań klinicznych włączonych dla tego porównania wykazała, że pacjenci leczeni eltrombopagiem w dawce 50–75 mg/d przez 6–26 tyg. istotnie statystycznie częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż chorzy, którym podawano placebo (RB = 3,48 CI_{95%} [2,46; 4,93]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 3]). Nie stwierdzono wprawdzie heterogeniczności statystycznej (Wykres 1), jednakże z uwagi na różnice pomiędzy badaniami przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od czasu leczenia oraz dawki eltrombopagu (Wykres 2, Wykres 3).

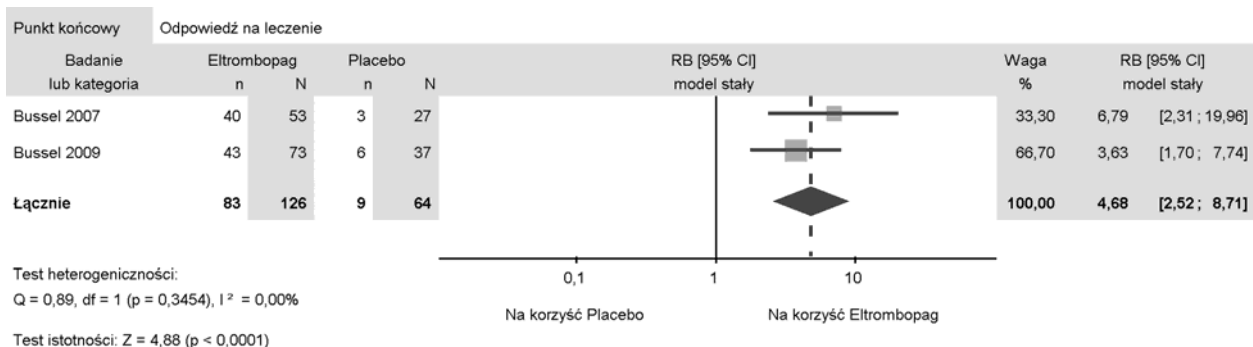
Wykres 1.
Korzyść względną uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo



Wykres 2.
Korzyść względną uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo – badania, w których stosowano eltrombopag w dawce 50 mg/d



Wykres 3.
Korzyść względną uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo – badania o krótszym okresie leczenia



Wyniki badań nierandomizowanych

Celem badania EXTEND była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem w dłuższym horyzoncie czasowym. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono u 299 pacjentów, którzy otrzymywali eltrombopag przez okres od 0,3 do 123 tygodni. Odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie liczby płytek powyżej 50 tys./mm³, stwierdzono u 85,95%.

Badanie REPEAT zaprojektowane zostało w celu określenia skuteczności oraz bezpieczeństwa podawania eltrombopagu stosowanego w trzech 6-tygodniowych cyklach, pomiędzy którymi następowała 4-tygodniowa przerwa (nie stosowano eltrombopagu). W badaniu tym w kolejnych cyklach odpowiedź na leczenie osiągnęło 76–80% pacjentów. Zaobserwowano ponadto, że 87% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w pierwszym cyklu, odpowiadało również na leczenie w 2. i 3. cyklu (Tabela 10).

Tabela 10.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie eltrombopagu – badania nierandomizowane

Badanie	Definicja odpowiedzi	N	n	%
REPEAT po 1 cyklu	PLT > 50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej	65	52	80
REPEAT po 2 cyklu	PLT > 50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej	54	43	79,63
REPEAT po 3 cyklu	PLT > 50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej	51	39	76,47
EXTEND	PLT > 50 tys./mm ³	299	257	85,95

6.2. Krwawienia

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów z krwawieniami zostały przedstawione w 3 badaniach RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz w 2 badaniach bez randomizacji (EXTEND, REPEAT). Ocenę częstości krwawień przeprowadzono na łącznej populacji liczącej 749 pacjentów (RCT: 398 osób; nRCT: 351 osób). Okres interwencji wahał się od 6 do 26 tyg. w badaniach randomizowanych. W badaniu REPEAT wynosił 18 tyg., natomiast w badaniu EXTEND czas trwania terapii był różny dla różnych pacjentów (od 0,3 do 123 tygodni).

Wyniki badań randomizowanych

W badaniach Bussel 2007 i Bussel 2009 raportowano krwawienia ogółem (stopień od 1 do 4 wg WHO) w krótkim horyzoncie czasowym, wynoszącym 6 tygodni (Tabela 11). W pracy Bussel 2007 wykazano, że odsetek pacjentów z krwawieniami był istotnie statystycznie niższy w grupie

otrzymującej eltrombopag w dawce 50 mg/d niż w grupie placebo (RR = 0,45 CI_{95%} [0,22; 0,94]; NNT = 4 CI_{95%} [2; 22]). Znamiennej statystycznie różnicę w tym badaniu uzyskano również na korzyść eltrombopagu w wyższej dawce (75 mg/d) w porównaniu z placebo (RR = 0,48 CI_{95%} [0,23; 1,00]; NNT = 4 CI_{95%} [2; 41]).

W badaniu Bussel 2009 po 6 tygodniach leczenia odsetek pacjentów z krwawieniami ogółem był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej eltrombopagiem w dawce 50 mg/d niż wśród osób otrzymujących placebo (Tabela 11). Różnica pomiędzy grupami była znamiennej statystycznie (RR = 0,77 CI_{95%} [0,60; 0,98]; NNT = 6 CI_{95%} [3; 71]).

W badaniu RAISE, obejmującym 197 pacjentów z przewlekłym ITP wykazano, że stosowanie eltrombopagu przez okres 6 miesięcy w porównaniu z placebo prowadzi do redukcji ryzyka krwawień ogółem (RR = 0,87 CI_{95%} [0,77; 0,98]; NNT = 9 CI_{95%} [5; 59]), jak również krwawień istotnych klinicznie tj. w stopniu od 2 do 4 wg WHO (RR = 0,63 CI_{95%} [0,45; 0,89]; NNT = 6 [3; 24]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do krwawień ciężkich (RR = 0,34 [0,08; 1,47]; RD = -0,04 [-0,11; 0,02]).

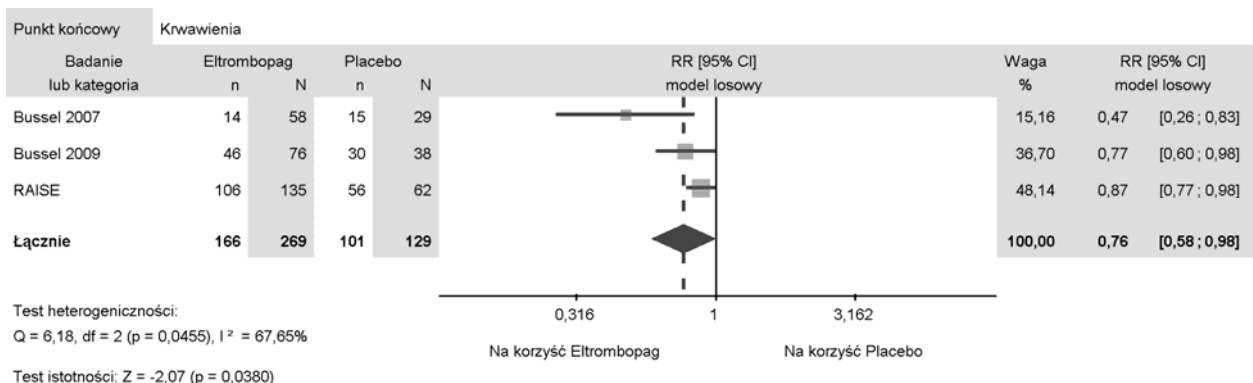
Tabela 11.
Odsetek pacjentów , u których wystąpiły krwawienia ogółem (stopień 1–4 wg WHO), dla porównania eltrombopagu z placebo

Badanie	Grupa badana			Grupa kontrolna			wartość p
	N	n	%	N	n	%	
Bussel 2007 50 mg	30	7	24,50	29	15	51,72	bd
Bussel 2007 75 mg	28	7	25,50				
Bussel 2009	76	46	60,53	38	30	78,95	0,021
RAISE	135	106	79	62	56	93	bd
RAISE (stopień 2–4 wg WHO)	135	44	33	62	32	52	bd
RAISE (ciężkie)	135	3	2,22	61	4	6,56	bd

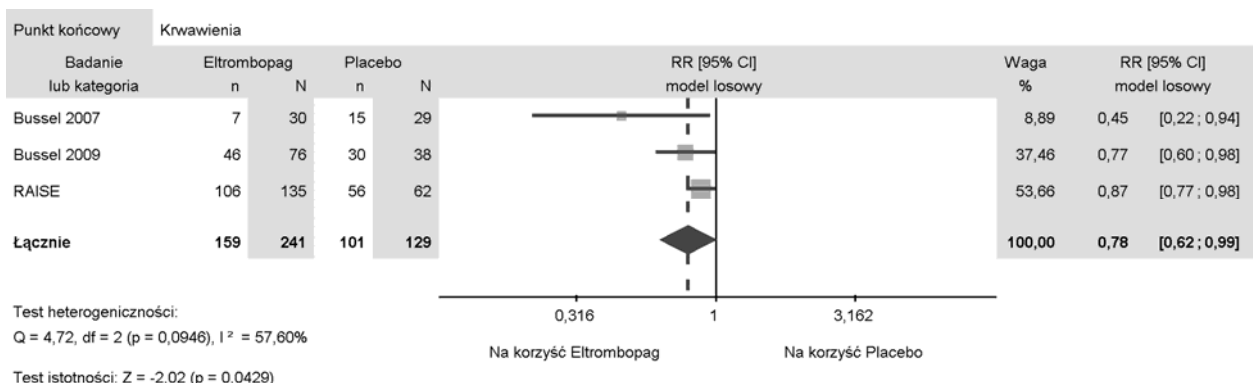
Łącznie w 3 badaniach RCT brało udział 398 pacjentów. W grupie eltrombopagu krwawienia ogółem wystąpiły u 61,71% (166/269) leczonych, natomiast w grupie otrzymującej placebo odsetek ten był wyższy i wynosił 78,29% (101/129; Tabela 11). Metaanaliza tych badań wykazała, że pacjenci leczeni eltrombopagiem w dawce 50–75 mg/d przez 6–26 tyg. mają istotnie statystycznie mniejsze ryzyko krwawień ogółem niż chorzy otrzymujący placebo (RR = 0,76 CI_{95%} [0,58; 0,98]; NNT = 7 CI_{95%} [5; 14]). Zaobserwowano jednak istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań (Wykres 4). Z uwagi na różnice pomiędzy badaniami przeprowadzono metaanalizy w podgrupach w zależności od czasu leczenia oraz dawki eltrombopagu, pomimo tego nie udało się jednak ustalić źródła heterogeniczności.

Różnice znamienne statystycznie na korzyść eltrombopagu uzyskano zarówno w metaanalizie uwzględniającej wyłącznie dawkę 50 mg/d (Wykres 5), jak również w metaanalizie dwóch badań (Bussel 2007 i Bussel 2009), w których okres leczenia wynosił 6 tygodni (Wykres 6).

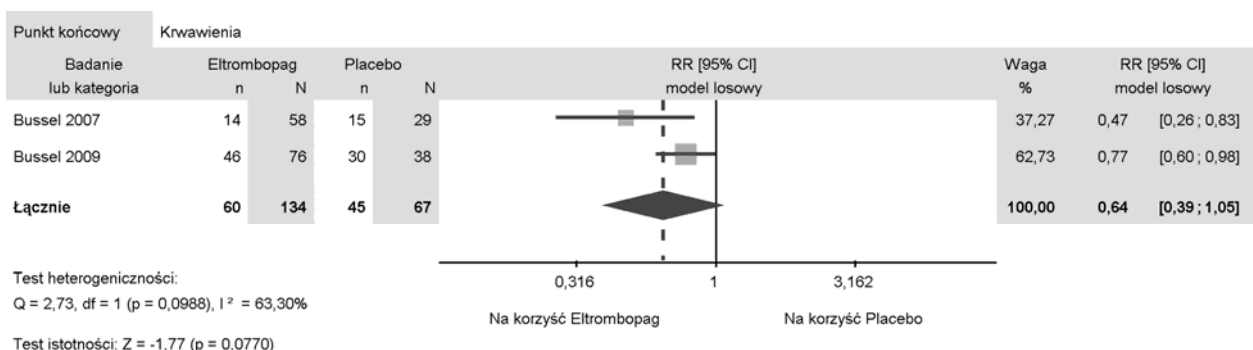
Wykres 4.
Ryzyko względne wystąpienia krwawień ogółem (stopień 1–4 wg WHO), dla porównania eltrombopagu z placebo



Wykres 5.
Ryzyko względne wystąpienia krwawień ogółem (stopień 1–4 wg WHO), dla porównania eltrombopagu z placebo – badania, w których stosowano eltrombopag w dawce 50 mg/d



Wykres 6.
Ryzyko względne wystąpienia krwawień ogółem (stopień 1–4 wg WHO), dla porównania eltrombopagu z placebo – badania o krótszym okresie leczenia



Wyniki badań nierandomizowanych

Celem badania EXTEND była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem w dłuższym horyzoncie czasowym. Ocenę przeprowadzono w populacji liczącej 299 pacjentów, którzy otrzymywali eltrombopag przez okres od 0,3 do 123 tygodni. W trakcie terapii eltrombopagiem krwawienia ogółem (stopień 1–4 wg WHO) zaobserwowano u 25% pacjentów (Tabela 12).

Badanie REPEAT zaprojektowane zostało w celu określenia skuteczności oraz bezpieczeństwa podawania eltrombopagu stosowanego w trzech 6-tygodniowych cyklach, pomiędzy którymi następowała 4-tygodniowa przerwa (nie stosowano eltrombopagu). Po pierwszym cyklu odsetek chorych, u których wystąpiły krwawienia ogółem, wynosił 50%, natomiast po 3. cyklu zmniejszył się do 35% (Tabela 12).

Tabela 12.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia ogółem (stopień 1-4 wg WHO) w grupie eltrombopagu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
EXTEND	299	75	25
REPEAT po 1 cyklu	52	26	50
REPEAT po 2 cyklu	52	31	59,62
REPEAT po 3 cyklu	49	17	34,69

6.3. Działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące działań niepożądanych raportowano w 3 badaniach randomizowanych (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz w 2 badaniach bez randomizacji (EXTEND, REPEAT). Analiza dotycząca wystąpienia działań niepożądanych ogółem obejmowała 792 pacjentów (RCT: 427 osób, badania nRCT: 365 osób). Okres interwencji wahał się od 12 do 26 tyg. w badaniach randomizowanych, w badaniu EXTEND wynosił 16 tyg., natomiast w badaniu REPEAT czas trwania terapii był różny dla różnych pacjentów (od 0,3 do 123 tygodni).

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa, obejmująca wszystkie działania niepożądane raportowane w badaniach randomizowanych i nRCT, znajduje się w Aneksie.

Wyniki badań randomizowanych

W jednym badaniu ryzyko działań niepożądanych ogółem było znamienne statystycznie wyższe w grupie leczonej eltrombopagiem niż w grupie placebo, natomiast w pozostałych 2 pracach różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej (Tabela 13). Skumulowane wyniki 3 badań

randomizowanych wskazują, że działania niepożądane wystąpiły u 69,57% (208/299) pacjentów otrzymujących eltrombopag oraz u 67,97% (87/128) osób otrzymujących placebo. Najwyższy odsetek działań niepożądanych odnotowano w badaniu RAISE, w którym okres leczenia był dłuższy niż w pozostałych pracach (Tabela 13).

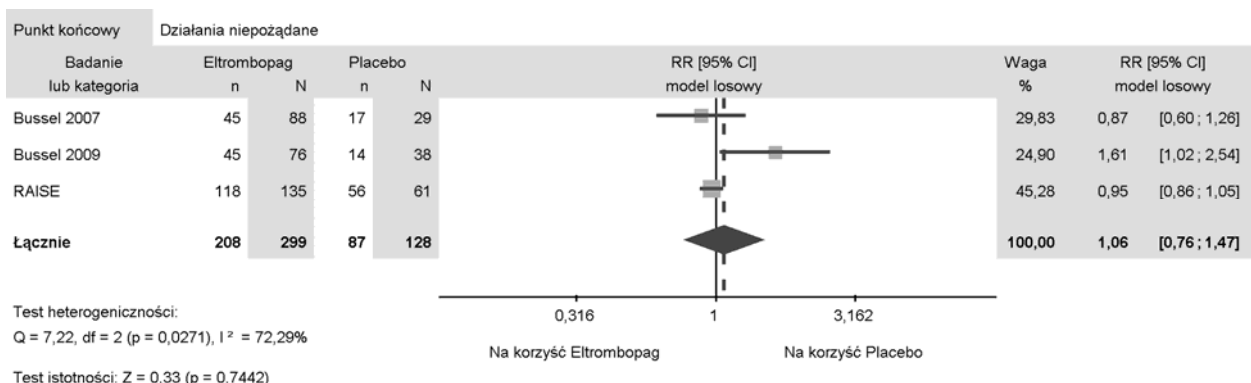
Tabela 13.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, dla porównania eltrombopagu z placebo

Badanie	Grupa badana			Grupa kontrolna			wartość p
	N	n	%	N	n	%	
Bussel 2007 30 mg	30	14	46,67	29	17	58,62	bd
Bussel 2007 50 mg	30	14	46,67				
Bussel 2007 75 mg	28	17	60,71				
Bussel 2009	76	45	59,21	38	14	36,84	bd
RAISE	135	118	87,41	61	56	91,80	bd

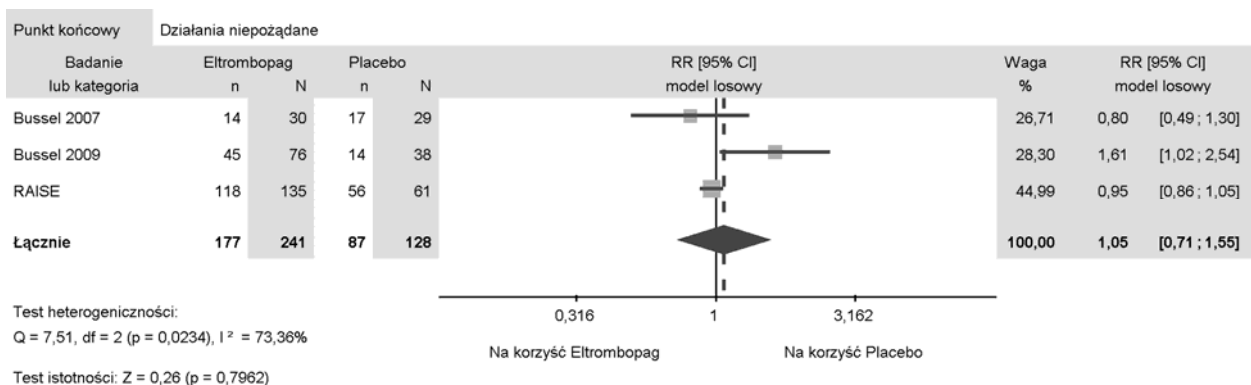
Metaanaliza wyników wszystkich badań randomizowanych włączonych do tego porównania nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy eltrombopagiem (w dawce 30–75 mg/d przez 6–26 tyg.) a placebo (RR = 1,06; CI_{95%} [0,76; 1,47]; RD = 0,03 CI_{95%} [-0,15; 0,21]). Zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań, której źródeł nie udało się ustalić (Wykres 7).

Skumulowane wyniki badań o krótszym okresie interwencji (Bussel 2007, Bussel 2009) również wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy eltrombopagiem a placebo (RR = 1,17; CI_{95%} [0,63; 2,15]; RD = 0,08 [-0,21; 0,37]), jednakże heterogeniczność pomiędzy pracami pozostała znamienna statystycznie (Wykres 9). W jedynym badaniu o dłuższym okresie obserwacji (RAISE) odsetek działań niepożądanych łagodnych lub umiarkowanych był zbliżony w obu grupach (Tabela 12). W metaanalizie dotyczącej porównania eltrombopagu w dawce 50 mg/d względem placebo również nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między grupami (Wykres 8).

