

ANALIZA KLINICZNA

**ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W TERAPII DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ
MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, U KTÓRYCH
WYKONANO SPLENEKTOMIĘ**

Wersja 1.00



[REDACTED]

[REDACTED]

Projekt zakończono: grudzień 2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

kwalfikowanie badań do analizy klinicznej, charakterystyka badań klinicznych, ekstrakcja i obliczenia, formułowanie treści analizy klinicznej, wnioski końcowe, ograniczenia i dyskusja

[REDACTED]

opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz informacji medycznych, stron towarzystw naukowych oraz baz badań klinicznych, kwalfikowanie badań do analizy klinicznej, ekstrakcja i obliczenia, formułowanie treści analizy klinicznej, analiza opracowań wtórnych

[REDACTED]

kwalfikowanie badań do analizy, charakterystyka badań klinicznych, ekstrakcja i obliczenia, formułowanie treści analizy klinicznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	11
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY.....	16
2.1. Definicja	16
2.2. Epidemiologia.....	16
2.3. Rozpoznanie	17
2.4. Etiologia	17
2.5. Patogeneza	18
2.6. Powikłania i rokowanie.....	18
2.7. Leczenie ITP	19
2.7.1. Leczenie farmakologiczne.....	19
2.7.2. Leczenie inwazyjne.....	21
2.7.3. Leczenie ratunkowe	22
3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI.....	23
3.1. Eltrombopag (Revolade [®])	23
3.2. Romiplostym (Nplate [®]).....	24
3.3. Rytuksymab (MabThera [®]).....	25
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	28
4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	28
4.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy	28
4.1.2. Kryteria wykluczenia	30
4.2. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	30
4.2.1. Strategia wyszukiwania.....	30
4.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	31
4.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	32
4.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	32
4.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	33
4.4. Analiza statystyczna wyników	34

4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	34
4.6. Ocena siły dowodów naukowych.....	35
5. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH.....	36
5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	36
5.2. Charakterystyka badań klinicznych.....	38
5.2.1. Eltrombopag.....	38
5.2.2. Romiplostym	43
5.2.3. Rytuksymab	47
5.3. Ocena homogeniczności badań klinicznych	49
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ELTROMBOPAGU	56
6.1. Populacja ogólna.....	56
6.1.1. Odpowiedź na leczenie.....	56
6.1.2. Krwawienia.....	59
6.1.3. Jakość życia.....	62
6.1.4. Zgony	65
6.1.5. Zdarzenia niepożądane.....	66
6.1.6. Podsumowanie	68
6.2. Populacja po splenektomii	71
6.2.1. Odpowiedź na leczenie.....	71
6.2.2. Krwawienia.....	73
6.2.3. Jakość życia.....	74
6.2.4. Zgony	74
6.2.5. Zdarzenia niepożądane.....	74
6.2.6. Podsumowanie	74
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ROMIPILOSTYMU	77
7.1. Odpowiedź na leczenie.....	77
7.2. Krwawienia.....	79
7.3. Jakość życia.....	81
7.4. Zgony	81
7.5. Zdarzenia niepożądane.....	82
7.6. Podsumowanie.....	83
8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA RYTUKSYMABU	85
8.1. Odpowiedź na leczenie.....	85
8.2. Krwawienia.....	88
8.3. Jakość życia.....	89

8.4. Zgony	89
8.5. Zdarzenia niepożądane.....	89
8.6. Podsumowanie.....	90
9. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA ELTROMBOPAGU Z KOMPparatorami	92
10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	95
10.1. Alerty bezpieczeństwa	95
10.1.1. Agoniści TPO-R	95
10.1.2. Rytuksymab	97
10.2. Ocena zdarzeń zakrzepowo-zatorowych	98
10.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	99
11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	101
12. WNIOSKI KOŃCOWE	106
13. OGRANICZENIA.....	108
14. DYSKUSJA	109
15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	113
16. BIBLIOGRAFIA	114
17. SPIS TABEL	121
18. SPIS WYKRESÓW	124