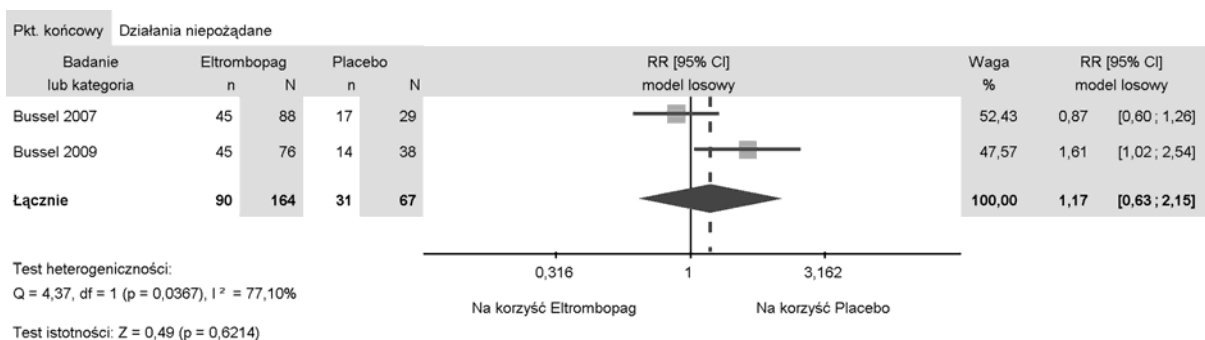
Wykres 7.
Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem, dla porównania eltrombopagu z placebo



Wykres 8.
Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem, dla porównania eltrombopagu z placebo – badania, w których pacjenci otrzymywali eltrombopag w dawce 50 mg/d



Wykres 9.
Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem, dla porównania eltrombopagu z placebo – badania o krótszym okresie obserwacji



Wyniki badań nierandomizowanych

W populacji badania EXTEND (n = 299) po okresie leczenia wynoszącym od 0,3 do 123 tygodni co najmniej jedno działanie niepożądane raportowano u 83% pacjentów.

W badaniu REPEAT wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zostały przedstawione oddzielnie dla okresu podawania leku (3 cykle po 6 tygodni) i oddzielnie dla okresu, w którym lek nie był podawany, tj. pomiędzy cyklami (Rysunek 2). Liczba pacjentów, u których

wystąpiły działania niepożądane w okresie *on-therapy*, została zsumowana dla wszystkich 3 cykli. Liczbę pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w okresie *off-therapy*, również podano łącznie dla wszystkich 3 cykli. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, był zbliżony w okresie *on-therapy* i *off-therapy* i wynosił odpowiednio 68,18% i 63,08% (Tabela 14).

Ogółem spośród 365 pacjentów, którzy brali udział w badaniach nierandomizowanych działania niepożądane wystąpiły u 293 osób, co stanowi 80,27% (Tabela 14).

Tabela 14.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie eltrombopagu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
EXTEND	299	248	82,94
REPEAT on-therapy	66	45	68,18
REPEAT off-therapy	65	41	63,08

6.4. Ciężkie działania niepożądane

Dane dotyczące ciężkich działań niepożądanych raportowano w 3 badaniach randomizowanych (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz w 1 badaniu nierandomizowanym (REPEAT). Łącznie we wszystkich 4 pracach brało udział 493 pacjentów (RCT: 427 chorych, nRCT: 66 osób). Okres interwencji wahał się od 6 do 26 tyg. w badaniach randomizowanych, a w badaniu REPEAT czas trwania terapii wynosił 16 tygodni.

W 2 badaniach (Bussel 2007 i Bussel 2009) działania niepożądane klasyfikowano za pomocą 5-stopniowej skali National Cancer Institute (USA), według której stopień 0 (grade 0) oznacza brak dolegliwości, a stopień 5 (grade 5) – zgon. [80] W pozostałych badaniach stosowano rozróżnienie na działania niepożądane ogółem oraz ciężkie działania niepożądane.

Wyniki badań randomizowanych

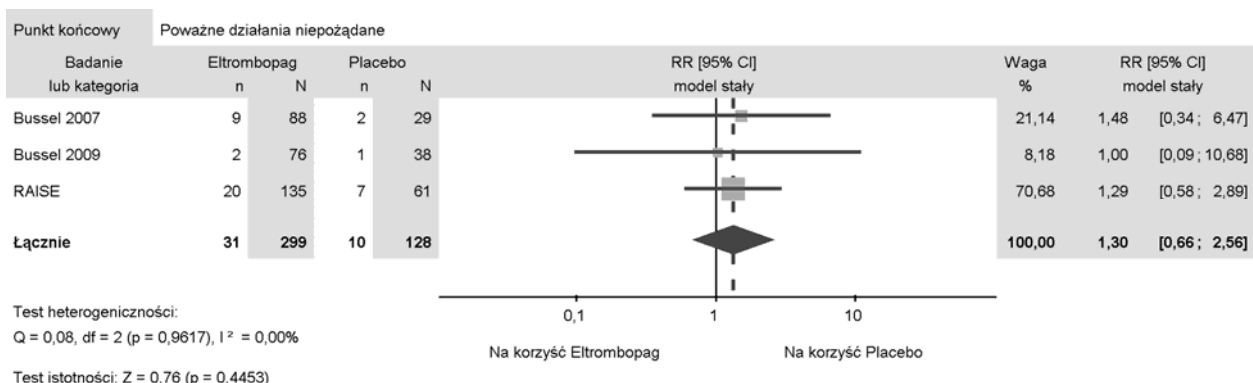
W żadnym z 3 badań randomizowanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a placebo odnośnie ryzyka ciężkich działań niepożądanych. Skumulowane wyniki tych prac wskazują, że w grupie leczonej eltrombopagiem ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 10,37% (31/299) pacjentów, podczas gdy wśród pacjentów, którym podawano placebo odsetek ten wynosił 7,81% (10/128). W większości badań ciężkie działania niepożądane po zastosowaniu eltrombopagu obserwowano u mniej niż 10% chorych, jedynie w badaniu RAISE, odsetek ten był nieco wyższy i wynosił 15%, co prawdopodobnie związane jest z dłuższym okresem trwania leczenia niż w innych pracach.

Tabela 15.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, dla porównania eltrombopagu z placebo

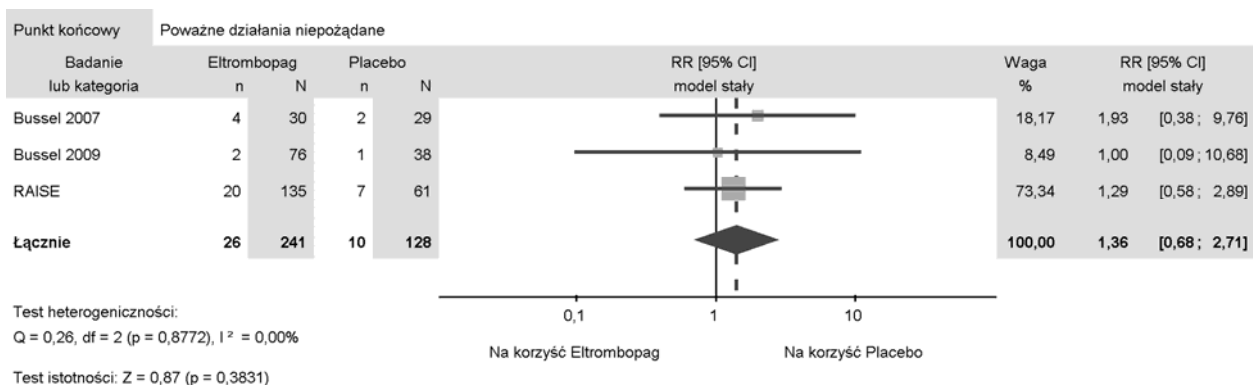
Badanie	Grupa badana			Grupa kontrolna			p-value
	N	n	%	N	n	%	
Bussel 2007 30 mg	30	2	6,67	29	2	6,90	bd
Bussel 2007 50 mg	30	4	13,33				
Bussel 2007 75 mg	28	3	10,71				
Bussel 2009	76	2	2,63	38	1	2,63	bd
RAISE	135	20	15	61	7	11	bd

Metaanaliza wyników badań randomizowanych wykazała, że w grupie leczonej eltrombopagiem w dawce 30–75 mg/d przez 6–26 tyg. odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, nie różnił się istotnie statystycznie od placebo (RR = 1,30; CI_{95%} [0,66; 2,56]; RD = 0,01 CI_{95%} [-0,03; 0,06]; Wykres 10). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności, niemniej jednak, z uwagi na różnorodność pomiędzy badaniami, przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od czasu leczenia oraz dawki eltrombopagu (Wykres 11, Wykres 12).

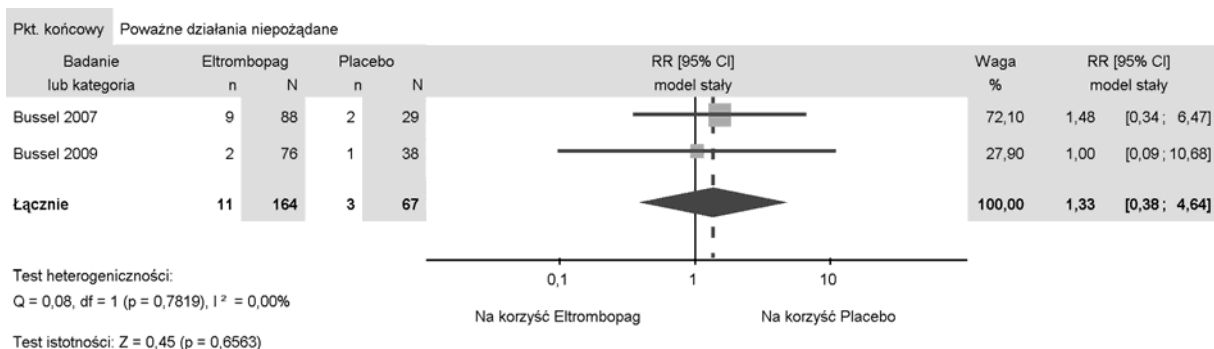
Wykres 10.
Ryzyko względne wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania eltrombopagu z placebo



Wykres 11.
Ryzyko względne wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania eltrombopagu z placebo – badania, w których pacjenci przyjmowali eltrombopag w dawce 50 mg/d



Wykres 12.
Ryzyko względne wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania eltrombopagu z placebo – badania o krótszym okresie obserwacji



Wyniki badań nierandomizowanych

W badaniu REPEAT odnotowano jeden przypadek ciężkiego działania niepożądanego w okresie przyjmowania leku oraz jeden w okresie, w którym lek nie był podawany tj. między kolejnymi cyklami (Tabela 16). W badaniu EXTEND nie zamieszczono informacji na temat wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Tabela 16.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, w grupie eltrombopagu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
REPEAT on-therapy	66	1	1,52
REPEAT off-therapy	65	1	1,54

6.5. Utrata z badania z powodu działań niepożądanych

Dane na temat pacjentów utraconych z badania na skutek działań niepożądanych zawarte zostały w 3 badaniach włączonych do niniejszej analizy (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE). Wszystkie były próbami randomizowanymi, w których porównywano eltrombopag w dawce od 30 do 75 mg/d z placebo. Okres interwencji w tych badaniach wynosił 6–26 tyg., a okres obserwacji 12–30 tyg. Łącznie we wszystkich 3 pracach uczestniczyło 427 pacjentów (Tabela 17).

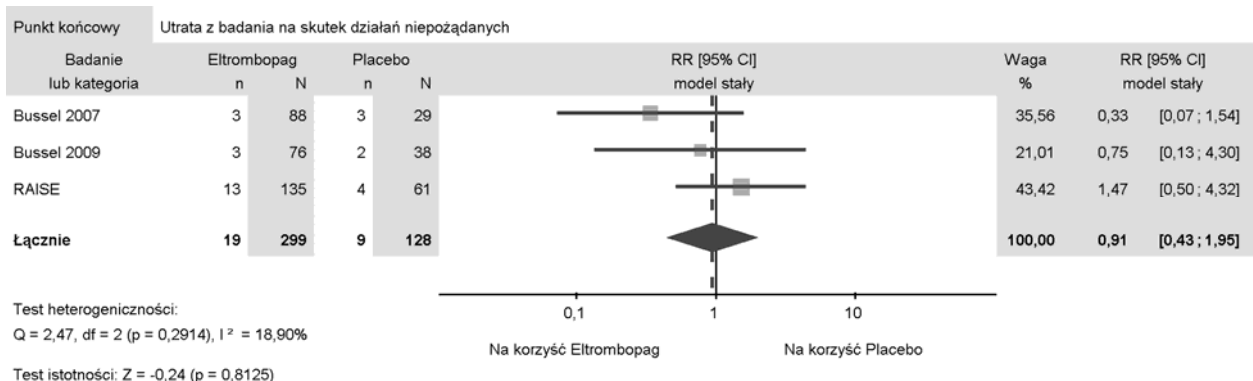
W żadnym badaniu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a placebo odnośnie ryzyka utraty z powodu działań niepożądanych. Skumulowane wyniki wskazują, że odsetek pacjentów utraconych na skutek wystąpienia działań niepożądanych wynosił 6,35% (19/299) w grupie eltrombopagu oraz 7,03% (9/128) w grupie kontrolnej.

Tabela 17.
Odsetek pacjentów utraconych z badania na skutek wystąpienia działań niepożądanych dla porównania eltrombopagu z placebo

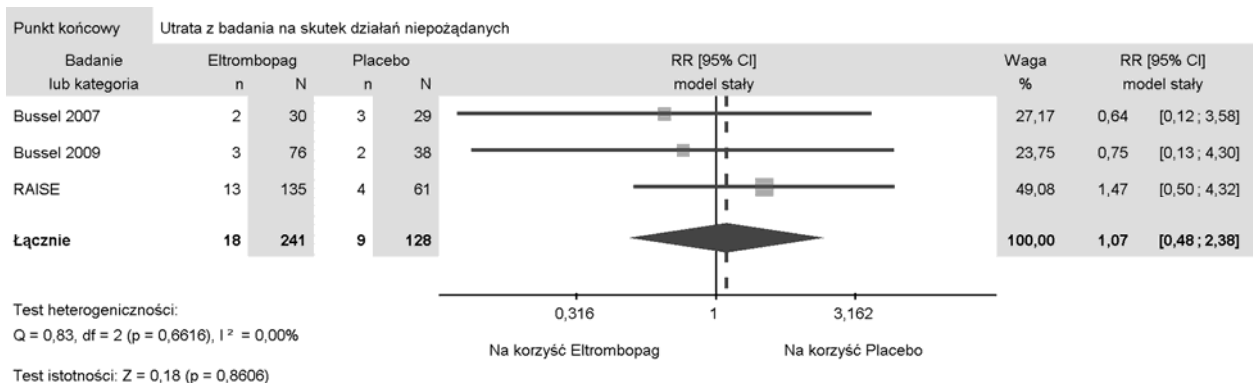
Badanie	Grupa badana			Grupa kontrolna			wartość p
	N	n	%	N	n	%	
Bussel 2007 30 mg	30	0	0	29	3	10,34	bd
Bussel 2007 50 mg	30	2	6,67				
Bussel 2007 75 mg	28	1	3,57				
Bussel 2009	76	3	3,95	38	2	5,26	bd
RAISE	135	13	9,63	61	4	6,56	bd

Metaanaliza wyników wszystkich badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a placebo pod względem odsetka pacjentów utraconych z badania na skutek działań niepożądanych (RR = 0,91; CI_{95%} [0,43; 1,95]; RD = -0,01 CI_{95%} [-0,06; 0,05]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami badań (Wykres 13), niemniej jednak, z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność kliniczną przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od czasu leczenia oraz dawki (Wykres 14, Wykres 15).

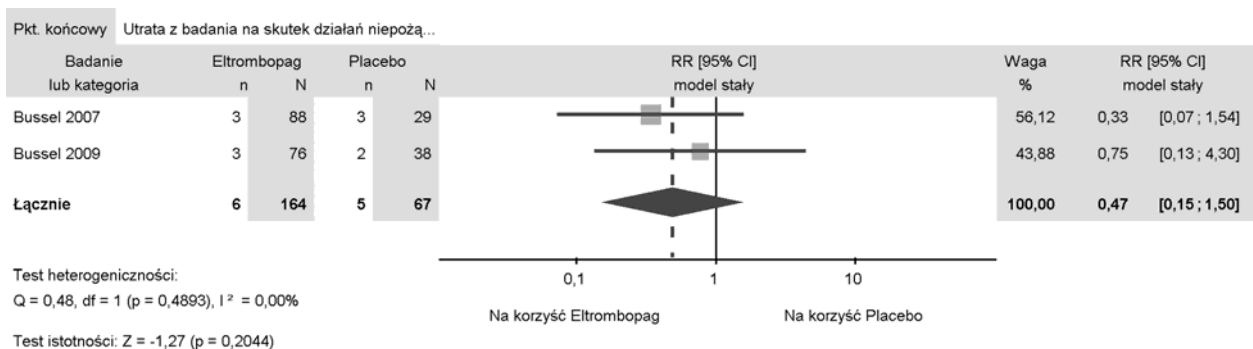
Wykres 13.
Ryzyko względne utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania eltrombopagu z placebo



Wykres 14.
Ryzyko względne utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania eltrombopagu z placebo – badania, w których pacjenci otrzymywali eltrombopag w dawce 50 mg/d



Wykres 15.
Ryzyko względne utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych dla porównania eltrombopagu z placebo – badania o krótszym okresie obserwacji



6.6. Zgony

Informacja na temat zgonów zawarta była w 5 pracach włączonych do analizy. Wśród nich 3 były badaniami randomizowanymi (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE), natomiast pozostałe dwa to badania bez randomizacji (EXTEND, REPEAT). Łącznie we wszystkich 5 pracach, w których analizowano ten punkt końcowy, brało udział 792 pacjentów (RCT: 427 osób, badania nRCT: 365

osób). W badaniu Bussel 2009 nie stwierdzono żadnego zgonu w trakcie terapii. W pozostałych raportowano pojedyncze przypadki (Tabela 18, Tabela 19).

W badaniach randomizowanych uczestniczyło 427 pacjentów, spośród nich dwóch zmarło. Był to 66-letni pacjent po pneumonektomii, z obrzękami obwodowymi, astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, który otrzymywał eltrombopag w dawce 50 mg/d (Bussel 2007), oraz jeden pacjent w grupie placebo badania RAISE, u którego wystąpił krwotok w obszarze pnia mózgu. Z uwagi na małą liczbę zdarzeń nie przeprowadzono metaanalizy.

Spośród 365 pacjentów, którzy brali udział w badaniach nierandomizowanych, zmarło 6 chorych (1,64%). W badaniu REPEAT jeden z pacjentów przyjmujących eltrombopag w dawce 50 mg/d zmarł po 6,5 miesiąca od zakończenia terapii eltrombopagiem przyczyną zgonu był rak trzustki. W badaniu EXTEND zanotowano natomiast 5 zgonów, spośród nich 2 wystąpiły w trakcie leczenia, pozostałe 3 po ponad 30 dniach od zakończenia terapii eltrombopagiem. Żaden ze zgonów nie został zakwalifikowany jako związany z leczeniem (Tabela 19).

Tabela 18.
Odsetek zgonów dla porównania eltrombopagu z placebo

Badanie	Grupa badana			Grupa kontrolna			p-value
	N	n	%	N	n	%	
Bussel 2007 30 mg	30	0	0	29	0	0	bd
Bussel 2007 50 mg	30	1	3,33				
Bussel 2007 75 mg	28	0	0				
Bussel 2009	76	0	0	38	0	0	bd
RAISE	135	0	0	61	1	2	bd

Tabela 19.
Odsetek zgonów w grupie eltrombopagu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
EXTEND	299	5	1,67
REPEAT	66	1	1,52

6.7. Jakość życia

Wyniki badań randomizowanych

We wszystkich odnalezionych badaniach RCT porównujących eltrombopag z placebo, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36v2. W badaniach tych brało udział 428 pacjentów. Uzyskane wyniki przedstawione zostały jedynie w badaniu RAISE, w pozostałych badaniach natomiast podano tylko informację na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Sposób przedstawienia wyników dotyczących jakości życia uniemożliwił wykonanie metaanalizy. W żadnym z włączonych badań porównujących eltrombopag z placebo nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w wyniku całkowitym w skali SF-36v2 (Tabela 20.) Szczegółowa analiza wyników badania RAISE w odniesieniu do poszczególnych kategorii kwestionariusza SF-36v2 wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść eltrombopagu pod względem ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym oraz stanu emocjonalnego (Tabela 21).

Tabela 20.
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 dla porównania eltrombopag vs placebo

Badanie	Skala	Eltrombopag		Placebo		WMD [CI _{95%}]
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Bussel 2007	SF-36v2	88	bd	29	bd	ns
Bussel 2009	SF-36v2	76	bd	38	bd	ns
RAISE	SF-36v2 (komponent fizyczny)	135	48,7 (8,6)	62	46,2 (8,1)	2,50 [-0,76; 5,76]
	SF-36v2 (komponent psychiczny)	135	46,5 (12,4)	62	45,2 (12,3)	1,30 [-3,57; 6,17]

Tabela 21.
Szczegółowa ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36v2 dla porównania eltrombopag vs placebo na podstawie badania RAISE

Punkt końcowy	Średnia	95% CI	wartość p
Zdrowie fizyczne	2,8	-1,1; 6,7	0,154
Ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym	5,4	0,5; 10,3	0,030
Ból fizyczny	5,1	-0,5; 10,6	0,074
Ogólna percepcja zdrowia	2,4	-1,6; 6,5	0,243

Punkt końcowy	Średnia	95% CI	wartość p
Witalność	3,9	0,1; 7,7	0,045
Funkcjonowanie w społeczeństwie (aktywność towarzyska)	4,1	-0,6; 8,9	0,089
Stan emocjonalny	5,4	0,8; 10,1	0,023
Zdrowie psychiczne	2,5	-0,9; 6,0	0,154
Komponent fizyczny, podsumowanie	1,3	-0,2; 2,9	0,092
Komponent psychiczny, podsumowanie	2,1	0,2; 4,0	0,030

Wyniki badań nierandomizowanych

W badaniu EXTEND jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy SF-36v2, FACIT-Fatigue oraz FACIT-Th (ocena obaw związanych z krwawieniami, zasinieniami oraz ograniczeń w codziennej aktywności i relacjach społecznych). W badaniu brało udział 207 pacjentów, spośród których dla 144 dostępne były dane odnośnie wyjściowej oraz końcowej oceny jakości życia. Ocenę jakości życia przeprowadzono przed rozpoczęciem badania (wartości wyjściowe), po rozpoczęciu badania (Faza 1), w trakcie wycofywania leczenia towarzyszącego (Faza 2), w fazie optymalizowania dawki ELT (Faza 3) oraz w trakcie leczenia optymalną dawką ELT (Faza 4). Wyniki przedstawiono jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowych.

Szczegółowa analiza wyników badania EXTEND w odniesieniu do poszczególnych kategorii kwestionariusza SF-36v2 wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia psychicznego w fazie rozpoczęcia leczenia oraz w fazie wycofywania leczenia towarzyszącego, a także poprawę jakości życia opisywaną komponentem fizycznym skali SF-36v2 w trakcie fazy optymalizacji dawki oraz w trakcie leczenia optymalną dawką ELT (Tabela 22).

Stwierdzono również istotną statystycznie poprawę w skali FACIT-Th, która utrzymywała się w trakcie wszystkich faz badania EXTEND (Tabela 22).

Tabela 22.
Szczegółowa ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy SF-26 oraz FACIT-Fatigue i FACIT-Th na podstawie badania EXTEND

Punkt końcowy	Wartości wyjściowe [95% CI]	Faza 1 [95% CI]	Faza 2 [95% CI]	Faza 3 [95% CI]	Faza 4 [95% CI]
Komponent fizyczny, podsumowanie	46,1 [45,0; 47,2]	NS	NS	p = 0,007 (poprawa)	p = 0,015 (poprawa)
Komponent psychiczny, podsumowanie	46,0 [44,4; 47,5]	p = 0,009 (poprawa)	p = 0,001 (poprawa)	NS	NS
Zdrowie fizyczne	73,0 [69,8; 76,1]	NS	NS	p = 0,013	NS

Punkt końcowy	Wartości wyjściowe [95% CI]	Faza 1 [95% CI]	Faza 2 [95% CI]	Faza 3 [95% CI]	Faza 4 [95% CI]
Ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym	68,8 [65,1; 72,4]	p = 0,016 (poprawa)	NS	p = 0,020 (poprawa)	NS
Ból fizyczny	74,1 [70,7; 77,5]	NS	NS	NS	NS
Ogólna percepcja zdrowia	52,1 [49,2; 55,0]	NS	NS	p = 0,007 (poprawa)	p = 0,012 (poprawa)
Witalność	54,3 [51,1; 57,4]	NS	p = 0,026 (poprawa)	NS	NS
Funkcjonowanie w społeczeństwie (aktywność towarzyska)	75,3 [72,1; 78,6]	p = 0,003 (poprawa)	NS	p = 0,016 (poprawa)	NS
Stan emocjonalny	76,2 [72,9]	p = 0,042 (poprawa)	p = 0,039 (poprawa)	NS	NS
Zdrowie psychiczne	68,7 [66,1; 71,4]	p = 0,021 (poprawa)	p = 0,002 (poprawa)	NS	NS
FACIT-Fatigue	36,1 [34,5; 37,7]	NS	NS	NS	NS
FACIT-Th	14,3 [13,4; 15,2]	p < 0,001 (poprawa)	p = 0,002 (poprawa)	p < 0,001 (poprawa)	p = 0,001 (poprawa)

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA STOSOWANIA PREPARATU ROMIPLOSTYM U CHORYCH NA ITP

7.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie romiplostymem przedstawiono w 3 badaniach RCT (Kuter 2008a, Kuter 2008b, Bussel 2006a) oraz w 7 badaniach nierandomizowanych, bez grupy kontrolnej (Bussel 2006b, Bussel 2009, Janssens 2011, Khellaf 2009, Kuter 2006, Newland 2006, Valcarcel 2010). Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono na łącznej próbie 818 pacjentów (145 w badaniach randomizowanych i 673 w badaniach bez randomizacji).

Wyniki badań randomizowanych

Badanie Kuter 2008a dotyczyło pacjentów po zabiegu splenektomii. Wykazano w nim, że romiplostym stosowany w dawce 1 µg/kg w porównaniu z placebo zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi trwałej lub przejściowej (RB = 34,28 CI_{95%} [2,20; 533,41]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 2]).

Badaniem Kuter 2008b objęto 62 pacjentów z zachowaną śledzioną, którzy otrzymywali romiplostym w dawce 1 µg/kg lub placebo przez 24 tygodnie. Stwierdzono znamienne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi trwałej lub przejściowej w grupie romiplostymu w porównaniu z grupą placebo (RB = 6,15 CI_{95%} [2,14; 17,63]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 2]).

W najkrótszym, 12-tygodniowym badaniu Bussel 2006a nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem placebo zarówno dla romiplostymu w dawce 1 µg/kg (RB = 3,50 CI_{95%} [0,63; 19,50]; NNT = 2 CI_{95%} [1; 7]), jak również dla romiplostymu w dawce 3 µg/kg (RB = 2,50 CI_{95%} [0,42; 14,83]; RD = 0,38 CI_{95%} [-0,17; 0,92]).¹

Skumulowane wyniki 3 badań randomizowanych wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosił 81,82% (81/99) w grupie romiplostymu oraz 8,70% (4/46) w grupie placebo. Najniższy odsetek odpowiedzi stwierdzono w badaniu Bussel 2006a wśród pacjentów, którzy przyjmowali romiplostym w dawce 3 µg/kg (62,5%). Wśród pacjentów otrzymujących 1 µg/kg, odsetek odpowiedzi oscylował wokół 80%. Ze względu na niewielką liczebność badania Bussel 2006a, nie można wnioskować na temat zależności pomiędzy wielkością stosowanej dawki a odpowiedzią na leczenie.

¹ W badaniu Bussel 2006a pacjenci przyjmowali romiplostym w dawce 1, 3 lub 6 µg/kg. Ze względu na to, że w trakcie leczenia u jednego z pacjentów zanotowano wzrost poziomu płytek do 520 tys./mm³, grupa otrzymująca romiplostym w najwyższej dawce (6 µg/kg) została rozwiązana (utrzymano zaślepienie badania). Odpowiedź na leczenie oceniano u pacjentów z pozostałych grup.

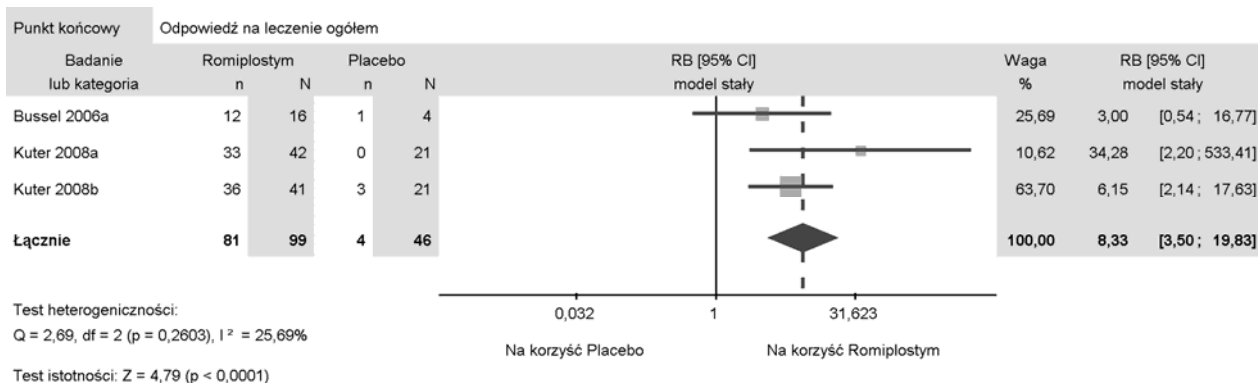
Tabela 23.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dla porównania romiplostymu z placebo

Badanie	Definicja odpowiedzi	Grupa badana			Grupa kontrolna		
		N	n	%	N	n	%
Kuter 2008a 1 µg/kg	Odpowiedź trwała lub przejściowa	42	33	78,57	21	0	14,29
Kuter 2008b 1 µg/kg	Odpowiedź trwała lub przejściowa	41	36	87,80	21	3	14,29
Bussel 2006a 1 µg/kg	PLT 50–450 tys./mm ³	8	7	87,5	4	1	25
Bussel 2006a 3 µg/kg	PLT 50–450 tys./mm ³	8	5	62,5			

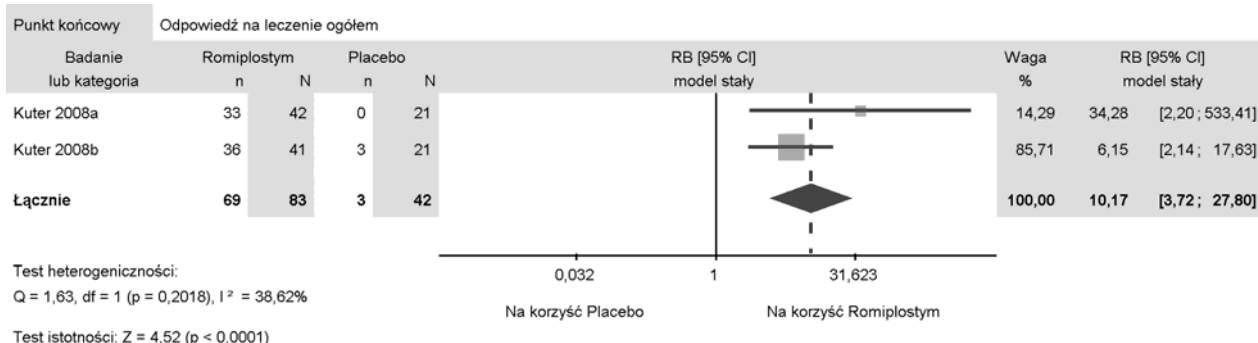
Metaanaliza wyników badań randomizowanych włączonych dla tego porównania wykazała, że pacjenci leczeni romiplostymem w dawce 1–3 µg/kg/tydz. przez 6–24 tyg. istotnie statystycznie częściej uzyskują odpowiedź na leczenie niż chorzy, którym podawano placebo (RB = 8,33 CI_{95%} [3,50; 19,93]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 2]). Nie stwierdzono statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 16) jednakże z uwagi na różnice w czasie trwania badań, przeprowadzono analizę w podgrupach.

Ze względu na to, że badanie Bussel 2006a odbiegało od pozostałych okresem leczenia (6 tyg. vs 24 tyg.), przeprowadzono oddzielną analizę obejmującą jedynie badania dłuższe (Kuter 2008a, Kuter 2008b), wykazując, że pacjenci leczeni romiplostymem istotnie statystycznie częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż chorzy, którym podawano placebo (RB = 10,17 CI_{95%} [3,72; 27,80]; NNT = 2 CI_{95%} [2; 2]). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami (Wykres 17).

Wykres 16.
Korzyść względna uzyskania odpowiedzi na leczenie, dla porównania romiplostymu z placebo



Wykres 17.
Korzyść względna uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania romiplostymu z placebo – badania o 24-tygodniowym okresie leczenia



Wyniki badań nierandomizowanych

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, wahał się w granicach od ok. 58% do 94%. Najwyższy odsetek odpowiedzi zanotowano w badaniu Bussel 2009, obejmującym 291 pacjentów. Łącznie spośród 673 pacjentów, którzy brali udział w badaniach nierandomizowanych, odpowiedź na leczenie zanotowano u 586, co stanowi 87,07% (Tabela 24).

Tabela 24.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie romiplostymu – badania nRCT

Badanie	Definicja odpowiedzi	N	n	%
Bussel 2006b	PLT > 50 tys./mm ³	12	7	58,33
Bussel 2009	PLT > 50 tys./mm ³	291	274	94,16
Janssens 2011	PLT ≥ 50 tys./mm ³ i podwojenie PLT	235	202	86,00
Khellaf 2009	PLT > 50 tys./mm ³ lub podwojenie PLT i zaprzestanie innych terapii ITP przez min. 8 tyg.	72	53	74
Kuter 2006	bd	36	31	86,11
Newland 2006	PLT 50–450 tys./mm ³	15	9	60,00
Valcarcel 2010	PLT > 50 tys./mm ³ i/lub podwojenie PLT oraz brak leków stosowanych doraźnie przez ostatnie 8 tyg.	12	10	83,33

7.2. Krwawienia

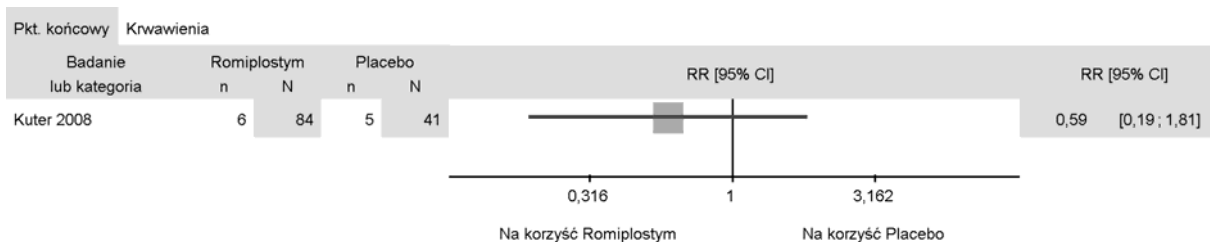
Wyniki dotyczące odsetka pacjentów z krwawieniami zostały przedstawione w 2 badaniach RCT (Kuter 2008a, Kuter 2008b) oraz w 3 badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (Bussel 2006b, Bussel 2009, Janssens 2011). W badaniach tych brało udział łącznie 675 pacjentów (125 w badaniach RCT i 550 w badaniach nRCT).

Wyniki badań randomizowanych

Skumulowane (przez autorów publikacji) wyniki 2 badań RCT nie pozwoliły na stwierdzenie istotnych statystycznie różnic w ryzyku ciężkich krwawień pomiędzy pacjentami leczonymi romiplostymem a chorymi otrzymującymi placebo (RR = 0,59 CI_{95%} [0,19; 1,81]; RD = -0,05 CI_{95%} [-0,17; 0,06]) (Wykres 18). Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia krwawień istotnych klinicznie (stopień 2. lub większy wg WHO) na korzyść romiplostymu w porównaniu z placebo (RR = 0,45 CI_{95%} [0,24; 0,87]; NNT = 6 CI_{95%} [3; 45]) (Wykres 19).

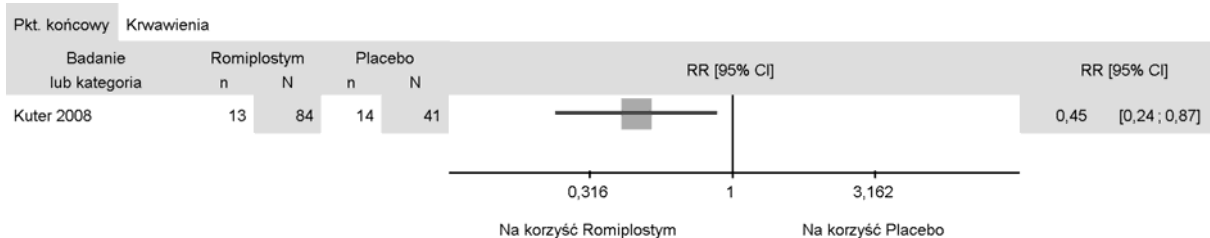
Wykres 18.

Ryzyko względne wystąpienia ciężkich krwawień dla porównania romiplostymu z placebo



Wykres 19.

Ryzyko względne wystąpienia krwawień (o stopniu nasilenia 2-4) dla porównania romiplostymu z placebo



Wyniki badań nierandomizowanych

W największym badaniu nierandomizowanym (Bussel 2009) w ciągu 24 tygodni leczenia krwawienia ogółem (stopień 1–4 wg WHO) zaobserwowano u 34% pacjentów, natomiast ciężkie krwawienia (≥ 3 stopnia wg WHO) u około 4% leczonych. W drugim, dużym badaniu nierandomizowanym (Janssens 2011), epizody krwawień wystąpiły u 39% pacjentów. W najmniejszym badaniu zaobserwowano jeden epizod krwawień o nieokreślonym przez badaczy stopniu ciężkości. Z uwagi na heterogeniczność pomiędzy badaniami (znaczące różnice w liczebności, różne okresy obserwacji, różne okresy pomiaru punktów końcowych) nie przeprowadzono kumulacji ilościowej (Tabela 25).

Tabela 25.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, w grupie romiplostymu – badania nRCT

Badanie	Uwagi	N	n	%
Bussel 2006b	x	24	1	4,17
Bussel 2009	1-24 tyg.	291	98	34

Badanie	Uwagi	N	n	%
Bussel 2009	≥3 stopień	291	12	4,12
Janssens 2011	x	235	91	39,00

7.3. Działania niepożądane ogółem

Informacje na temat wystąpienia działań niepożądanych zawarto w 3 badaniach randomizowanych (Bussel 2006a, Kuter 2008a, Kuter 2008b) oraz w 3 badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (Bussel 2009, Janssens 2011, Newland 2006). Wystąpienie tego punktu końcowego analizowano u 664 pacjentów (122 w badaniach randomizowanych i 542 w badaniach nRCT). W przypadku badań randomizowanych działania niepożądane oceniano po 36 tygodniach (24 tygodnie leczenia + 12 tygodni obserwacji). W badaniu nierandomizowanym Newland 2006 oceny dokonywano po 8 tygodniach, natomiast w badaniu Bussel 2009 mediana okresu, po którym przeprowadzono ocenę, wynosiła 48 tygodni (maksymalnie 244 tygodnie). W badaniu Janssens 2011 nie określono, po jakim czasie dokonano oceny tego punktu końcowego (podano tylko informację, że mediana czasu leczenia wynosiła 18 tygodni). W pracy Kuter 2008 podano skumulowane wyniki dwóch badań randomizowanych (Kuter 2008a, Kuter 2008b).

W badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b działania niepożądane klasyfikowano na podstawie własnej 5-punktowej skali (1 – łagodne działanie niepożądane, 5 – zgon), w pozostałych badaniach stosowano rozróżnienie na działania niepożądane ogółem oraz ciężkie działania niepożądane.

Wyniki badań randomizowanych

W badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b u wszystkich pacjentów, którzy leczeni byli romiplostymem zanotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane, natomiast wśród pacjentów otrzymujących placebo odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane, wyniósł 93% (39/42). Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły jednak znaczenia statystycznego (RR = 1,08 CI_{95%} [0,99; 1,18]; RD = 0,075 CI_{95%} [-0,008; 0,159]) (Wykres 20).

W badaniu Bussel 2006a zestawiono szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów. Najczęściej odnotowywano: siniaki i/lub wybroczyny (u 59% pacjentów w grupie romiplostymu i u 75% chorych w grupie placebo), krwawienie z nosa (41% vs 50%), bóle głowy o łagodnym i średnim nasileniu (29% vs 0%). W badaniu tym nie podano natomiast, u jakiego odsetka pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego. Z tego względu nie było możliwe wykonanie kumulacji wyników badań randomizowanych.