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASH	A amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>The American Society of Hematology</i>)
AZA	Azatiopiryna
BD	Brak danych
BCSH	Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii (<i>British Committee for Standards in Haematology</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CFF	Cyklofosfamid
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CsA	Cyklosporyna A
CTCAE	Skala do oceny nasilenia AEs (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DAN	Danazol
DAP	Dapson
DEX	Deksametazon
EHA	Europejskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>European Hematology Association</i>)
ELT	Eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)

EXTEND	Akronim badania klinicznego (<i>Eltrombopag Extended Dosing Study</i>)
FACIT-Fatigue	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The functional assessment of chronic illness therapy fatigue questionnaire</i>)
FACT-Th6	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The functional assessment of cancer therapy thrombocytopenia questionnaire</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
G / GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HSC	Hematopoetyczne komórki macierzyste (<i>Hematopoietic stem cells</i>)
i.v.	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
IgA	Immunoglobulina typu A (<i>Immunoglobulin type A</i>)
IgG	Immunoglobulina typu G (<i>Immunoglobulin type G</i>)
IgM	Immunoglobulina typu M (<i>Immunoglobulin type M</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ISEH	Międzynarodowe Towarzystwo ds. Hematologii Eksperymentalnej (<i>International Society for Experimental Hematology</i>)
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo ds. Farmakoeconomiki i Wyników Badań (<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
ISS	Leki immunosupresyjne
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
ITT	Zgodność z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (<i>Intravenous immunoglobulin</i>)
LPH	Leki przeciwhistaminowe

mc	Masa ciała
MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
MEI-SF	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The motivation and energy inventory-short form questionnaire</i>)
Metyl-PDN	Metylprednizolon
MR	Odpowiedź minimalna (<i>Minimal Response</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCI	Amerykański Instytut ds. Chorób Nowotworowych (<i>National Cancer Institute</i>)
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
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 pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR) (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
ns	Wynik/różnica nieistotne statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (<i>p value</i>)
PAR	Paracetamol
PLC	Placebo

PLT	Płytki krwi (<i>Platelets</i>)
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem badania (<i>Per Protocol Analysis</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PRED	Prednizolon
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
RAISE	Akronim badania klinicznego (<i>Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
REPEAT	Akronim badania klinicznego (<i>Repeated Exposure to Eltrombopag in Adults With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura</i>)
ROM	Romiplostym
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
SPL	Splenektomia
TPO-R	Receptor dla trombopoetyny (<i>Thrombopoietin Receptor</i>)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu (Revolade[®]) u pacjentów z przewlekłą ITP, u których splenektomia nie przyniosła oczekiwanego efektu terapeutycznego w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC), a także względem romiplostymu (Nplate[®]) oraz rytuksymabu (MabThera[®]).

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących eltrombopag z wybranymi komparatorami, a także prac oceniających poszczególne opcje między sobą oraz ze wspólną grupą referencyjną (BSC). Poszukiwano randomizowanych (RCT) i nierandomizowanych (nRCT) prób klinicznych.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 5582 publikacje (w tym powtarzające się tytuły), na podstawie których do dalszej analizy zakwalifikowano 493 pozycje. Kryteria włączenia do analizy spełniły 4 badania RCT (32 publikacje) oraz 13 prac nRCT (44 publikacje). Wśród czterech badań RCT, w trzech porównywano eltrombopag z BSC, a w jednym romiplostym z BSC. Wśród badań nRCT – dwie prace dotyczyły eltrombopagu, dwie romiplostymu i dziewięć rytuksymabu.

Odnalezione badania RCT zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wszystkie prace cechowały się bardzo dobrą lub dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (4 lub 5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji był brak opisu metody podwójnego zaślepienia. Okres interwencji we włączonych badaniach wahał się od 6 do 26 tygodni. Większość prac nRCT to badania wieloośrodkowe, z prospektywnym kierunkiem obserwacji oraz dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Sutcliffe na 7 pkt (na 9 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji był brak grupy kontrolnej i/lub brak konsekwentnego doboru próby.