Wykres 20.
Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania romiplostymu z placebo



Wyniki badań nierandomizowanych

W najdłużej trwającym i obejmującym największą liczbę pacjentów badaniu Bussel 2009 odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane, wynosił niemal 90%. W badaniu Janssens 2011, obejmującym 235 pacjentów, działania niepożądane wystąpiły u 84% chorych. W najmniejszej pracy (Newland 2006) działania niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów. Z uwagi na heterogeniczność pomiędzy badaniami (znaczące różnice w liczebności, różne okresy obserwacji, różne okresy pomiaru punktów końcowych) nie przeprowadzono kumulacji ilościowej (Tabela 26).

Tabela 26.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie romiplostymu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
Bussel 2009	291	258	88,66
Janssens 2011	235	198	84
Newland 2006	16	16	100

7.4. Ciężkie działania niepożądane

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano w 3 badaniach randomizowanych (Bussel 2006a, Kuter 2008a, Kuter 2008b) oraz w 5 badaniach nRCT (Bussel 2006b, Bussel 2009, Kuter 2006, Janssens 2011, Newland 2006). Badania te obejmowały 748 pacjentów (146 w badaniach randomizowanych i 602 w badaniach nRCT). W przypadku badań randomizowanych wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano po 12 tygodniach (Bussel 2006a) oraz po 36 tygodniach (Kuter 2008a, Kuter 2008b). W badaniach nierandomizowanych czas stosowania interwencji oscylował w przedziale od 3 do 244 tygodni, po którym następował trwający od 3 do 8 tygodni okres obserwacji (bez stosowania romiplostymu). W badaniach Bussel 2009, Janssens 2011 i Kuter 2006 nie podano informacji o długości okresu obserwacji. W pracy Kuter 2008 podano skumulowane wyniki dwóch badań randomizowanych (Kuter 2008a, Kuter 2008b). W badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b działania niepożądane klasyfikowano na podstawie własnej 5-punktowej skali (1 – łagodne, 5 – zgon).

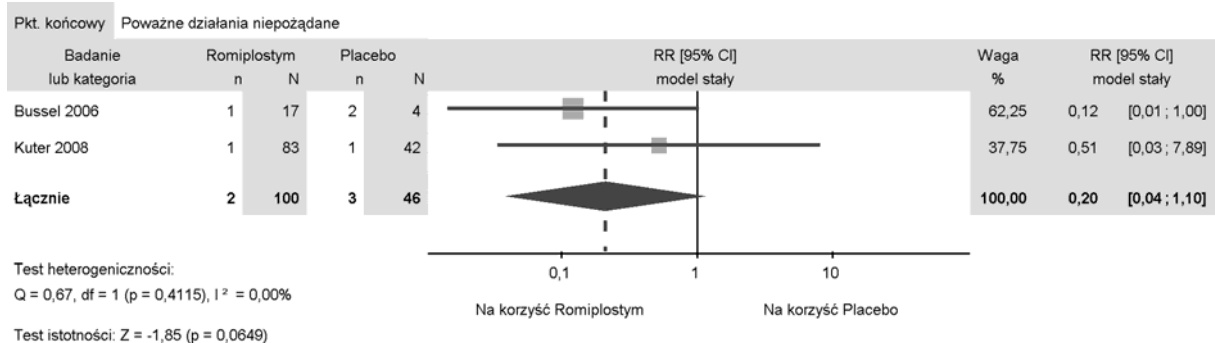
W pozostałych pracach stosowano bliżej niesprecyzowane rozróżnienie na zdarzenia ogółem oraz ciężkie.

Wyniki badań randomizowanych

W żadnym z badań nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a placebo. Graniczne wartości uzyskano wprawdzie w badaniu Bussel 2006, jednakże z uwagi na bardzo małą liczebność próby wynik obarczony jest znaczną niepewnością. Metaanaliza badań randomizowanych również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,20 CI_{95%} [0,04; 1,10]; RD = -0,02 CI_{95%} [-0,07; 0,04]). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności (Wykres 21).

Wykres 21.

Ryzyko względne wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem dla porównania romiplostymu z placebo



Wyniki badań nierandomizowanych

W najdłużej trwającym i obejmującym największą liczbę pacjentów badaniu Bussel 2009 ciężkie działania niepożądane wystąpiły u ok. 14%. W drugim dużym badaniu randomizowanym (Janssens 2011) ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 26% pacjentów. W pozostałych badaniach odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, wahał się w granicach 11–25%. Ze względu jednak na krótki czas trwania, jak i niewielkie liczebności tych badań, ich wiarygodność jest niższa niż badania Bussel 2009 (Tabela 27).

Tabela 27.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, w grupie romiplostymu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
Bussel 2006b	24	3	12,5
Bussel 2009	291	42	14,43
Janssens 2011	235	62	26
Kuter 2006	36	4	11,11
Newland 2006	16	4	25

7.5. Utrata z badania z powodu działań niepożądanych

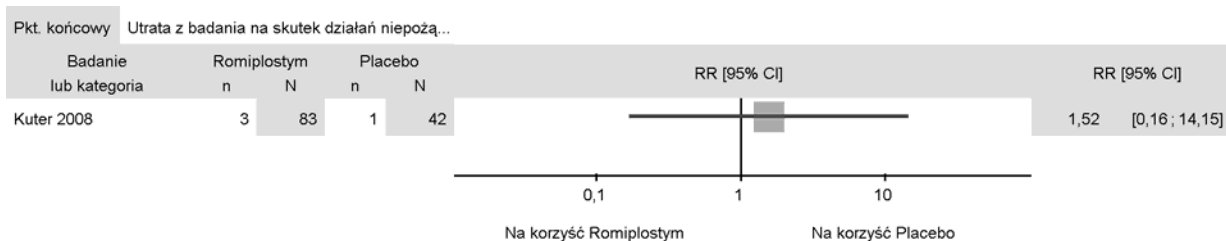
Dane dotyczące utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych zawarto w 7 badaniach włączonych do analizy, w tym w dwóch RCT (Kuter 2008a, Kuter 2008b) oraz w 4 nRCT (Bussel 2009, Khellaf 2009, Kuter 2006, Newland 2006). Badania te obejmowały łącznie 391 pacjentów (125 w badaniach randomizowanych oraz 266 w badaniach nRCT). W przypadku badań randomizowanych okres interwencji wynosił 24 tygodnie, natomiast ocenę przeprowadzono po 36 tygodniach. W 2 badaniach nierandomizowanych (Newland 2006, Shirasugi 2009) czas trwania terapii mieścił się w przedziale od 3 do 156 tygodni, po którym następował *follow-up* trwający od 3 do 8 tygodni. W badaniach Bussel 2009, Khellaf 2009 i Kuter 2006 nie podano informacji o długości okresu obserwacji.

Wyniki badań randomizowanych

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów leczonych romiplostymem a pacjentami przyjmującymi placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów utraconych z badania na skutek wystąpienia działań niepożądanych (RR = 1,52 CI_{95%} [0,16; 14,15]; RD = 0,01 CI_{95%} [-0,05; 0,07]). Szeroki zakres przedziału ufności wskazuje na brak precyzji i znaczną niepewność uzyskanych wyników (Wykres 22).

Wykres 22.

Ryzyko względne utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, dla porównania romiplostymu z placebo



Wyniki badań nierandomizowanych

W najdłużej trwającym i obejmującym największą liczbę pacjentów badaniu Bussel 2009 odsetek pacjentów utraconych z badania na skutek wystąpienia działań niepożądanych wynosił ok. 5%. W pozostałych 2 badaniach przeprowadzonych na mniejszych próbach odsetek pacjentów utraconych mieścił się w przedziale 0–6%. W badaniach z uwagi na heterogeniczność pomiędzy badaniami (znaczące różnice w liczebności, różne okresy obserwacji, różne okresy pomiaru punktów końcowych) nie przeprowadzono kumulacji ilościowej (Tabela 28).

Tabela 28.
Odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych w grupie romiplostymu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
Bussel 2009 ^a	142	7	4,93
Khellaf 2009	72	2	2,78
Kuter 2006	36	2	5,56
Newland 2006	16	0	0

a – dane dotyczące utraty z badania dostępne były tylko dla subpopulacji tego badania obserwowanej do 2007 roku

7.6. Zgony

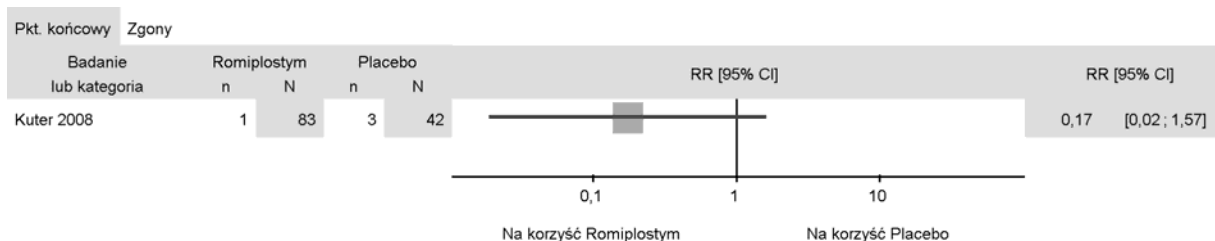
Informację o zgonach podano w 6 badaniach włączonych do analizy. Dwa z nich to badania randomizowane (Kuter 2008a i Kuter 2008b), pozostałe 4 to próby nierandomizowane bez grupy kontrolnej (Bussel 2009, Khellaf 2009, Janssens 2011, Newland 2006). Badania te obejmowały 739 pacjentów (125 w badaniach randomizowanych oraz 614 w badaniach nRCT). W przypadku badań randomizowanych zgony raportowano po 36 tygodniach. W badaniu nierandomizowanym Newland 2006 czas stosowania interwencji oscylował w przedziale od 3 do 156 tygodni, natomiast oceny dokonywano po 3–8 tygodniach od zakończenia terapii. W badaniach Bussel 2009, Janssens 2011 i Khellaf 2009 nie podano informacji o długości okresu obserwacji.

Wyniki opublikowane w pracy Kuter 2008 zawierają rezultaty dwóch badań randomizowanych. W jednym z nich (Kuter 2008a) brali udział wyłącznie pacjenci po zabiegu splenektomii, w drugim natomiast (Kuter 2008b) jedynie pacjenci, u których nie wykonano usunięcia śledziony.

Wyniki badań randomizowanych

W badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b w okresie obserwacji raportowano 1 zgon w grupie leczonej romiplostymem oraz 3 w grupie otrzymującej placebo. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami (RR = 0,17 CI_{95%} [0,02; 1,57]; RD = -0,06 CI_{95%} [-1,14; 0,02]) (Wykres 23).

Wykres 23.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu dla porównania romiplostymu z placebo



Wyniki badań nierandomizowanych

W 4 badaniach nierandomizowanych, obejmujących łącznie 614 pacjentów, odnotowano 29 zgonów, co stanowi 4,72% populacji. Dwa zgony, które wystąpiły w badaniu Janssens 2011, zostały uznane za mające związek z leczeniem. Ich przyczynami były anemia aplastyczna oraz hemoliza (Tabela 29).

Tabela 29.
Odsetek zgonów w grupie romiplostymu – badania nRCT

Badanie	N	n	%
Bussel 2009	291	16	5,50
Janssens 2011	235	9	4,83
Khellaf 2009	72	4	5,56
Newland 2006	16	0	0

7.7. Jakość życia

Jakość życia pacjentów leczonych romiplostymem względem placebo oceniano w 3 badaniach (Kuter 2008a, Kuter 2008b, Mathias 2011) za pomocą dziesięciopunktowej skali ITP-PAQ.

W przypadku badań Kuter 2008a i Kuter 2008b wyniki podano łącznie dla obu badań. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pacjentami z grupy romiplostymu a pacjentami z grupy placebo (Tabela 30).

Tabela 30.
Ocena jakości życia dla porównania romiplostym vs placebo

Badanie	Skala	Romiplostym		Placebo		Wartość p
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Kuter 2008	ITP-PAQ	84	bd	41	bd	0,18

W badaniu Mathias 2011 analizowano zmiany w wynikach pomiędzy wartościami początkowymi i wartościami zmierzonymi po 48 tygodniach terapii romiplostymem (Tabela 31). Poprawa nastąpiła w każdym z ocenianych obszarów. Największy wzrost zanotowano w przypadku:

- niepokoju (zmiana o 6,4 pkt.),
- aktywności (zmiana o 5,2 pkt.),
- jakości życia ogółem (zmiana o 8,3 pkt.).

Tabela 31.
Ocena jakości życia (skala ITP-PAQ) pacjentów leczonych romiplostymem

Punkt końcowy	Wartość początkowa (n = 253) [średnia (SD)]	Wartość po 48 tyg. (n = 209) [średnia (SD)]	Różnica (n = 209) [średnia (SD)]
Objawy	71,4 (19,1)	79,3 (17,3)	4,2 (13,2)
Niepokój	75,0 (24,4)	83,1 (19,8)	6,4 (17,4)
Zmęczenie	70,0 (25,3)	75,5 (24,1)	4,0 (16,0)
Aktywność	72,7 (30,8)	79,2 (27,0)	5,2 (21,1)
Lęk	85,2 (20,3)	89,2 (16,4)	3,5 (12,6)
Zdrowie psychiczne	76,7 (23,9)	82,7 (21,0)	4,0 (15,8)
Funkcjonowanie w społeczeństwie	81,5 (22,7)	85,7 (21,4)	3,9 (13,4)
Jakość życia ogółem	63,7 (30,1)	72,3 (27,1)	8,3 (19,7)

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W WARSTWACH W ZALEŻNOSCI OD PRZEBYTEJ SPLENEKTOMII

W ramach analizy w warstwach przeprowadzono ocenę skuteczności eltrombopagu i romiplostymu w zależności od przebytej uprzednio splenektomii w celu sprawdzenia, czy czynnik ten ma wpływ na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz ewentualnie inne punkty końcowe.

W przypadku eltrombopagu dane w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od przebytego zabiegu usunięcia śledziony przedstawiono w 3 badaniach RCT (RAISE, Bussel 2007 i Bussel 2009) oraz w 1 badaniu nierandomizowanym (EXTEND). Analiza w podgrupach możliwa była tylko dla głównego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie) oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem. Łącznie w tych 3 badaniach wzięło udział 584 pacjentów (156 po zabiegu splenektomii oraz 279 z zachowaną śledzioną).

W przypadku romiplostymu dane dotyczące pacjentów po splenektomii przedstawiono w badaniu Kuter 2008a, natomiast w pracy Kuter 2008b dostępne są dane dla pacjentów z zachowaną śledzioną. Analiza w podgrupach możliwa była w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, odsetka pacjentów utraconych z badania na skutek działań niepożądanych, odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (ogółem i ciężkie), oraz zgonów. Łącznie w tych badaniach wzięło udział 125 pacjentów (63 po zabiegu splenektomii oraz 62 z zachowaną śledzioną). Dodatkowe informacje na temat oceny skuteczności w zależności od statusu splenektomii zamieszczono również w badaniu nierandomizowanym Khellaf 2009.

8.1. Wyniki analizy w podgrupach dla eltrombopagu

8.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniach Bussel 2007, Bussel 2009 i EXTEND odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie poziomu płytek powyżej 50 tys./mm³. W badaniu RAISE odpowiedź na leczenie była równoznaczna z uzyskaniem poziomu płytek mieszczącego się w zakresie 50–400 tys./mm³ (szczegółowe definicje odpowiedzi znajdują się w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**), jednakże dla tak zdefiniowanego punktu końcowego nie podano danych wystarczających do przeprowadzenia analizy w warstwach. Dane umożliwiające ocenę eltrombopagu w podgrupach pochodzą z analizy retrospektywnej (*post-hoc*) i dotyczą odpowiedzi całkowitej i częściowej. [REDACTED]

Wyniki badań randomizowanych

W badaniach Bussel 2007 i Bussel 2009 wykazano istotną statystycznie przewagę eltrombopagu nad placebo zarówno w podgrupie pacjentów z zachowaną śledzioną, jak również w podgrupie po przebytych zabiegu splenektomii.

W podgrupie pacjentów z usuniętą śledzioną odsetek pacjentów, u których leczenie eltrombopagiem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, wynosił 61,5% oraz 61% odpowiednio w badaniach Bussel 2007 i Bussel 2009. W podgrupie pacjentów z zachowaną śledzioną zastosowanie eltrombopagu prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 91% pacjentów biorących udział w badaniu Bussel 2007 i 57% pacjentów włączonych do badania Bussel 2009. W obu badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę eltrombopagu nad placebo zarówno w podgrupie pacjentów z zachowaną śledzioną, jak również w podgrupie po przebytych zabiegu splenektomii (Tabela 32). Skumulowane wyniki badań Bussel 2007 i Bussel 2009 wskazują, że eltrombopag zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo, a uzyskana korzyść względna wynosi $RB = 4,30$ $CI_{95\%} [1,70; 10,90]$ w populacji po przebytej splenektomii oraz $RB = 4,52$ $CI_{95\%} [1,96; 10,40]$ w podgrupie pacjentów z zachowaną śledzioną. W obu subpopulacjach różnice w sile interwencji pomiędzy eltrombopagiem a placebo należy ocenić jako dużą, o czym świadczą niskie wartości NNT ($NNT < 3$ dla wszystkich porównań) oraz wysokie wartości RB ($RB > 3$ dla wszystkich porównań).

W badaniu RAISE oceniano wpływ stosowanej terapii na uzyskanie odpowiedzi trwałej i całkowitej. W podgrupie chorych poddanych splenektomii odpowiedź trwałą uzyskało 51% pacjentów stosujących eltrombopag oraz 8% pacjentów z grupy placebo. W teście statystycznym dla ryzyka względnego nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy ($RR = 6,16$ $CI_{95\%} [0,92; 41,31]$), podczas gdy w teście statystycznym dla ilorazu szans różnica osiągnęła istotność statystyczną na korzyść eltrombopagu ($OR = 11,61$ $CI_{95\%} [1,36; 99,30]$). Wydaje się, że przyczyną tych rozbieżności jest stosunkowo mała liczebność próby. W podgrupie pacjentów bez wcześniejszej splenektomii odpowiedź trwałą uzyskało 66% chorych leczonych eltrombopagiem oraz 11% pacjentów otrzymujących placebo. Zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść eltrombopagu ($RR = 5,90$ $CI_{95\%} [2,00; 17,42]$). Odpowiedź całkowitą raportowano u 70% pacjentów leczonych eltrombopagiem po zabiegu splenektomii oraz u 17% pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów bez splenektomii odpowiedź całkowitą zanotowano u 88% stosujących eltrombopag oraz u 18% z grupy placebo. W obu analizowanych podgrupach różnice były istotne statystycznie na korzyść eltrombopagu (Tabela 32).

Analiza wyników badania RAISE pozwala stwierdzić, że eltrombopag w porównaniu z placebo w sposób istotny statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi trwałej i całkowitej zarówno w podgrupie pacjentów po splenektomii, jak również wśród pacjentów przed splenektomią, a siłę interwencji należy ocenić jako dużą i zbliżoną w obu subpopulacjach.

Wyniki badań nierandomizowanych

W badaniu EXTEND po podaniu eltrombopagu uzyskano odpowiedź na leczenie u 81% chorych poddanych splenektomii oraz u 78% pacjentów z zachowaną śledzioną. Wykazano ponadto, że stosowanie eltrombopagu prowadziło do uzyskania odpowiedzi trwałej u zbliżonego odsetka pacjentów zarówno po splenektomii, jak również przed splenektomią (57% vs 55%). Analogiczne wyniki uzyskano również w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej (83% vs 82%).

Stwierdzono, że wśród pacjentów po zabiegu splenektomii podawanie eltrombopagu nieco częściej prowadzi do uzyskania liczby płytek krwi powyżej 400 tys./mm³ (25% w grupie po splenektomii i 10% wśród pacjentów z zachowaną śledzioną).

8.1.2. Działania niepożądane

Wyniki badań randomizowanych

W badaniu RAISE w grupie leczonej eltrombopagiem działania niepożądane raportowano u 98% pacjentów po zabiegu splenektomii oraz u 81% chorych z zachowaną śledzioną. Natomiast spośród pacjentów, którzy otrzymywali placebo, zdarzenia te zaobserwowano u 100% chorych po zabiegu splenektomii oraz u 88% chorych z zachowaną śledzioną. W żadnej z analizowanych subpopulacji nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną eltrombopagiem a grupą otrzymującą placebo (Tabela 32).

Tabela 32.
Zestawienie wyników badań dla eltrombopagu, z podziałem na wyniki uzyskane w populacji pacjentów po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy*	Splenektomia				Bez splenektomii			
		ELT n/N [%]	PLC n/N [%]	RR [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	ELT n/N [%]	PLC n/N [%]	RR [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
RAISE	Odpowiedź trwała	19/37 [51%]	1/12 [8%]	6,16 [0,92; 41,31]	2,32 [1,53; 4,86]	38/58 [66%]	3/27 [11%]	5,90 [2,00; 17,42]	1,84 [1,40; 2,68]
	Odpowiedź całkowita	26/37 [70%]	2/12 [17%]	4,22 [1,17; 15,20]	1,87 [1,26; 3,59]	51/58 [88%]	5/27 [18%]	4,75 [2,14; 10,54]	1,44 [1,16; 1,90]
	Działania niepożądane	49/50 [98%]	20/20 [100%]	0,99 [0,92; 1,06]	nd	69/85 [81%]	36/41 [88%]	0,91 [0,77; 1,08]	nd
Bussel 2007 ^b	Odpowiedź na leczenie	16/26 [61,5%]	2/14 [14%]	12,62 [3,16; 50,42]	2,12 [1,36; 4,75]	29/32 [91%]	1/15 [7%]	13,59 [2,04; 90,59]	1,19 [1,00; 1,48]
Bussel 2009	Odpowiedź na leczenie	19/31 [61%]	2/14 [14%]	8,58 [1,27; 57,90]	2,13 [1,39; 4,57]	26/45 [57%]	4/24 [17%]	3,47 [1,37; 8,78]	2,43 [1,62; 4,91]
EXTEND	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ przynajmniej raz	64/75 [81%]	nd ^c	nd ^c		95/122 [78%]	nd ^c	nd ^c	
	Uzyskanie liczby płytek >400 tys./mm ³ przynajmniej raz	20/75 [25%]	nd ^c	nd ^c		12/122 [10%]	nd ^c	nd ^c	
	Odpowiedź trwała ^a	17/30 [57%]	nd ^c	nd ^c		21/38 [55%]	nd ^c	nd ^c	
	Odpowiedź całkowita ^a	25/30 [83%]	nd ^c	nd ^c		31/38 [82%]	nd ^c	nd ^c	

* - dokładne definicje punktów końcowych zamieszczono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**; a – oceniano wyłącznie pacjentów, którzy nie przyjmowali dodatkowej terapii ITP w trakcie pierwszych 6 mies. leczenia; b – wyn ki zsumowano dla dawek 50 i 75 mg; c – badanie jednoramienne

8.2. Wyniki analizy w podgrupach dla romiplostymu

8.2.1. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie definiowano jako osiągnięcie odpowiedzi trwałej lub przejściowej (szczegółowe definicje odpowiedzi znajdują się w rozdz. 5.3).

Wykazano, że stosowanie romiplostymu zamiast placebo wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Różnice istotne statystycznie na korzyść romiplostymu odnotowano zarówno w populacji pacjentów po zabiegu splenektomii (RR = 34,28 CI_{95%} [2,20; 533,41]), jak również w podgrupie z zachowaną śledzioną (RR = 6,15 CI_{95%} [2,14; 17,63]) (Tabela 33).

W badaniu Khellaf 2009 zamieszczono jedynie informację, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był taki sam niezależnie od statusu splenektomii (74%).

8.2.2. Utrata z badania na skutek działań niepożądanych

Spośród pacjentów po zabiegu splenektomii w trakcie badania utracono 2% z grupy, która otrzymywała romiplostym, natomiast z grupy placebo nie utracono żadnego pacjenta (RR = 1,54 CI_{95%} [0,07; 36,15]) (Tabela 33). Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Wśród chorych z zachowaną śledzioną zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej odsetek pacjentów utraconych wynosił 5%. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (RR = 1,02 CI_{95%} [0,10; 10,66]) (Tabela 33).

8.2.3. Działania niepożądane

Występowanie działań niepożądanych raportowano u wszystkich pacjentów leczonych romiplostymem zarówno w grupie z zachowaną, jak i z usuniętą śledzioną. Natomiast w grupach placebo odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, wynosił 95%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a placebo zarówno w podgrupie chorych bez splenektomii (RR = 1,06 CI_{95%} [0,94; 1,19]), jak również w podgrupie pacjentów po splenektomii (RR = 1,06 CI_{95%} [0,94; 1,19]) (Tabela 33).

8.2.4. Ciężkie działania niepożądane

W grupie pacjentów po splenektomii wśród stosujących romiplostym wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano u 21% chorych, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano je u 24% pacjentów. Zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie (RR = 0,9 [0,35; 2,35]; Tabela 33).

Wśród pacjentów bez splenektomii ciężkie działania niepożądane odnotowano u 12% w grupie stosującej romiplostym oraz u 15% z grupy placebo. Różnica pomiędzy grupami również nie była istotna statystycznie (RR = 0,85 CI_{95%} [0,23; 3,23]; Tabela 33).

8.2.5. Zgony

Wśród chorych z usuniętą śledzioną raportowano 3 zgony (14%) w grupie placebo, natomiast w grupie leczonej romiplostymem nie zaobserwowano żadnego zgonu. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RR = 0,07 CI_{95%} [0,00; 1,35]; Tabela 33).

W podgrupie chorych z zachowaną śledzioną wśród pacjentów leczonych romiplostymem zanotowano 1 zgon (2%), natomiast w ramieniu placebo nie raportowano żadnych zgonów. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RR = 1,57 CI_{95%} [0,07; 36,99]; Tabela 33).

Tabela 33.

Zestawienie wyników badań dla romiplostymu, z podziałem na wyniki uzyskane w populacji pacjentów po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy*	Splenektomia				Bez splenektomii			
		ROM [n/N [%]]	PLC [n/N [%]]	RR [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	ROM [n/N [%]]	PLC [n/N [%]]	RR [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Kuter 2008	Odpowiedź na leczenie	33/42 [79%]	0/21 [0%]	34,28 [2,20; 533,41]	1,32 [1,12; 1,62]	36/41 [88%]	3/21 [14%]	6,15 [2,14; 17,63]	1,36 [1,09; 1,80]
Kuter 2008	Utrata z badania na skutek działań niepożądanych	1/42 [2%]	0/21 [0%]	1,54 [0,07; 36,15]	ns	2/41 [5%]	1/21 [5%]	1,02 [0,10; 10,66]	ns
Kuter 2008	Działania niepożądane	42/42 [100%]	20/21 [95%]	1,06 [0,94; 1,19]	ns	41/41[100%]	20/21 [95%]	1,06 [0,94; 1,19]	ns
Kuter 2008	Ciężkie działania niepożądane	9/42 [21%]	5/21 [24%]	0,90 [0,35; 2,35]	ns	5/41 [12%]	3/21 [15%]	0,85 [0,23; 3,23]	ns
Kuter 2008	Zgon	0/42 [0%]	3/21 [14%]	0,07 [0,00; 1,35]	ns	1/41 [2%]	0/21 [0%]	1,57 [0,07; 36,99]	ns

* dokładne definicje punktów końcowych zamieszczono w rozdz. 5.3

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Przeprowadzono poszerzoną analizę bezpieczeństwa, w trakcie której w pierwszej kolejności przeanalizowano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych agonistami TPO-R ogółem, bez względu na stosowany preparat. Następnie przeprowadzono szczegółową analizę w zależności od stosowanego agonisty TPO-R (eltrombopag, romiplostym) w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych, które uważa się za potencjalnie związane z terapią oraz tych, dla których w analizie bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice względem placebo.

Poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wszystkich dostępnych źródeł informacji medycznej, a w szczególności uwzględniono badania kliniczne bez względu na metodykę, opracowania wtórne ukierunkowane na bezpieczeństwo oraz ostrzeżenia o bezpieczeństwie wydawane przez EMA, FDA, MHRA oraz URPL.

Najważniejsze wyniki tej analizy zaprezentowano poniżej (Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Natomiast częstość występowania wszystkich działań niepożądanych raportowanych w badaniach dla eltrombopagu i romiplostymu zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 5).

9.1. Agoniści receptora trombopoetyny

Dotychczas żadna z instytucji (EMA, FDA, MHRA) uprawnionych do kontroli bezpieczeństwa procedur medycznych nie wydała ostrzeżeń o bezpieczeństwie agonistów receptora trombopoetyny. Na terenie Stanów Zjednoczonych w okresie od 2008 do 2011 roku stosowanie agonistów TPO-R objęte było specjalnymi programami (PROMACTA CARES dla eltrombopagu i Nplate NEXUS dla romiplostymu), w ramach których prowadzono ścisły nadzór w zakresie bezpieczeństwa. W dniu 6 grudnia 2011 roku FDA wydało komunikat, w którym stwierdzono, że stosowanie agonistów TPO-R będzie objęte standardowym monitorowaniem bezpieczeństwa (analogicznie jak dla innych leków), ale nie będzie już wymagane by pacjenci przed otrzymaniem a lekarze przed przepisaniem ww. preparatów rejestrowali się w programach (PROMACTA CARES i Nplate NEXUS). Lekarze przestają również być zobligowani do składania okresowych raportów bezpieczeństwa dot. tych leków.

Odnaleziono przegląd systematyczny (Catala-Lopez 2012), którego celem była ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów stosujących agonistów receptora dla trombopoetyny. [62] Do przeglądu włączano badania RCT, w których w jednym z ramion stosowano jeden spośród dwóch dostępnych agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym), ramię

kontrolne stanowiły natomiast grupy pacjentów otrzymujących placebo lub standardowe leczenie. W przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania przeprowadzone na pacjentach dorosłych, nie stosowano natomiast ograniczeń odnośnie jednostki chorobowej.

W wyniku przeszukania baz danych informacji medycznej, zidentyfikowano ostatecznie 8 badań klinicznych, które zostały włączone do przeglądu. Obejmowały one łącznie 1180 pacjentów (769 zrandomizowano do grup agonistów TPO-R, 411 do grup kontrolnych). W pięciu badaniach stosowano eltrombopag, sześć prób klinicznych przeprowadzono na pacjentach z przewlekłą ITP (pozostałe dwa dotyczyły: trombocytopenii w przewlekłej chorobie wątroby oraz trombocytopenii związanej ze stosowaniem chemioterapii w leczeniu pacjentów z guzami litymi).

Stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych stosujących eltrombopag lub romiplostym wynosiła 3,1% (CI95% 1,8–4,4%) natomiast w grupie kontrolnej 1,7% (CI95% 0,3–3,1%). W podgrupie badań przeprowadzonych w populacji ITP odsetki te wynosiły odpowiednio 2,6% i 1,8%. Metaanaliza wyników wszystkich badań włączonych do przeglądu Catala-Lopez 2012 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi agonistami TPO-R a stosującymi placebo/standardowe leczenie odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR = 1,49 CI95% [0,68; 3,27]). Analogiczne wyniki uzyskano metaanalizując wyniki badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z ITP (RR = 1,09 CI95% [0,40; 2,96]).

Autorzy przeglądu Catala-Lopez 2012 wskazują na numerycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych stosujących agonistów TPO-R w porównaniu z grupami kontrolnymi. Podkreślają również wyższe (choć nieistotnie statystycznie) ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem lub romiplostymem. Jednocześnie wskazują, że biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów chorych na ITP, wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie agonistów TPO-R jest znikomy (i również nieistotny statystycznie).

9.2. Eltrombopag

9.2.1. Hepatotoksyczność

Na podstawie wyników badań toksykologicznych na zwierzętach FDA uznało, że stosowanie eltrombopagu może powodować zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby i rekomendowało ocenę poziomu enzymów wątrobowych (ALT i AST, bilirubiny i AP) oraz monitorowanie wystąpienia hepatotoksyczności. [60]

Ocenę poziomu ALT i AST przeprowadzono we wszystkich badaniach RCT. Łącznie w badaniach RCT wzrost poziomu ALT i AST odnotowano u 6% (17/299) pacjentów w grupie eltrombopagu oraz u 4% (6/137) pacjentów w grupie placebo. Zaobserwowana różnica nie jest istotna statystycznie

(RR = 1,589 CI_{95%} [0,711; 3,547]). W badaniu EXTEND u 8% pacjentów (24/299) zaobserwowano zaburzone wyniki poziomu enzymów wątrobowych (AST, ALT, bilirubiny i AP) wyniki te podano łącznie.

W badaniu Maddrey 2009, oprócz zbiorczych wyników badań RCT i nRCT przedstawionych powyżej, zamieszczono również rezultaty badania REPEAT dotyczące zaburzeń funkcji wątroby, ocenianych zgodnie z kryteriami Drug-Induced Liver Injury (DILI) opracowanymi przez FDA. Stwierdzono, że spośród 66 pacjentów biorących udział w tym badaniu, 5% (n = 3) spełniało co najmniej 1 kryterium DILI (podwyższona aktywność ALT lub AST \geq 3-krotności normy, podwyższony poziom bilirubiny całkowitej lub fosfatazy alkalicznej \geq 1,5-krotności normy).

Ponadto w badaniu Bussel 2007 w grupie pacjentów leczonych eltrombopagiem (N = 88) odnotowano jeden przypadek zapalenia wątroby, a w grupie placebo (N = 29) jeden przypadek toksycznego zapalenia wątroby.

Leczenie eltrombopagiem może wywoływać zaburzenia poziomu enzymów wątrobowych. Niewielka liczba pacjentów włączonych do badania nie pozawala jednak na jednoznaczne określenie, czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem eltrombopagu a poważnym uszkodzeniem wątroby.

9.2.2. Wzrost poziomu retikuliny, zwłóknienie szpiku kostnego

W badaniu obserwacyjnym EXTEND nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych związanych z nadmiernym gromadzeniem retikuliny, jak również nieprawidłowości w funkcjonowaniu szpiku kostnego. W pozostałych badaniach obserwacyjnych i randomizowanych nie oceniano tego punktu końcowego.

9.2.3. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach randomizowanych (Bussel 2007, RAISE) w ramieniu eltrombopagu stwierdzono 5 epizodów zakrzepowo-zatorowych, w tym zator tętnicy płucnej (2/223), zakrzepicę żył głębokich (1/135), zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych (1/135), nieokreślony zator (1/88).

W badaniach obserwacyjnych u osób otrzymujących eltrombopag odnotowano: przejściowy atak niedokrwienności (1/207), zakrzepicę żył głębokich (3/207) oraz zator tętnicy płucnej (2/207).

Uzyskane wyniki wskazują na możliwy związek pomiędzy stosowaniem eltrombopagu a wystąpieniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

9.2.4. Nowotwory

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa nowotwory złośliwe rozpoznano u 2 pacjentów (rak trzustki, chłoniak z komórek B). W żadnym przypadku badacze nie stwierdzili związku pomiędzy terapią eltrombopagiem a rozwojem nowotworu.

9.2.5. Zaćma

Wystąpienie zaćmy raportowano w dwóch badaniach randomizowanych (RAISE, Bussel 2009). Spośród wszystkich pacjentów leczonych eltrombopagiem zaćmę rozpoznano u 3% (7/211), a w grupie przyjmującej placebo u 5% (5/99) pacjentów. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie (RR = 0,79 CI_{95%} [0,16; 3,97]). Dodatkowo w badaniu Bussel 2009 u 2 pacjentów w grupie eltrombopagu i u 1 pacjenta w grupie placebo nastąpiła progresja choroby już istniejącej. W publikacjach dotyczących badań obserwacyjnych nie podano informacji na temat wystąpienia zaćmy.

Na podstawie dostępnych danych brak podstaw do stwierdzenia, że eltrombopag zwiększa ryzyko zaćmy.

9.2.6. Trombocytopenia i zwiększenie ryzyka krwawień po odstawieniu leczenia

W celu oceny tego działania niepożądanego zaprojektowano badanie REPEAT. Pacjenci obserwowani byli w trakcie przyjmowania 3 cykli leczenia eltrombopagiem (3 x 6 tyg.) oraz pomiędzy nimi (3 x 4 tyg.) W ciągu 4 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki leku zaobserwowano pojedyncze epizody krwawień u 3 pacjentów (krwawienie z nosa, krwawienie z ucha oraz krwawienie z jamy ustnej). Żaden z nich nie został uznany za mający związek z leczeniem. W badaniu EXTEND u 9 spośród 207 pacjentów odnotowano spadek liczby płytek poniżej wartości wyjściowej po odstawieniu eltrombopagu, aczkolwiek u żadnego z nich nie wiązało to się z wystąpieniem krwawienia.

Zsumowane wyniki 3 badań RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE), w których pacjenci przyjmowali eltrombopag w dawce 50 mg/d (w analizie pominięto dawki 30 i 75 mg/d, stosowane w badaniu Bussel 2007) lub placebo, wskazują, że odsetek pacjentów, u których po zaprzestaniu leczenia nastąpiło przejściowe obniżenie liczby płytek krwi, nie różni się pomiędzy grupami. Wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem obniżenie liczby płytek krwi zanotowano u 20 spośród 241 chorych (8%), natomiast w grupie otrzymującej placebo u 10 spośród 128 pacjentów (8%). [61]

9.2.7. Inne działania niepożądane

Przeprowadzono szczegółową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą wszystkie raportowane w badaniach działania niepożądane. W odniesieniu do żadnego z nich nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla porównania eltrombopagu z placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 6).

9.3. Romiplostym

9.3.1. Hepatotoksyczność

Zarówno w badaniach randomizowanych, jaki i w badaniach nRCT brak informacji na temat działań niepożądanych związanych z zaburzeniami w funkcjonowaniu wątroby.

9.3.2. Wzrost poziomu retikuliny, zwłóknienie szpiku kostnego

W badaniu randomizowanym Kuter 2008b utracono jednego pacjenta (1/42) z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z podwyższonym poziomem retikuliny. W badaniach bez randomizacji (Bussel 2009, Kuter 2006) łącznie u 3% (10/327) pacjentów zaobserwowano formowanie się złożeń retikulinowych w szpiku kostnym.

Dostępne dane sugerują, że długotrwałe stosowanie romiplostymu u pacjentów z ITP może wiązać się z nadmierną produkcją i gromadzeniem się w szpiku retikuliny, a także ze zmianami morfologicznymi w szpiku kostnym.

9.3.3. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Epizody zakrzepowo-zatorowe raportowano w dwóch badaniach nRCT (Bussel 2009, Kuter 2006). Łącznie u 6% pacjentów (18/327) leczonych romiplostymem zaobserwowano wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie zaobserwowano związku pomiędzy tymi zdarzeniami a zwiększoną liczbą płytek krwi. Na podstawie badań RCT stwierdzono natomiast porównywalną częstość epizodów zatorowo-zakrzepowych w grupach romiplostymu i placebo (2,4% vs 2,4%).

W dniu 7 grudnia 2010 r. URPL wydał nowe zalecenia dotyczące dostosowywania dawki romiplostymu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz ostrzeżenia dotyczące jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami czynności wątroby (informacje te zostały zatwierdzone przez EMA). [63] Urząd powołując się na dane kliniczne, wskazujące że u pacjentów z

zaburzeniami czynności wątroby, leczonych agonistami trombopoetyny, stwierdzono reakcje zakrzepowo-zatorowe w obrębie jamy brzusznej, zaleca wprowadzenie modyfikacji dawkowania romiplostymu u chorych z niewydolnością tego narządu. Zmiany te polegają na uwzględnieniu zmniejszonych wartości progowych liczby płytek krwi wymagających modyfikacji dawkowania (zmniejszenie dawki przy $PLT > 150 \times 10^9/l$; przerwanie leczenia przy $PLT > 250 \times 10^9/l$) w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakrzepów/zakrzepów z zatorami. W dokumencie podkreślono również, że romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonej agonistami TPO. [63] Odpowiednie informacje zostały dodane również do Charakterystyki Produktu Leczniczego.

9.3.4. Nowotwory

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa nowotwory złośliwe stwierdzono u 2 pacjentów. W badaniu Kuter 2008a u jednego pacjenta z grupy placebo zdiagnozowano nowotwór wątroby, a w grupie leczonej romiplostymem u jednego pacjenta stwierdzono chłoniaka limfocytów B.

9.3.5. Trombocytopenia i zwiększenie ryzyka krwawień po odstawieniu leczenia

W badaniu randomizowanym Bussel 2006a u 18% pacjentów (4/17) w grupie romiplostymu nastąpiło nasilenie trombocytopenii, a w grupie placebo nie zaobserwowano wystąpienia tego typu działań niepożądanych, aczkolwiek różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej ($RR = 1,94$ $CI_{95\%} [0,05; 76,33]$). U jednej pacjentki nasilenie małopłytkowości zakwalifikowano do ciężkich działań niepożądanych, ponieważ związane było z krwawieniem z pochwy.