■ Skuteczność kliniczna w populacji ogólnej

Wyniki dla porównania eltrombopagu z BSC

Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że **eltrombopag w porównaniu z BSC przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych w populacji ogólnej z przewlekłym ITP** wyrażonych:

- **wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:**

- po 6 tygodniach terapii (RR = 4,36 [2,78; 6,86]),
- co najmniej raz w trakcie trwania badania (RR = 2,86 [1,89; 4,33]),
- trwałej lub przejściowej (RR = 4,52 [2,29; 8,90]),
- trwałej (RR = 5,85 [2,28; 15,02]);
- **wydłużeniem maksymalnego czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (MD = 7,30 [5,25; 9,35]),
- **wydłużeniem łącznego czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (MD = 8,90 [6,71; 11,09]),
- **redukcją dawki lub przerwaniem stosowania terapii dodatkowych** (RR = 1,82 [1,05; 3,16]),
- **redukcją ryzyka krwawień:**
 - stopnia 1–4. wg WHO (RR = 0,81 [0,72; 0,92]),
 - stopnia 2–4. wg WHO - istotnych klinicznie (RR = 0,63 [0,45; 0,89]),
 - stopnia ≥ 3 . wg CTCAE (RR = 0,31 [0,10; 0,99]),
 - ciężkich (RR = 0,24 [0,07; 0,86]);
- **zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej** (RR = 0,44 [0,27; 0,71]),
- **poprawą jakości życia** w skali FACT-Th6 oraz w zakresie komponenty psychicznej skali SF-36.

Dane pochodzące z badań nRCT są zbieżne w wynikami pochodzącymi z badań randomizowanych.

■ Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów po zabiegu splenektomii

Wyniki dla porównania eltrombopagu z BSC

Analiza porównawcza przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że **eltrombopag w porównaniu z BSC przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych w populacji pacjentów z przewlekłym ITP, po zabiegu splenektomii**. Stosowanie eltrombopagu prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej:

- **wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:**
 - po 6 tygodniach terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]),
 - co najmniej raz w trakcie trwania badania (OR = 6,02 [1,31; 27,57]),
 - trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]);
- **redukcją ryzyka krwawień** stopnia 2–4. wg WHO - istotnych klinicznie (RR = 0,53 [0,34; 0,83]),
- **zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej** (RR = 0,46 [0,23; 0,92]).

Dane pochodzące z badań nRCT potwierdzają wyniki uzyskane w ramach prób randomizowanych.

Wyniki dla porównania romiplostymu z BSC

Analiza porównawcza przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że **romiplostym w porównaniu z BSC przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych u pacjentów z przewlekłym ITP, po zabiegu splenektomii**. Stosowanie romiplostymu prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej:

- **wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:**
 - trwałej lub przejściowej (RR = 34,28 [2,20; 533,41]),
 - trwałej (RR = 16,88 [1,06; 268,42]),
 - przejściowej (RR = 17,91 [1,13; 284,00]);
- **wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (MD = 12,10 [9,74; 14,46]),

- **zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej** (RR = 0,46 [0,24; 0,86]).

Dane pochodzące z badań nRCT potwierdzają wyniki uzyskane w ramach prób randomizowanych.

Wyniki dla rytuksymabu

Odnalezione nierandomizowane próby kliniczne sugerują, że rytuksymab może być skuteczny w leczeniu przewlekłej ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, jednakże dotychczas nie zostało to potwierdzone w ramach poprawnie zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego. Z tego względu rytuksymab należy uznać za lek o nieudowodnionej skuteczności klinicznej w przedmiotowej populacji pacjentów.