W badaniu nierandomizowanym Bussel 2006b u jednego pacjenta nastąpiło znaczne obniżenie liczby płytek krwi poniżej poziomu wyjściowego (przed rozpoczęciem badania). Zdarzenie to zostało zakwalifikowane do ciężkich działań niepożądanych oraz uznane przez badaczy za związane z przerwaniem terapii romiplostymem.

Podobny epizod zaobserwowano również w badaniu Newland 2006. U jednego pacjenta trombocytopenia wystąpiła w dniu przyjęcia ostatniej dawki leku. Zdarzenie to zostało uznane przez badaczy za ciężkie działanie niepożądane, mające związek ze stosowaniem romiplostymu.

Uzyskane wyniki wskazują na istotny klinicznie związek pomiędzy romiplostymem a obniżeniem liczby płytek krwi po zaprzestaniu leczenia.

9.3.6. Immunogeniczność

Spośród 291 pacjentów z ITP włączonych do badania Bussel 2009, u dwóch pacjentów w trakcie leczenia romiplostymem pojawiły się przeciwciała neutralizujące jego działanie, jednakże przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną. Ponowne testy po zaprzestaniu leczenia nie wykazały obecności przeciwciał we krwi.

9.3.7. Inne działania niepożądane

Przeprowadzono szczegółową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą wszystkie raportowane w badaniach działania niepożądane. Na podstawie skumulowanych wyników 2 badań RCT (Kuter 2008a i Kuter 2008b) stwierdzono, że romiplostym istotnie statystycznie zwiększa ryzyko bólów mięśni, bólów brzucha oraz zawrotów głowy (Tabela 34). W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 5).

Tabela 34.
Istotnie statystycznie działania niepożądane

Punkt końcowy	Romiplostym n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [CI95%]	NNH [CI95%]
Ból mięśni	12/84 (14)	1/41 (2)	5,86 [0,42; 81,73]	9 [5; 459]
Ból brzucha	9/84 (11)	0/41 (0)	9,39 [0,23; 381,90]	11 [6; 543]
Zawroty głowy	18/84 (21)	0/41 (0)	18,28 [0,47; 710,17]	5 [4; 13]

9.4. Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w oparciu o przegląd systematyczny

Odnaleziono przegląd systematyczny (Catala-Lopez 2012), którego celem była ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów stosujących agonistów receptora dla trombopoetyny. [60] Do przeglądu włączano badania RCT, w których w jednym z ramion stosowano którykolwiek z dostępnych agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym), ramię kontrolne stanowiły natomiast grupy pacjentów otrzymujących placebo lub standardowe leczenie. W przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania przeprowadzone na pacjentach dorosłych, nie stosowano natomiast ograniczeń odnośnie jednostki chorobowej.

W wyniku przeszukania baz danych informacji medycznej, zidentyfikowano ostatecznie 8 badań klinicznych, które zostały włączone do przeglądu. Obejmowały one łącznie 1180 pacjentów (769

zrandomizowano do grup agonistów TPO-R, 411 do grup kontrolnych). W pięciu badaniach stosowano eltrombopag, sześć prób klinicznych przeprowadzono na pacjentach z przewlekłą ITP (pozostałe dwa dotyczyły: trombocytopenii w przewlekłej chorobie wątroby oraz trombocytopenii związanej ze stosowaniem chemioterapii w leczeniu pacjentów z guzami litymi).

Stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych stosujących eltrombopag lub romiplostym wynosiła 3,1% (CI_{95%} 1,8–4,4%) natomiast w grupie kontrolnej 1,7% (CI_{95%} 0,3–3,1%). Metaanaliza wyników wszystkich badań włączonych do przeglądu Catala-Lopez 2012 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi agonistami TPO-R a stosującymi placebo/standardowe leczenie odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR = 1,49 CI_{95%} [0,68; 3,27]). Analogiczne wyniki uzyskano metaanalizując wyniki badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z ITP (RR = 1,09 CI_{95%} [0,40; 2,96]).

Autorzy przeglądu Catala-Lopez 2012 wskazują na numerycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych stosujących agonistów TPO-R w porównaniu z grupami kontrolnymi. Podkreślają również wyższe (choć nieistotnie statystycznie) ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem lub romiplostymem. Jednocześnie wskazują, że biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów chorych na ITP, wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie agonistów TPO-R jest znikomy (i również nieistotny statystycznie).

10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ

10.1. Eltrombopag

W ocenie klinicznej eltrombopagu uwzględniono 3 badania z randomizacją, w których grupę kontrolną stanowiło placebo dodane do standardowego postępowania, w ramach którego dopuszczano możliwość stosowania leków zwiększających liczbę płytek w razie konieczności (leczenie ratunkowe). Wyniki uzyskane z randomizowanych prób klinicznych uzupełniono dwoma badaniami nierandomizowanymi bez grupy kontrolnej. Łącznie we wszystkich 5 pracach uczestniczyło 763 pacjentów (nie wliczano pacjentów, którzy w badaniu Bussel 2007 przyjmowali eltrombopag w dawce 30 mg/d, gdyż pacjenci ci nie zostali włączeni do analizy).

Na podstawie analizy badań z randomizacją wykazano, że w grupie otrzymującej eltrombopag odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie placebo. Jednocześnie w grupie eltrombopagu znamienne niższe było ryzyko wystąpienia krwawienia (zarówno ogółem, jak również krwawień istotnych klinicznie). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich. Przewagę eltrombopagu nad placebo w odniesieniu do odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie zaobserwowano zarówno w podgrupie pacjentów po zabiegu splenektomii, jak również w grupie chorych, u których takiego zabiegu nie przeprowadzono.

Eltrombopag nie różnił się w sposób istotny statystycznie od placebo pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, jak również działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania.

Skuteczność eltrombopagu, mierzona odpowiedzią na leczenie oraz redukcją krwawień ogółem, została potwierdzona w subpopulacjach stosujących dawki 50 mg/dobę i 75 mg/dobę, leczonych przez 6 tyg. oraz przez 26 tyg., a także w analizie obejmującej badania, w których wszyscy pacjenci z ramienia kontrolnego otrzymywali dodatkowe terapie zwiększające liczbę płytek krwi.

W 3 badaniach RCT oceniano jakość życia. W żadnym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.

W badaniach nierandomizowanych odpowiedź na leczenie uzyskało 85% pacjentów, natomiast krwawienia ogółem odnotowano u 26% leczonych eltrombopagiem, a zatem wyniki te wydają się być nieco korzystniejsze niż uzyskane w badaniach RCT, w których odpowiedź na leczenie uzyskiwało od 59% do 81% chorych leczonych eltrombopagiem (w zależności od badania i przyjętej definicji punktu

końcowego). Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego było stosunkowo wysokie (80%), aczkolwiek ciężkie działania niepożądane raportowano tylko u 2% chorych.

Zgony odnotowano u 6 pacjentów spośród 394 uczestniczących w badaniach nierandomizowanych oraz u 2 chorych biorących udział w badaniu RCT. Żaden zgon nie został uznany za mający związek z terapią eltrombopagiem.

Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia psychicznego i fizycznego w trakcie leczenia ocenianą w skali SF-36. Stwierdzono również istotną statystycznie poprawę wyniku uzyskiwanego przy pomocy kwestionariusza FACIT-Th, służącego do oceny obaw pacjentów związanych z ryzykiem krwawienia oraz z ograniczeniami w codziennej aktywności i relacjach społecznych.

Jakość i siłę dostępnych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej eltrombopagu należy ocenić jako zadawalającą. Dane z badań RCT wystarczające są do potwierdzenia skuteczności terapii mierzonej uzyskiwaniem odpowiedzią na leczenie oraz redukcją krwawień w okresie obserwacji do 26 tygodni (GRADE: wysoki). Ograniczeniem dostępnych badań RCT jest stosunkowo krótki okres obserwacji, co ma szczególnie znaczenie przy ocenie profilu bezpieczeństwa. Dostępne dane z badań RCT wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu terapii eltrombopagiem na wzrost ryzyka działań niepożądanych, w tym również ciężkich. Niemniej jednak krótki okres obserwacji oraz brak badań RCT zaprojektowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa sprawia, że uzyskane wyniki w tym zakresie obarczone są niepewnością (GRADE: średni). Uzupełnieniem powyższych danych są badania bez randomizacji potwierdzające skuteczność eltrombopagu, które wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii. Pomimo tych danych konieczne wydaje się dalsze monitorowanie bezpieczeństwa eltrombopagu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej np. w ramach rejestru pacjentów.

Tabela 35.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania eltrombopagu z placebo

Punkt końcowy	Wynik [CI _{95%}]	Liczba pacjentów (badań)	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg GRADE
Odpowiedź na leczenie	RB = 3,48 [2,46; 4,93]	387 (3)	12–30	wysoka
Krwawienia ogółem	RR = 0,76 [0,58; 0,98]	398 (3)	12–30	wysoka
Krwawienia istotne klinicznie (stopień 2–4 wg WHO)	RR = 0,63 [0,45; 0,89]	197 (1)	26 tyg.	wysoka
Krwawienia ciężkie	RR = 0,34 [0,08; 1,47]	197 (1)	26 tyg.	wysoka
Działania niepożądane	RR = 1,06 [0,76; 1,47]	427 (3)	12–30	średnia
Ciężkie działania niepożądane	RR = 1,30 [0,66; 2,56]	427 (3)	12–30	średnia

Punkt końcowy	Wynik [CI _{95%}]	Liczba pacjentów (badań)	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg GRADE
Utrata z badania na skutek działań niepożądanych	RR = 0,91 [0,43; 1,95]	427 (3)	12–30	średnia

Tabela 36.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla eltrombopagu

Punkt końcowy	Rodzaj badania	Odsetek	Liczba pacjentów (badań)	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg GRADE
Odpowiedź na leczenie	RCT	72,41%	387 (3)	12–30	wysoka
	nRCT	84,89%	387 (3)	30–123	niska
Krwawienia ogółem	RCT	39,41%	398 (3)	12–30	wysoka
	nRCT	26,21%	371 (3)	30–123	niska
Działania niepożądane	RCT	69,56%	427 (3)	12–30	średnia
	nRCT	80,27%	388 (3)	30–123	niska
Ciężkie działania niepożądane	RCT	10,37%	427 (3)	12–30	średnia
	nRCT	1,52%	154 (2)	30–52	niska
Zgony	RCT	<1%	427 (3)	6–24	średnia
	nRCT	1,64%	394 (3)	30–123	niska

10.2. Romiplostym

W ocenie klinicznej romiplostymu uwzględniono 3 badania z randomizacją, w których grupę kontrolną stanowiło placebo dodane do standardowego postępowania, w ramach którego dopuszczano możliwość stosowania leków zwiększających liczbę płytek w razie konieczności (leczenie ratunkowe). Spośród nich jedno badanie przeprowadzono na małej próbie oraz w krótkim okresie czasu (6 tygodni). Pozostałe dwie prace to randomizowane próby kliniczne, obejmujące łącznie 123 pacjentów, w których okres interwencji wynosił 24 tygodnie w jednej uczestniczyli pacjenci po splenektomii (N = 63), w drugiej chorzy z zachowaną śledzioną (N = 62).

Na podstawie badań z randomizacją wykazano, że stosowanie romiplostymu w porównaniu z placebo wiązało się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu odnotowano zarówno w populacji po zabiegu splenektomii, jak również w podgrupie z zachowaną śledzioną. Stosowanie romiplostymu w porównaniu z placebo wiąże się z niższym ryzykiem krwawień umiarkowanych do ciężkich. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich.

W badaniach nierandomizowanych odpowiedź na leczenie uzyskało 87% pacjentów, co koresponduje z wynikami pochodzącymi z randomizowanych prób klinicznych (82%), natomiast krwawienia ogółem odnotowano u 34% pacjentów leczonych romiplostymem. Na podstawie wyników oceny jakości życia przeprowadzonej w jednym badaniu RCT stwierdzono, że stosowanie romiplostymu nie wpływa na poprawę jakości życia w porównaniu z placebo. Wyniki pochodzące z badań nierandomizowanych wskazują na poprawę jakości życia po 48 tygodniach leczenia romiplostymem w stosunku do stanu pacjentów przed rozpoczęciem badania.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a placebo pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, jak również działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania. W badaniach nierandomizowanych jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u ponad 90% pacjentów, natomiast ciężkie działania niepożądane wystąpiły u ponad 14% leczonych. Dwa spośród 29 raportowanych zgonów uznano za mające związek z leczeniem.

Jakość i siłę dostępnych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej romiplostymu oceniono jako zadawalającą. Dane z badań RCT należy uznać za wystarczające do potwierdzenia skuteczności terapii mierzonej uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie oraz redukcją krwawień w okresie obserwacji do 24 tygodni (GRADE: wysoki). Ograniczeniem dostępnych badań RCT jest stosunkowo krótki okres obserwacji oraz mała liczebność populacji, co ma szczególnie znaczenie przy ocenie profilu bezpieczeństwa. Dostępne dane z badań RCT wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu terapii romiplostymem na wzrost ryzyka działań niepożądanych, w tym również ciężkich. Siła dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa romiplostymu została oceniona jako średnia, gdyż

uzyskane w nich wyniki cechowały się niską precyzją oraz stosunkowo krótkim (jak dla oceny profilu bezpieczeństwa) okresem obserwacji. Badania nierandomizowane wnoszą wprawdzie dodatkowe informacje na temat profilu bezpieczeństwa, jednak z uwagi na pojawiające się informacje o zgonach mających związek z leczeniem konieczne wydaje się dalsze ściśle monitorowanie profilu bezpieczeństwa romiplostymu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (np. w ramach rejestru pacjentów).

Tabela 37.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania romiplostymu z placebo – wyniki badań RCT

Punkt końcowy	Wynik [CI _{95%}]	Liczba pacjentów (badań)	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg GRADE
Odpowiedź na leczenie	RB = 8,33 [3,50; 19,93]	145 (3)	12–36	wysoka
Krwawienia istotne klinicznie (stopień 2–4 wg WHO)	RR = 0,45 [0,24; 0,87]	125 (2)	36	wysoka
Krwawienia ciężkie	RR = 0,59 [0,19; 1,81]	125 (2)	36	wysoka
Działania niepożądane	RR = 1,08 [0,99; 1,18]	125 (2)	36	średnia
Ciężkie działania niepożądane	RR = 0,20 [0,04; 1,10]	146 (3)	12–36	średnia
Utrata z badania na skutek działań niepożądanych	RR = 1,52 [0,16; 14,15]	125 (2)	36	średnia
Zgony	RR = 0,17 [0,02; 1,57]	125 (2)	36	średnia

Tabela 38.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla romiplostymu

Punkt końcowy	Rodzaj badania	Wynik	Liczba pacjentów (badań)	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg GRADE
Odpowiedź na leczenie	RCT	81,82%	145 (3)	12–36	wysoka
	nRCT	87,07%	673 (7)	3–104	niska
Krwawienia	RCT	15,48%	125 (2)	36	wysoka
	nRCT	34% ^a	291 (1)	3–244	niska
Działania niepożądane	RCT	100%	122 (2)	36	średnia
	nRCT	88,66% ^a	291 (1)	3–244	niska
Ciężkie działania niepożądane	RCT	2,00%	146 (3)	12–36	średnia
	nRCT	14,43% ^a	291 (1)	3–244	niska

Punkt końcowy	Rodzaj badania	Wynik	Liczba pacjentów (badań)	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg GRADE
Utrata z badania na skutek działań niepożądanych	RCT	nd	125 (2)	36	średnia
	nRCT	4,93% (n = 142) ^a	142 (1)	3–244	niska
Zgony	RCT	1,20%	125 (2)	36	średnia
	nRCT	5,56%	614 (4)	3–104	niska

a – wyniki pochodzą z największego badania dla danego punktu końcowego; ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono kumulacji

11. PORÓWNANIE POŚREDNIE

11.1. Ocena homogeniczności badań dla poszczególnych interwencji

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z romiplostymem, natomiast w badaniach randomizowanych oba leki oceniano względem placebo, dlatego konieczne wydaje się rozważenie możliwości porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną.

W trzech badaniach RCT dotyczących eltrombopagu okres interwencji wynosił 6–7 tygodni (Bussel 2007, Bussel 2009, TRA108109), natomiast w jednym 26 tygodni (RAISE). Romiplostym względem placebo porównywano w 3 pracach, w tym w dwóch terapię stosowano przez 24 tygodnie (Kuter 2008a, Kuter 2008b), a w jednej przez 6 tygodni (Bussel 2006). Badanie Bussel 2006 ze względu na małą liczebność próby jest niewystarczające do wnioskowania o skuteczność romiplostymu, a tym bardziej nie nadaje się do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Z powyższych rozważań wynika, że zbliżone pod względem okresu interwencji są badania Kuter 2008a i Kuter 2008b dla romiplostymu oraz badanie RAISE dla eltrombopagu. W dalszej części rozdziału przeprowadzono ocenę homogeniczności tych prac w odniesieniu do charakterystyki populacji, ryzyka wyjściowego w populacji, definicji punktów końcowych oraz stosowanych kointerwencji.

Charakterystyka populacji

Populacja włączona do wszystkich 3 badań była zbliżona pod względem wieku, płci oraz średniej liczby płytek. W badaniu dotyczącym eltrombopagu niższy niż w badaniu dla romiplostymu był odsetek pacjentów po splenektomii (35% vs 52%) oraz odsetek pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 3 terapie ITP (ELT: 56% vs ROM: 65%).

Ryzyko wyjściowe

Ryzyko wyjściowe (w grupie kontrolnej) uzyskania odpowiedzi na leczenie w obu badaniach dla romiplostymu (Kuter 2008a i Kuter 2008b) wynosi około 14%, a w badaniu dotyczącym eltrombopagu (RAISE) było wyższe – 28%. Ryzyko wystąpienia krwawienia (w stopniu ≥ 2 . wg WHO) w grupie kontrolnej badań dla romiplostymu wynosiło 34% zaś w grupie kontrolnej badań dla eltrombopagu 52%. Ryzyko wystąpienia krwawienia ciężkiego w grupie kontrolnej badań dla romiplostymu wynosiło 12%, natomiast w grupie kontrolnej badań dla eltrombopagu 6,6%.

Kointerwencje

We wszystkich 3 badaniach oprócz ocenianych interwencji dopuszczano również możliwość stosowania dodatkowych leków zwiększających liczbę płytek krwi. Odsetek pacjentów stosujących dodatkowe terapie w badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b wynosił odpowiednio 60% i 62%, podczas gdy w badaniu RAISE był niższy (50%).

Punkty końcowe

W badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako liczba płytek >50 tys./ mm^3 utrzymująca się przez co najmniej 4 tygodnie pomiędzy 2. i 25. tygodniem (odpowiedź przejściowa) lub >50 tys./ mm^3 przez 6 tygodni w czasie 8 ostatnich tygodni terapii (odpowiedź trwała). W badaniu RAISE odpowiedź na leczenie, zdefiniowana w protokole badania (jako pierwszorzędowy punkt końcowy) równoznaczna była z uzyskaniem liczby płytek mieszczącej się w zakresie 50–400 tys./ mm^3 co najmniej raz w trakcie trwania badania. Dostępne są wprawdzie wyniki badania RAISE dla odpowiedzi trwałej i przejściowej, zdefiniowanej w sposób analogiczny jak w badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b, jednakże analiza dla tego punktu końcowego opiera się na wynikach uzyskanych już po zakończeniu badania (analiza *post-hoc*). Dodatkowo, z uwagi na różną konstrukcję badania RAISE oraz badań Kuter 2008a i Kuter 2008b, częstość wykonywania pomiarów poziomu płytek w tych badaniach nie była jednakowa. W badaniu RAISE poziom płytek oznaczany był co tydzień w trakcie pierwszych 4 tygodni badania, a następnie co 4 tygodnie (częściej, gdy zachodziła konieczność zmiany dawkowania), natomiast w badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b pomiaru płytek dokonywano rutynowo co tydzień. Różnice w częstości oznaczania poziomu płytek w badaniach RAISE oraz Kuter 2008a i Kuter 2008b sprawiają, że pomimo identycznego zdefiniowania odpowiedzi trwałej i przejściowej uzyskane wyniki w tym zakresie nie mogą być traktowane jako porównywalne.

We wszystkich badaniach dostępne były dane na temat krwawień w stopniu 2. lub wyższym wg WHO oraz krwawień ciężkich. W badaniu RAISE podano dodatkowo informacje na temat krwawień ogółem.

We wszystkich badaniach oceniano działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane oraz utratę z badania z powodu działań niepożądanych, niemniej jednak żadne z tych badań nie było ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa.

Podsumowanie

Porównanie pośrednie eltrombopagu z romiplostymem metodą ilościową jest obarczone dużym ryzykiem niepewności ze względu na istotne różnice pomiędzy charakterystyką wyjściową badanych populacji. W grupie eltrombopagu niższy był odsetek pacjentów po splenektomii, odsetek chorych stosujących przed badaniem co najmniej 3 rodzaje terapii przeciwko ITP, jak również odsetek chorych stosujących terapie ITP w grupie kontrolnej. Niższe było również ryzyko wystąpienia krwawień ciężkich. Z kolei w grupie placebo w badaniu dla eltrombopagu wyższe było ryzyko krwawień istotnych klinicznie, jak również ryzyko uzyskania odpowiedzi na leczenie. Badania różniły się również definicją odpowiedzi na leczenie. Wobec tych różnic wnioskowanie na temat względnej skuteczności

i bezpieczeństwa obu leków przeprowadzono na podstawie analizy jakościowej, polegającej na zestawieniu wyników porównania obu leków względem placebo (Rozdz. 11.2). W aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy przedstawiono do wglądu wyniki porównania pośredniego obu leków za pomocą metody Buchera, aczkolwiek nie zostały one uwzględnione we wnioskowaniu z uwagi na ich niską wiarygodność. [64]

Tabela 39.
Porównanie badań randomizowanych oceniających eltrombopag i romiplostym w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym

Charakterystyka	RAISE	Kuter 2008a	Kuter 2008b
Wiek (mediana i zakres)	ELT: 47 (18–85) PLC: 52.5 (18–77)	ROM: 51 (27–88) PLC: 56 (26–72)	ROM: 52 (21–80) PLC: 46 (23–88)
% kobiet	69%	60%	69%
Czas trwania choroby (lata)	ELT: 1,6 PLC: 2,3	ROM: 2,5 PLC: 2,5	
Odsetek pacjentów po splenektomii	35%	100%	0%
% pacjentów leczonych ≥ 3 terapiami ITP	ELT: 56% PLC: 52%	ROM: 93% PLC: 95%	ROM: 37% PLC: 24%
Stosowane uprzednio terapie ITP	bd	GKS, IVIG, RTX, DAN, AZA, terapie cytotoksyczne	GKS, IVIG, RTX, DAN, AZA, terapie cytotoksyczne
Średnia liczba płytek przed terapią	16 tys./mm ^{3a}	19 tys./mm ³	14 tys./mm ³
Odsetek pacjentów stosujących dodatkowe terapie ITP w grupie PLC	50%	62%	60%
Odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe	ELT: 38% PLC: 63%	ROM: 22% PLC: 60%	
Ryzyko wyjściowe krwawień (≥ 2 stopnia wg WHO)	52%	34%	
Ryzyko wyjściowe krwawień ciężkich	6,56%	12,20%	
Odpowiedź na leczenie w grupie placebo	28%	14,3%	
Definicja odpowiedzi na leczenie	PLT 50–400 tys./mm ³	Odpowiedź trwała i przejściowa	
Definicja krwawienia	WHO Grade 2–4	WHO Grade 2–4	

a – mediana

11.2. Zestawienie wyników badań klinicznych dla eltrombopagu i romiplostymu (analiza jakościowa)

Ze względu na różnice w charakterystyce populacji, kointerwencjach oraz definicjach głównego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie) pomiędzy badaniami dla eltrombopagu i romiplostymu, nie można było przeprowadzić wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem. W celu zobrazowania ewentualnych różnic zestawiono wyniki uzyskane w badaniach dla poszczególnych leków, jednakże przy ich interpretacji należy zachować daleko idącą ostrożność.

Odpowiedź na leczenie

Eltrombopag i romiplostym są lekami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. W badaniach RCT stwierdzono, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie eltrombopagu mieścił się w granicach od 59% do 81%, natomiast dla romiplostymu wynosił 62,5 do 87,80%. Różnice w definicji punktu końcowego nie pozwalają jednak na jednoznaczną interpretację zaobserwowanych rozbieżności.

Badania nierandomizowane wskazują, że odpowiedź na leczenie uzyskiwano u ponad 80% pacjentów leczonych eltrombopagiem i romiplostymem.

Krwawienia

Eltrombopag i romiplostym w porównaniu z placebo zmniejszają ryzyko wystąpienia epizodu krwawienia w stopniu 2–4 wg WHO. Siła interwencji obu leków względem placebo wydaje być zbliżona, o czym świadczą wartości ryzyka względnego (0,63 vs 0,45), jak również NNT (5 vs 5). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami a placebo odnośnie ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich i zagrażających życiu. Odsetek takich zdarzeń w grupie eltrombopagu wynosił ok. 2%, w grupie romiplostymu był wyższy i wyniósł ponad 7%.

Badania nierandomizowane wskazują, że krwawienia ogółem odnotowywano u 27,5% leczonych eltrombopagiem oraz u 34% chorych stosujących romiplostym.

Działania niepożądane

Wyniki badań randomizowanych wskazują, że w porównaniu z placebo żaden z leków (eltrombopag, romiplostym) nie zwiększa w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii. Odsetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane był jednak nieco niższy w populacji leczonej eltrombopagiem niż w grupie otrzymującej romiplostym. Zależność tę wykazano zarówno w badaniach RCT (70% vs 100%), jak też w badaniach bez randomizacji (80% vs 93%).

Ciężkie działania niepożądane

W badaniach randomizowanych odnotowywano pojedyncze przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie leczonej eltrombopagiem (10%), jak i romiplostymem (2%). Żaden z leków nie różnił się w sposób istotny statystycznie względem placebo.

W badaniach bez randomizacji ciężkie działania niepożądane odnotowywano u 2% leczonych eltrombopagiem oraz u 18% otrzymujących romiplostym.

Zgony

Wśród chorych leczonych eltrombopagiem, podobnie jak w grupie pacjentów stosujących romiplostym występowały pojedyncze zgony, które jednak nie zostały uznane jako mające związek z leczeniem. W badaniach bez randomizacji odnotowano pojedyncze przypadki zgonów zarówno w grupie leczonej eltrombopagiem, jak i romiplostymem, jednakże w grupie eltrombopagu żaden zgon nie został uznany za mający związek z leczeniem, podczas gdy w grupie romiplostymu dwa zgony uznano za związane z terapią.

Zestawienie wyników badań RCT i nRCT dla eltrombopagu i romiplostymu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 40, Tabela 41).

Tabela 40.
Zestawienie wyników badań RCT dotyczących porównania eltrombopagu i romiplostymu względem placebo

Punkt końcowy	ELT vs PLC	ROM vs PLC
Parametry względne		
Odpowiedź na leczenie	RB = 3,48 [2,46; 4,93]	RB = 8,33 [3,50; 19,93]
Krwawienia istotne klinicznie (stopień 2–4 wg WHO)	RR = 0,63 [0,45; 0,89]	RR = 0,45 [0,24; 0,87]
Krwawienia ciężkie	RR = 0,34 [0,08; 1,47]	RR = 0,59 [0,19; 1,81]
Działania niepożądane	RR = 1,06 [0,76; 1,47]	RR = 1,08 [0,99; 1,18]
Ciężkie działania niepożądane	RR = 1,30 [0,66; 2,56]	RR = 0,20 [0,04; 1,10]
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych	RR = 0,91 [0,43; 1,95]	RR = 1,52 [0,16; 14,15]
Parametry bezwzględne		
Odpowiedź na leczenie	NNT = 2 [2; 3]	NNT = 2 [2; 2]
Krwawienia istotne klinicznie (stopień 2–4 wg WHO)	NNT = 6 [3; 24]	NNT = 6 [3; 45]
Krwawienia ciężkie	RD = -0,04 [-0,11; 0,02]	RD = -0,05 [-0,17; 0,06]

Punkt końcowy	ELT vs PLC	ROM vs PLC
Działania niepożądane	RD = 0,03 [-0,15; 0,21]	RD = 0,075 [-0,008; 0,159]
Ciężkie działania niepożądane	RD = 0,01 [-0,03; 0,06]	RD = -0,02 [-0,07; 0,04]
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych	RD = -0,01 [-0,06; 0,05]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]
Zgony	1,52% vs 0,78%	1,20% vs 7,14%

Tabela 41.
Zestawienie wyników badań RCT i nRCT dotyczących eltrombopagu i romiplostymu

Punkt końcowy	Rodzaj badania	ELT	ROM
Odpowiedź na leczenie	RCT	72,41% (n = 261)	81,82% (N = 99)
	nRCT	84,89% (N = 364)	87,37% (N = 741)
Odpowiedź na leczenie ogółem (odpowiedź trwała lub przejściowa)	RCT	81% (N = 95)	83,13% (N = 83)
	nRCT	nd	nd
Krwawienia (Grade 1–4 wg WHO)	RCT	39,41% (N = 269)	bd
	nRCT	26,21% (N = 351)	34% (N = 291) ^a
Krwawienia (Grade 2–4 wg WHO)	RCT	32,59% (N = 135)	15,48% ^a (N = 84)
Krwawienia ciężkie	RCT	2,22% (N = 135)	7,14% (N = 84)
Działania niepożądane	RCT	69,56% (N = 299)	100% (N = 83)
	nRCT	80,27% (N = 365)	88,66% (N = 291) ^a
Ciężkie działania niepożądane	RCT	10,37% (N = 299)	2,00% (N = 100)
	nRCT	1,52% (N = 66)	14,43% (N = 291) ^a
Utrata z powodu działań niepożądanych	RCT	6,35% (N = 299)	3,61% (N = 83)
	nRCT	nd	4,93% (N = 142) ^a
Zgony	RCT	<1% (N = 299)	1,2% (N = 83)
	nRCT	1,64% (N = 365)	4,39% (N = 521)

a – wyniki pochodzą z największego badania dla danego punktu końcowego; ze względu na heterogeniczność badań, nie przeprowadzono kumulacji

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Na podstawie badań RCT wykazano, że eltrombopag skutecznie zwiększa liczbę płytek krwi (odpowiedź na leczenie) oraz istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko krwawienia. Zaobserwowane różnice należy uznać za istotne klinicznie, o czym świadczą niskie wartości NNT, wskazujące na znaczną różnicę w sile interwencji pomiędzy eltrombopagiem a placebo. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a placebo odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, a także utraty z badania z powodu działań niepożądanych. Analiza w podgrupach wskazuje, że eltrombopag skutecznie zwiększa liczbę płytek krwi zarówno u pacjentów po przebytej splenektomii, jak również wśród chorych bez wcześniejszej splenektomii, a wielkość efektu zdrowotnego (siła interwencji) wydaje się być zbliżona w obu subpopulacjach.

Na podstawie badań RCT i nRCT, w których łącznie wzięło udział ponad 700 pacjentów, stwierdzono, że stosowanie eltrombopagu związane było z wystąpieniem działań niepożądanych u 46–87% chorych, podczas gdy ciężkie działania niepożądane raportowano znacznie rzadziej (2–15%). **W trakcie leczenia odnotowano w sumie 8 zgonów (1%), przy czym żaden nie został uznany za mający związek z leczeniem.**

Romiplostym, podobnie jak eltrombopag jest lekiem o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do zwiększania liczby płytek krwi zarówno u pacjentów po splenektomii, jak również u chorych z zachowaną śledzioną. Wykazano również, że stosowanie romiplostymu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia krwawień umiarkowanych do ciężkich (WHO Grade 2–4) w stosunku do placebo.

W badaniach randomizowanych nie stwierdzono różnic pomiędzy romiplostymem a placebo odnośnie ryzyka działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty z badania z powodu działań niepożądanych. W badaniach bez randomizacji jakiegokolwiek działania niepożądane występowały u około 90% pacjentów, natomiast ciężkie działania niepożądane u około 15%. **Łącznie we wszystkich badaniach odnotowano 29 zgonów (5%), z których 2 zostały uznane za mające związek z leczeniem.**

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie eltrombopagu z romiplostymem. Różnice w charakterystyce badań oraz definicjach punktów końcowych (odpowiedź na leczenie) we włączonych badaniach uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo).

Podsumowując, w świetle dostępnych dowodów naukowych eltrombopag i romiplostym są lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłej ITP. Nie ma natomiast podstaw do stwierdzenia istotnych klinicznie różnic pomiędzy nimi.

13. DYSKUSJA

Analiza efektywności klinicznej dotyczyła określenia skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu eltrombopag w leczeniu chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną na podstawie badań klinicznych odnalezionych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Analiza przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. [65]

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie przeprowadzonej uprzednio analizy problemu decyzyjnego, która wykazała brak jednolitego standardu odnośnie leczenia pacjentów z przewlekłą ITP. Na podstawie wytycznych ustalono, że w analizowanej jednostce chorobowej ugruntowane jest postępowanie w I linii, które stanowi podawanie chorym preparatów z grupy glikokortykosteroidów oraz wykonywanie w II linii zabiegów splenektomii. Nie ma natomiast jednolitych standardów postępowania w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do wykonania splenektomii. W odnalezionych wytycznych postępowania wymienia się od kilku do kilkunastu potencjalnych preparatów, spośród których jedynie skuteczność agonistów receptora trombopoetyny (eltrombopag i romiplostym) została wykazana w ramach badań RCT. Dla większości z pozostałych preparatów nawet dane z badań niższego poziomu wiarygodności są ograniczone, na co wskazują opublikowane przed kilku laty opracowania wtórne (Vesely 2004 i Godeau 2007). Stwierdzono w nich, że spośród aktualnie dostępnych opcji najlepszą skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa cechuje się rytuksymab, aczkolwiek wobec braku badań z randomizacją preparat ten dotychczas nie został zarejestrowany w leczeniu ITP. Biorąc jednak pod uwagę ograniczenia powyższych opracowań (ostatnie przeszukanie w 2006 roku, niekompletne wyszukiwanie), w ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu identyfikacji wszystkich opublikowanych prac na temat zastosowania rytuksymabu w leczeniu ITP. Potwierdzono wnioski z wcześniejszych doniesień, iż dostępne są jedynie niskiej jakości badania bez randomizacji, przeprowadzone na małych liczebnie próbach, heterogeniczne pod względem rodzaju interwencji oraz metodyki. Celem zobrazowania jakości dostępnych badań dla rytuksymabu, wyniki analizy klinicznej dla tego preparatu zamieszczono w Aneksie ([37]).

Analiza problemu decyzyjnego wskazała, że niewątpliwie alternatywą dla eltrombopagu jest romiplostym – preparat o zbliżonym mechanizmie działania, stający się standardem postępowania w populacji chorych będących przedmiotem niniejszej analizy. Niezależnie od tego eltrombopag porównano z placebo w oparciu o badania z randomizacją, w których dopuszczano (w obu ramionach) podawanie pacjentom w ramach leczenia ratunkowego dodatkowych leków zwiększających poziom płytek krwi. W tym celu stosowano u pacjentów preparaty z grup: GKS, IVIG, DAN, CsA, MFM, leki immunosupresyjne, a także wykonywano u nich splenektomię i transfuzje płytek krwi.

W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, CENTRAL), jak również specyficzne dla tematyki hematologicznej, co zaowocowało identyfikacją 5 badań dla eltrombopagu (w tym 3 RCT) oraz 11 badań dla romiplostymu (w tym 3 RCT). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z romiplostymem.

Jakość badań RCT oceniana wg skali Jadad wahała się w granicach od 3 (2 badania) do 5 (2 badania) punktów na 5 możliwych. Większość prac nierandomizowanych cechowała się niską jakością metodyczną (brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, brak grupy kontrolnej oraz stosunkowo mała liczebność próby).

Badania randomizowane włączone do porównania eltrombopagu z placebo charakteryzowały się różnorodnością pod względem rasy pacjentów, charakterystyki interwencji (różne dawki, możliwość przyjmowania dodatkowego leczenia), czasu trwania terapii i okresu obserwacji. Podobne różnice odnotowano w obrębie badań bez randomizacji. Wydaje się, że źródłem powyższych różnic jest w dużej mierze różnorodność populacji docelowej, która w praktyce klinicznej stosować będzie eltrombopag. Świadczą o tym wyniki metaanalizy wszystkich dostępnych prac, w których nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej pomiędzy badaniami. Jednocześnie wykazano, że eltrombopag w porównaniu z placebo zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie oraz redukuje ryzyko krwawień, nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia oraz ryzyka działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, prowadzących do utraty z badania). Mając na uwadze różnorodność pomiędzy badaniami, analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o wyniki pojedynczych badań, a kumulację ilościową wykonano w celu uzupełnienia wyników pojedynczych badań. Przeprowadzono ponadto analizy w podgrupach jednolitych pod względem charakterystyki populacji (w tym wyłoniono grupę pacjentów po przebytym zabiegu splenektomii), okresu obserwacji i wielkości dawki, które potwierdziły rezultaty uzyskane w metaanalizie łącznej. Warto też zwrócić uwagę, że wyniki kluczowych badań (RAISE, Bussel 2009) potwierdzają wyniki metaanaliz.

Dla romiplostymu odnaleziono 2 badania RCT III fazy, zaprojektowane w identyczny sposób. W jednym z nich uczestniczyli pacjenci po splenektomii (Kuter 2008a), natomiast w drugim chorzy z zachowaną śledzioną (Kuter 2008b). Z wyjątkiem różnic odnośnie zabiegu splenektomii zarówno charakterystyka wyjściowa, jak i uzyskane wyniki wskazują na dużą jednorodność tych badań. W dostępnych publikacjach dane odnośnie odpowiedzi na leczenie zaprezentowano oddzielnie dla każdej populacji, natomiast dla pozostałych punktów końcowych wyniki zaprezentowano łącznie. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono metaanalizę tych badań odnośnie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Dodatkowo do metaanalizy włączono również trzecie, niewielkie pod względem liczebnym badanie RCT. Podobnie jak w przypadku eltrombopagu, również romiplostym okazał się bardziej skuteczny niż placebo pod względem wzrostu liczby płytek oraz redukcji krwawień.

Przeprowadzono także ocenę eltrombopagu i romiplostymu względem placebo w podgrupach wyodrębnionych ze względu na przebyty zabieg splenektomii, która potwierdziła wyniki uzyskane dla

populacji ogólnej, wskazujące że eltrombopag i romiplostym znamienne statystycznie zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie zarówno u chorych po zabiegu splenektomii, jak również w grupie bez wcześniejszej splenektomii. Nie zaobserwowano również istotnej zależności pomiędzy siłą interwencji a przebyciem zabiegu usunięcia śledziony.

Odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie granicznej wartości płytek krwi jest zastępczym punktem końcowym. Istnieje dobrze udokumentowana, odwrotna zależność pomiędzy liczbą płytek a wzrostem ryzyka krwawień, w tym również ciężkich. [66] Bezpośrednie znaczenie dla pacjenta mają jednak takie zdarzenia jak krwawienia, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz ryzyko nawrotu. Wykazano, że zarówno eltrombopag, jak i romiplostym redukują ryzyko krwawień w stopniu 2. lub wyższym wg WHO. Wykazano również, że eltrombopag podnosi liczbę płytek relatywnie szybko (>50% odpowiedzi na leczenie uzyskano do 15 dnia terapii) oraz że odpowiedź na leczenie utrzymuje się przez około 7 dni po zakończeniu podawania eltrombopagu. Również w przypadku romiplostymu – po zaprzestaniu leczenia liczba płytek krwi spada do poziomu poniżej 50 tys./mm³ w czasie około 2 tygodni (pomiaru dokonuje się w 1-tygodniowych odstępach). [61, 67]

Badania randomizowane dla eltrombopagu oraz romiplostymu nie były zaprojektowane do oceny działań niepożądanych, zwłaszcza tych, które występują stosunkowo rzadko, dlatego stwierdzenie w nich braku różnic między lekami a placebo nie może być traktowane jako potwierdzenie bezpieczeństwa. W związku z tym poszerzono analizę o badania nierandomizowane w celu przeprowadzenia szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa. Spośród odnalezionych badań nierandomizowanych kryteria włączenia do analizy spełniło 13 prac. Wszystkie były badaniami jednoramiennymi, obejmującymi łącznie ponad 1000 pacjentów (356 w badaniach dla eltrombopagu i 891 w badaniach dla romiplostymu), których obserwowano przez okres od 3 do 244 tyg. Na podstawie badań nRCT stwierdzono, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi oraz z ciężkimi działaniami niepożądanymi był numerycznie wyższy wśród pacjentów stosujących romiplostym niż u pacjentów leczonych eltrombopagiem, aczkolwiek wnioskowanie na temat różnic między tymi lekami obarczone jest dużą niepewnością. W trakcie leczenia eltrombopagiem zanotowano w sumie 8 zgonów (1%), z których żaden nie został oceniony jako mający związek z leczeniem. W badaniach dla romiplostymu odnotowano 33 zgony (4%), z których dwa zostały określone jako mające związek z terapią.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań porównujących bezpośrednio eltrombopag i romiplostym. Obecność badań porównujących te interwencje z placebo daje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (placebo). Wstępem do takiej analizy jest ocena homogeniczności badań zarówno pod względem charakterystyki pacjentów, jak i metodyki prób klinicznych. Każda istotna różnica pomiędzy badaniami w wymienionych obszarach obniża wiarygodność wyników porównania pośredniego.