Wyniki dla wyniku analizy porównawczej eltrombopagu z komparatorami

Ze względu na heterogeniczność metodyczną pomiędzy badaniami oraz różnice w definicji punktów końcowych przeprowadzono wyłącznie porównanie pośrednie jakościowe bez dostosowania. Wyniki badań RCT wskazują, że eltrombopag i romiplostym są lekami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do zwiększenia liczby płytek krwi oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leczenie ratunkowe. Eltrombopag w odróżnieniu od romiplostymu przyczyniał się także do istotnej statystycznie redukcji ryzyka krwawień, w tym także krwawień o istotnym klinicznie znaczeniu. Z kolei stosowanie romiplostymu wiązało się w sposób istotny statystycznie z wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Ze względu na brak doniesień naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności (badania RCT) dla rytuksymabu porównanie z eltrombopagiem nie było możliwe.

■ **Bezpieczeństwo kliniczne**

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że zarówno eltrombopag, jak i romiplostym nie zwiększają ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3–4. wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem raportowano rzadko, podobnie jak poważne, ciężkie i prowadzące do utraty z badania w grupie leczonej romiplostymem. Z tego względu zarówno eltrombopag, jak i romiplostym należy uznać za leki o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W przypadku rytuksymabu zdarzenia niepożądane zgłaszano u blisko 36% pacjentów.

■ **Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

Poszerzona analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie alertów i ostrzeżeń wydanych przez wybrane agencje zajmujące się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, wykazała, że eltrombopag oraz romiplostym mogą zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowych i/lub zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego, niemniej wyniki opracowania wtórnego dedykowanego ocenie niniejszych zdarzeń wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a placebo/terapią standardową. Ponadto terapia romiplostymem może skutkować zwiększonym ryzykiem progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej, a rytuksymabem zwiększonym ryzykiem PML, reakcjami na dożylnie podanie, silnymi reakcjami skórnymi oraz reaktywacją wirusa HBV.

■ **Wnioski końcowe**

W świetle dostępnych dowodów naukowych stosowanie eltrombopagu u pacjentów z przewlekłym ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii prowadzi do zwiększenia liczby płytek krwi, redukcji ryzyka krwawień, w tym także krwawień o istotnym klinicznie znaczeniu, a także zmniejszenia częstości stosowania leczenia ratunkowego przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Efektywność kliniczną eltrombopagu, wykazaną w badaniach

eksperymentalnych (RCT), potwierdzono również w ramach badań obserwacyjnych, odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była **ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu eltrombopag (Revolade®)** u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (*primary immune thrombocytopenia*; ITP), u których splenektomia nie przyniosła oczekiwanego efektu terapeutycznego, i porównanie jego efektywności klinicznej z najlepszą terapią standardową (*Best Supportive Care*) oraz z pozostałymi komparatorami - tj. romiplostymem (Nplate®) oraz rytuksymabem (MabThera®).

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których splenektomia nie przyniosła oczekiwanego efektu terapeutycznego
Interwencja	Eltrombopag (Revolade®)
Komparatory	<p><u>Zgodne ze standardową praktyką w Polsce:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC - najlepsza terapia podtrzymująca • Rytuksymab (MabThera®) <p><u>Aktywne terapie stosowane w przedmiotowym wskazaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Romiplostym (Nplate®)
Punkty końcowe	Skuteczność <ol style="list-style-type: none"> 1. Odpowiedź na leczenie 2. Krwawienia 3. Zgony 4. Jakość życia
	Bezpieczeństwo <ol style="list-style-type: none"> 1. Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym również ciężkie) 2. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna plamica małopłytkowa, immunologiczna plamica małopłytkowa, choroba Werlhofa, ITP) jest chorobą autoimmunologiczną, w patogenezie której stwierdza się produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko płytkom krwi. [1] 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). [2] Wśród objawów przedmiotowych u pacjentów z ITP stwierdza się występowanie wybroczyn umiejscowionych na błonach śluzowych oraz na kończynach, a także krwawienia o różnym stopniu nasilenia (z nosa, dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne u kobiet). [9]

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 remisji lub nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie w tym czasie,
- przewlekła ITP – trwająca powyżej 12 mies. [3, 4]

2.2. Epidemiologia

ITP jest jedną z rzadziej występujących chorób autoimmunologicznych, a dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania tej choroby są ograniczone. 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 370 tys. osób w wieku powyżej 15 lat. Roczna zachorowalność na ITP w tej populacji wynosiła 2,64/100 tys., wzrastała z wiekiem do ponad 4,5/100 tys. w grupie powyżej 60 r.ż. i była nieznacznie wyższa u kobiet, przy czym po 60 r.ż. różnice zależne od płci zanikały. [5]

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 w wieku 45–59 lat, w której obserwowano większą zachorowalność u kobiet. [6] Średnia wieku w momencie rozpoznania w obu badaniach wynosiła 56 lat.

W 2002 roku przeprowadzono badanie na podstawie danych ubezpieczeniowych w stanie Maryland w USA, wykazując, że częstość występowania ITP w populacji ogólnej (dzieci i dorośli łącznie) wynosiła 9,5/100 tys. Zauważono wzrost chorobowości zależny od wieku – w populacji 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 przewagę stanowiły kobiety. W całej grupie, obejmującej 454 chorych, stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosił 1,9:1, hospitalizowano 20% chorych, a splenektomię wykonano u 8 pacjentów w wieku 18–62 lat. [7]

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 przewlekłej ITP w Polsce. Badanie przeprowadzono w 42 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.

Zgodnie z badaniem PLATE w 42 analizowanych ośrodkach było zarejestrowanych łącznie 3228 chorych na ITP. Z tej grupy 41% chorych nie było leczonych, 32% otrzymywało glikokortykosteroidy, w niewielkiej grupie chorych stosowano inne leki (danazol, dożylna immunoglobulina, rytuksymab), natomiast u 16% chorych wykonano splenektomię. W okresie 1-roczonej obserwacji splenektomię wykonano u 197 chorych (5%), najczęściej (u 55% chorych) z powodu oporności na glikokortykosteroidy. Zabieg ten okazał się nieskuteczny u 29% chorych. [8]

2.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie ITP opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu spadku liczby płytek krwi poniżej 100 tys./mm³ (norma 150–450 tys./mm³) [1, 3, 4] oraz wykluczeniu takich jej przyczyn jak: białaczka, mielodysplazja, zanik szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna lub działania niepożądane będące następstwem leczenia innych schorzeń. Należy podkreślić, że pojedynczy wynik badania laboratoryjnego bądź objawy kliniczne nie mogą być podstawą do rozpoznania ITP. [1, 3, 4]

Rozpoznanie ITP powinno być potwierdzone przez wywiad, badanie fizykalne oraz laboratoryjne i diagnostykę specjalistyczną. Jeśli istnieje podejrzenie występowania innych przyczyn małopłytkowości, wykonuje się także biopsję aspiracyjną szpiku. [1, 3, 4]

2.4. Etiologia

Przyczyną wystąpienia ITP jest niszczenie płytek krwi, będące następstwem reakcji immunologicznej. Przeciwciała inicjujące reakcję niszczenia płytek krwi należą najczęściej do klasy IgG, zdecydowanie rzadziej do klasy IgA i IgM. [1] 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. [9] U pacjentów ze stwierdzoną małopłytkowością istniejące przeciwciała są najczęściej związane z błoną komórkową płytek krwi, choć u 58% pacjentów można je oznaczyć również w surowicy krwi. [10]

2.5. Patogeneza

W początkowej fazie trwania choroby miejscem syntezy przeciwciał jest śledziona, a po kilku tygodniach również szpik. [11] Jak dotąd nie ustalono czynników mogących stymulować ich produkcję. Wśród rozważanych przyczyn wymienia się molekularną mimikrę, będącą następstwem infekcji wirusowych (HIV, HCV, VZV, HP) [12] oraz zakażenia *Helicobacter pylori*. [1, 12] Przeciwciała powstające po infekcjach wirusowych reagują krzyżowo z glikoproteinami GPIIb/IIIa. [1, 9, 12] Alternatywnym procesem prowadzącym do niszczenia płytek krwi może być aktywacja układu dopełniacza (składowa C3). [9]