W trakcie analizy homogeniczności badań stwierdzono różnice w charakterystyce pacjentów. Dotyczyły one tak istotnych kwestii jak odsetek pacjentów, u których wykonano splenektomię, odsetek

pacjentów w grupie placebo stosujących dodatkowe terapie ITP czy wreszcie ryzyko wyjściowe krwawień istotnych klinicznie. Wśród różnic pomiędzy badaniami najbardziej istotna wydaje się być kwestia definicji odpowiedzi na leczenie, która była głównym punktem końcowym zarówno w badaniach dla romiplostymu, jak i dla eltrombopagu. Romiplostym oceniano definiując odpowiedź summaryczną jako uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./ mm^3 przez 4 tygodnie (odpowiedź przejściowa) lub przez 6 tygodni w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia (odpowiedź trwała). Z kolei w badaniach dotyczących eltrombopagu odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie zakresu wartości poziomu płytek ($50\text{--}400$ tys./ mm^3) co najmniej raz w trakcie badania. Dostępne są wprawdzie wyniki badania RAISE (dla eltrombopagu) dla odpowiedzi ogółem, zdefiniowanej w sposób podobny jak w badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b, jednakże analiza dla tego punktu końcowego została przeprowadzona na podstawie danych zebranych już po zakończeniu badania (analiza post-hoc). Ze względu na odmienną konstrukcję badań dla eltrombopagu i romiplostymu, oceny poziomu płytek dokonywano w nich w różnych interwałach czasowych (w badaniach dla eltrombopagu początkowo co tydzień, a następnie co 4 tygodnie, w badaniach dla romiplostymu co tydzień przez cały czas trwania badania). Ponieważ definicja odpowiedzi ogółem opiera się na ocenie odsetka pacjentów, którzy uzyskali określony poziom płytek w trakcie kolejnych cotygodniowych pomiarów, nie wszyscy pacjenci w badaniu dla eltrombopagu mogli być pod tym kątem ocenieni, gdyż nie wszyscy mieli wykonywany pomiar płytek wystarczająco często. Z uwagi na powyższe różnice uznano, że ilościowe porównanie pośrednie pomiędzy eltrombopagiem a romiplostymem odnośnie odpowiedzi na leczenie byłoby obarczone zbyt dużą niepewnością, by wnioskowanie na jego podstawie było wiarygodne.

Definicje pozostałych punktów końcowych dla porównywanych preparatów wydają się być zbieżne. Jednakże, wobec istotnych różnic pomiędzy charakterystykami pacjentów w głównych badaniach dla eltrombopagu i romiplostymu, wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego między tymi lekami nie jest uzasadnione. Z uwagi na te różnice uznano, że porównanie pośrednie również w stosunku do tych punktów końcowych nie jest uprawnione.

Analogiczną argumentację przedstawiła w 2010 roku australijska agencja HTA (PBAC), odrzucając wniosek o refundację eltrombopagu oparty na wynikach porównania pośredniego eltrombopagu i romiplostymu. W uzasadnieniu podano, że stopień heterogeniczności populacji oraz różnice w metodyce badań uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego i wnioskowanie na jego podstawie o porównywalnej skuteczności obu preparatów. [68]

Odmienne podejście zaprezentowała brytyjska agencja HTA (NICE). Oceniając w 2011 roku preparat Revolade®, dopuściła dowody naukowe pochodzące z porównania pośredniego eltrombopagu z romiplostymem. Wskazywały one na istotną statystycznie przewagę romiplostymu odnośnie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (OR = 0,17 [0,03; 0,82]) w populacji ogólnej, podczas gdy nie zaobserwowano różnic w subpopulacjach wydzielonych ze względu na status splenektomii. W dokumencie zastrzeżono jednocześnie, że z uwagi na różnice w populacjach pacjentów oraz sam charakter porównania pośredniego uzyskane wyniki obarczone są istotną niepewnością. [69]

W roku 2011, przygotowując kolejną rekomendację dla eltrombopagu, PBAC podtrzymał swoje stanowisko na temat niepewności związanej z wnioskowaniem na podstawie porównania pośredniego eltrombopagu i romiplostymu z wykorzystaniem danych z badań RAISE i Kuter 2008. [70] Zwrócono równocześnie uwagę, że w chwili obecnej wyniki tych badań stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe (best available evidence) odnoszące się do efektywności klinicznej tych preparatów. Z tego względu w swojej najnowszej decyzji PBAC, opierając się na wynikach badań RAISE i Kuter 2008, rekomenduje finansowanie eltrombopagu jako leku wysokospecjalistycznego. Populację docelową stanowią pacjenci po splenektomii, u których inne sposoby leczenia farmakologicznego nie dają zadowalających rezultatów, oraz chorzy, którzy mają przeciwwskazania do wykonania zabiegu splenektomii.

Biorąc pod uwagę heterogeniczność populacji w badaniach dla romiplostymu i eltrombopagu w niniejszej analizie wnioskowanie na temat względnej skuteczności obu leków przeprowadzono w sposób jakościowy, ograniczając się do stwierdzenia, że zarówno eltrombopag, jak i romiplostym są preparatami o udowodnionej skuteczności, a jakiegokolwiek ilościowe porównanie pośrednie obarczone jest zbyt dużą niepewnością, aby mogło stanowić podstawę do określenia przewagi jednego leku nad drugim. Porównanie parametrów względnych i bezwzględnych dla odpowiedzi na leczenie i ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie pozwala na stwierdzenie, że siła interwencji obu preparatów jest zbliżona. Różnice w wielkości RB dla odpowiedzi na leczenie pomiędzy eltrombopagiem a romiplostymem (3,66 vs 8,33) wynikają po części ze sposobu obliczania tego parametru. Wartość parametru RR/RB jest wrażliwa na obecność w metaanalizie badań, w których w jednym z ramion nie zaobserwowano zdarzeń (z sytuacją taką mamy do czynienia w jednym z badań dla romiplostymu). Porównanie parametrów bezwzględnych (NNT) wskazuje, że teza o porównywalności siły obu interwencji jest uzasadniona (1,90 vs 1,36 w horyzoncie czasowym 24–26 tygodni).

W toku analizy odnaleziono 5 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunizacyjną. [19, 60, 71–75] Spośród nich 2 zostały ocenione jako nieaktualne (Profit 2006, Liebman 2008) i ich wyniki nie zostały szczegółowo opisane.

W przeglądzie systematycznym Zeng 2011 zaprezentowano wyniki 6 badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów TPO-R (eltrombopag, romiplostym) u pacjentów z przewlekłą ITP (zarówno przed, jak i po splenektomii). [76] Przegląd obejmował 808 pacjentów. Ustalono, że w porównaniu z PLC lub standardową opieką medyczną (SOC) – pomimo statystycznie istotnego podniesienia liczby płytek krwi – nie ma dowodów na ograniczanie częstości występowania poważnych krwawień (grade 3–4) przez agonistów TPO-R w przewlekłej ITP. Częstość występowania krwawień ogółem (grade 1–4) była jednak znacznie niższa w grupie TPO-R w porównaniu z PLC, ale nie w porównaniu z SOC. Stwierdzono też, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem związane ze stosowaniem agonistów TPO-R jest podobne do ryzyka związanego z PLC i SOC. Występowanie ciężkich działań niepożądanych było podobne w grupach leczonych agonistami TPO-R i PLC oraz istotnie statystycznie niższe niż w grupie SOC. Interpretując wnioski z tego przeglądu,

należy mieć na uwadze, że włączono do niego wszystkie badania dotyczące agonistów TPO-R – również te, które obejmowały pacjentów przed zabiegiem splenektomii (i bez przeciwwskazań do niej).

W dokumencie opublikowanym w 2009 roku na łamach *Prescrire International* autorzy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a placebo w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawień. [77] Przywołują w tym zakresie dane uzyskane w badaniach Kuter 2008a i Kuter 2008b, które były również przedmiotem niniejszej analizy. W jej ramach faktycznie wykazano, że brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich. Biorąc pod uwagę wszystkie klinicznie istotne krwawienia (WHO Grade 2-4), można natomiast stwierdzić, że stosowanie romiplostymu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego typu zdarzeń. W przywołanej publikacji z 2009 roku [77] autorzy przedstawiają również wyniki porównania pośredniego pomiędzy romiplostymem a eltrombopagiem, które wskazują na przewagę romiplostymu w stosunku do odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Należy jednak pamiętać o istotnych różnicach w charakterystyce wyjściowej populacji obu badań, jak również w zakresie definicji punktów końcowych, które podważają wiarygodność wyników opublikowanych przez *Prescrire* w 2009 roku.

14. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

- Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących eltrombopag i romiplostym.
- Stwierdzono wysoki stopień heterogeniczność badań, nie pozwalający na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.
- Wyniki analizy skuteczności oparto głównie na danych z badań klinicznych o relatywnie krótkim okresie obserwacji (od 7 do 36 tygodni).
- Część wyników dotyczących skuteczności pochodziła z badań jednoramiennych, które uniemożliwiają porównawczą analizę wyników.
- W części publikacji raportowano wyniki tych samych pacjentów (populacje częściowo się pokrywały), co mogło mieć wpływ na skumulowany wynik.
- W większości badań główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępcze punkty końcowe (surogaty), takie jak liczba płytek we krwi, odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi, itp.

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy efektywności, niemniej jednak wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianych interwencji.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę HTA Consulting zasadami numerowania kolejnych wersji analiz efektywności i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna, poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych”, uzyskuje numer 2.0.

15. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (3.1.2010).
2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Kraków 2005.
3. Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009; 66(2 Suppl 2):S4–10.
4. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):515–519.
5. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *The Oncologist*. 2009; 14(1):12–21.
6. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. ██████████ ██████████.
7. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2009; (71):3–7.
8. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*. 2003; 122(6):966–974.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386–2393.
10. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168–186.
11. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94(3):909–913.
12. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(11):2377–2383.
13. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
14. Niesiołędzka-Krężel J. [Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: standard treatment and new approach to treatment]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2003; 109(5):541–550.
15. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113(26):6511–6521.
16. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1):3–40.
17. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*. 2004; 79(4):504–522.
18. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European Journal of Haematology*. 2006; 76(3):210–216.
19. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):535–556.
20. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1):3–40.
21. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9):2549–2554.
22. Cines DB, Wilson SB, Tomaski A, et al. Platelet antibodies of the IgM class in immune thrombocytopenic purpura. *The Journal of Clinical Investigation*. 1985; 75(4):1183–1190.
23. Opinia eksperta - ██████████
24. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1):3–40.
25. Provan D. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2003; 120(4):574–596.
26. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, et al. 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):547–553.
27. Bussel JB. Eltrombopag, an Oral Platelet Growth Factor, for Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *The Journal of Supportive Oncology*. 2007; 5(4):66–67.
28. AOTM. Romiplostim - Rekomendacja Prezesa AOTM ws kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej, leczenie

- samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. AOTM http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf (27.7.2011).
29. Eltrombopag - charakterystyka produktu leczniczego; FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_SumR.pdf (15.12.2009).
30. EMA. EPARs for authorised medicinal products for human use - Revolade. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001110/human_med_001322.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true (9.3.2012).
31. GSK Commercial Sp. z o.o. Eltrombopag - charakterystyka produktu leczniczego, Polska. GSK.
32. GSK reports Promacta®/Revolade® (eltrombopag) significantly increased platelet counts and reduced bleeding in long-term study of patients with chronic ITP. http://www.gsk.com/media/pressreleases/2008/2008_pressrelease_10135.htm (16.12.2009).
33. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use summary of positive opinion for REVOLADE.
34. Romiplostim - rejestracja leku; FDA. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm129224.htm> (16.12.2009).
35. Romiplostym - charakterystyka produktu leczniczego; EMA - Aneks 1 EU/1/08/497/003. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nplate/H-942-PI-pl.pdf> (16.12.2009).
36. Romiplostim - charakterystyka produktu leczniczego; EME. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000942/human_med_000938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (9.3.2012).
37. ██████████ Analiza kliniczna rytuksymabu w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną - ANEKS. ██████████
38. NICE. Pre-operative tests. Clinical Guidelines, <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=10919> (4.1.2010).
39. GSK. A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - wyniki nieopublikowane.
40. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
41. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
42. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763):393–402.
43. Bussel J, Saleh I, Salama A, et al. Improvement in fatigue and health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: the extend study. *Haematologica*. 2009; 94(s2):94–95.
44. Saleh M. Long-Term Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Oral Eltrombopag: Results From the EXTEND Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;
45. Bussel JB, Psaila B, Saleh MN, et al. Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment with Eltrombopag in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):3431.
46. Maddrey WC, Cheng G, Khelif A, et al. Evaluation of hepatobiliary parameters during eltrombopag treatment in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstracts):Abstract 2410.
47. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355(16):1672–1681.
48. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610):395–403.
49. Kuter. Long-term efficacy and safety of romiplostim treatment of adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): Final report from an open-label extension study. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2010; Abstract 68:
50. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; 113(10):2161–2171.
51. Bussel J. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study. Abstract no. 681. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 22(114):
52. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Oral Eltrombopag for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):3432.
53. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-Term Treatment with Romiplostim in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): 3-Year Update from An Open-Label Extension Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):402.
54. Janssens A. Interim results from an international, multicenter, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Haematologica*. 2011; 96(s2): abstakt 0223:91.

55. Khellaf M. Paper: Safety and Efficacy of Romiplostim in Immune Thrombocytopenia (ITP) in the « real-life » : Result of the French Experience in 72 Adults. <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper18755.html> (18.12.2009).
56. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*. 2011; 118(16):4338–4345.
57. Kuter D, Bussel J, George J, et al. Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: 48-Week Update. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):476.
58. Mathias. Health-related quality of life (HRQOL) in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients: results from a long-term study of romiplostim. *Haematologica*. 2011; 92(s2)(Abstract 0792):
59. Valcarcel D, Moreno E, Portos J, et al. Potential applications of romiplostim in the daily practice. *Haematologica*. 2010; 95(s2):746–747.
60. Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, et al. Risk of thromboembolism treated with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica*. 2012;
61. 2008-4366b1-02-GSK.pdf (Obiekt application/pdf). <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4366b1-02-GSK.pdf> (18.12.2009).
62. Gregory Cheng, Michael D. Tarantino, Terry Gernsheimer, et al. Platelet Counts Following Eltrombopag Discontinuation in Patients With Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Platelet Counts Following Eltrombopag Discontinuation in Patients With Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *American Society of Hematology (ASH)*; 2009; New Orleans, LA. .
63. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Nplate (romiplostim) – Nowe zalecenia dotyczące dostosowania dawki u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz ostrzeżenia dotyczące jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami czynności wątroby. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1362/original/Komunikat.pdf?1292510290 (8.8.2012).
64. ██████████ Analiza kliniczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (itp) – wyniki porównania pośredniego eltrombopagu i romiplostymu - ANEKS. ██████████
65. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration www.cochrane-handbook.org.
66. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160(11):1630–1638.
67. 2008-4345b1-02-AMGEN.pdf (Obiekt application/pdf). <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b1-02-AMGEN.pdf> (18.12.2009).
68. PBAC. Public summary document - Eltrombopag. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/51ADEF51C9FA9B81CA25785500F1768/\\$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%20PSD%202010-11%205-7%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/51ADEF51C9FA9B81CA25785500F1768/$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%20PSD%202010-11%205-7%20FINAL.pdf) (9.8.2011).
69. NICE. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13250/51269/51269.pdf>.
70. PBAC. Public summary document - Eltrombopag. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/82191315F2AC6D68CA2578BD008356EF/\\$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/82191315F2AC6D68CA2578BD008356EF/$File/Eltrombopag%20REVOLADE%20GSK%207-4%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (9.8.2011).
71. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(2):112–120.
72. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(1):25–33.
73. Profit L. Eltrombopag: the emerging evidence of its therapeutic value in thrombocytopenia. *Core Evidence*. 2006; 1(4):221–231.
74. Ramanarayanan J, Brodzik F, Czuczman MS, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Refractory/Relapsed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): Results of a Meta-Analysis of 299 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):1076.
75. Liebman H, Henry D, Lefrere F, et al. Long-Term Safety Profile of Romiplostim in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):3415.
76. Zeng Y, Duan X, Xu J, et al. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; (7):CD008235.
77. Romiplostim: new drug. *Thrombocytopenic purpura: for selected patients, with close monitoring*. *Prescrire International*. 2009; 18(104):246.

16. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej	27
Tabela 2. Definicje odpowiedzi w badaniach dla eltrombopagu	35
Tabela 3. Charakterystyka badań RCT dla eltrombopagu	37
Tabela 4. Charakterystyka badań nRCT dla eltrombopagu	37
Tabela 5. Definicje odpowiedzi w badaniach dla romiplostymu	39
Tabela 6. Charakterystyka badań RCT dla porównania romiplostymu z placebo	40
Tabela 7. Charakterystyka badań nRCT dla romiplostymu	41
Tabela 8. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, dla porównania eltrombopagu z placebo, w zależności od wpływu innych czynników	42
Tabela 9. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo	43
Tabela 10. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie eltrombopagu – badania nierandomizowane	45
Tabela 11. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia ogółem (stopień 1–4 wg WHO), dla porównania eltrombopagu z placebo	46
Tabela 12. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia ogółem (stopień 1-4 wg WHO) w grupie eltrombopagu – badania nRCT	48
Tabela 13. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, dla porównania eltrombopagu z placebo	49
Tabela 14. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie eltrombopagu – badania nRCT	51
Tabela 15. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, dla porównania eltrombopagu z placebo	52
Tabela 16. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, w grupie eltrombopagu – badania nRCT	54
Tabela 17. Odsetek pacjentów utraconych z badania na skutek wystąpienia działań niepożądanych dla porównania eltrombopagu z placebo	54
Tabela 18. Odsetek zgonów dla porównania eltrombopagu z placebo	56
Tabela 19. Odsetek zgonów w grupie eltrombopagu – badania nRCT	56
Tabela 20. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 dla porównania eltrombopag vs placebo	57
Tabela 21. Szczegółowa ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36v2 dla porównania eltrombopag vs placebo na podstawie badania RAISE	57
Tabela 22. Szczegółowa ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy SF-26 oraz FACIT-Fatigue i FACIT-Th na podstawie badania EXTEND	58
Tabela 23. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie dla porównania romiplostymu z placebo	61
Tabela 24. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie romiplostymu – badania nRCT	62
Tabela 25. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, w grupie romiplostymu – badania nRCT	63
Tabela 26. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie romiplostymu – badania nRCT	65
Tabela 27. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, w grupie romiplostymu – badania nRCT	66
Tabela 28. Odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych w grupie romiplostymu – badania nRCT	68
Tabela 29. Odsetek zgonów w grupie romiplostymu – badania nRCT	69

Tabela 30. Ocena jakości życia dla porównania romiplostym vs placebo.....	70
Tabela 31. Ocena jakości życia (skala ITP-PAQ) pacjentów leczonych romiplostymem.....	70
Tabela 32. Zestawienie wyników badań dla eltrombopagu, z podziałem na wyniki uzyskane w populacji pacjentów po splenektomii i bez splenektomii.....	74
Tabela 33. Zestawienie wyników badań dla romiplostymu, z podziałem na wyniki uzyskane w populacji pacjentów po splenektomii i bez splenektomii.....	77
Tabela 34. Istotne statystycznie działania niepożądane	84
Tabela 35. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania eltrombopagu z placebo.....	87
Tabela 36. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla eltrombopagu	88
Tabela 37. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania romiplostymu z placebo – wyniki badań RCT.....	90
Tabela 38. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla romiplostymu.....	90
Tabela 39. Porównanie badań randomizowanych oceniających eltrombopag i romiplostym w 6-miesięcznym horyzoncie czasowym.....	94
Tabela 40. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących porównania eltrombopagu i romiplostymu względem placebo.....	96
Tabela 41. Zestawienie wyników badań RCT i nRCT dotyczących eltrombopagu i romiplostymu	97
Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z QUOROM.....	33
Rysunek 2. Schemat przebiegu badania REPEAT.....	36