Trombocyty opłaszczane przeciwciałami indukują proces fagocytozy receptorowej, odbywający się przy udziale makrofagów głównie w śledzionie. Przebieg kliniczny choroby uzależniony jest od takich czynników jak: stężenie przeciwciał, stopień aktywacji receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin obecnych na komórkach makrofagów oraz nasilenie procesu trombocytopoezy. [1]

2.6. Powikłania i rokowanie

Naturalny przebieg choroby u pacjentów dorosłych jest zmienny, nieprzewidywalny i zwykle poważniejszy niż u dzieci. [11] Znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje, a spontaniczna poprawa występuje u mniej niż 5% chorych nieleczonych. [6, 13] Badania wskazują jednak, że choć główną przyczyną powikłań ITP są krwawienia, to śmiertelność z tego powodu nie przekracza 1%, a choroba w większości przypadków nie ma gwałtownego przebiegu i zazwyczaj nie zagraża życiu chorych. [14] 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. [12]

Powyższa charakterystyka nie dotyczy jednakże pacjentów z ITP oporną na leczenie, tj. tych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania terapii pierwszej (GKS, immunoglobuliny) i drugiej linii (splenektomii). [15] Pacjenci ci mają znacząco zwiększone ryzyko zgonu, zwykle na skutek ciężkich krwawień, lecz także na skutek powikłań związanych z leczeniem (sepsa). [14, 16] Wykazano, że u nowo zdiagnozowanych pacjentów ryzyko zgonu jest 1,5 razy wyższe niż w populacji ogólnej (RR = 1,5 [1,1; 2,2]), natomiast w przypadku chorych, którzy 2 lata po postawieniu diagnozy w dalszym ciągu mają bardzo niską liczbę płytek ($<30\ 000/\text{mm}^3$), ryzyko to wzrasta ponad 4-krotnie w porównaniu z populacją ogólną (RR = 4,2 [1,7-10,0]). [16]

Przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie zależą od wielu czynników, m.in. od aktywności receptora dla fragmentu Fc immunoglobulin w obrębie makrofagów, stężenia przeciwciał przeciwplatek i od rodzaju tych przeciwciał. Określenie rodzaju przeciwciał ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko GP Ib/IX, które należą najczęściej do klasy M, mają

cięższe objawy skazy i znacznie gorzej reagują na leczenie niż pacjenci, u których przeważają immunoglobuliny klasy G. [17]

2.7. Leczenie ITP

Leczenie ITP jest dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta i uzależnione jest od wielu czynników, takich jak: występowanie krwawień, predyspozycje pacjenta, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, przyjmowanie leków potencjalnie mogących nasilać krwawienia oraz dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych. **Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznymi krwawieniami poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, przy jak najmniejszej toksyczności leczenia.** W leczeniu przewlekłej ITP wykorzystywane są zarówno metody farmakologiczne, jak również inwazyjne. Ponadto w stanach nagłych, tj. w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, inwazyjnego badania diagnostycznego lub po urazie przebiegającym z masynym krwawieniem, stosowane jest leczenie ratunkowe. [1, 18]

2.7.1. Leczenie farmakologiczne

Glikokortykosteroidy stosowane są jako standardowe leczenie początkowe. Szacuje się, że około 2/3 pacjentów odpowiada na kortykosteroidy, ale trwałą remisję choroby uzyskuje tylko 1/3 leczonych. Nawrót małopłytkowości jest częsty w przypadku redukcji dawki. Długoterminowa remisja po odstawieniu kortykosteroidów uzyskiwana jest zaledwie u 10–20% pacjentów. Do najczęściej stosowanych glikokortykosteroidów należą prednizon, metyloprednizon oraz deksametazon. [18]

Immunoglobuliny

Dożylna immunoglobulina (IVIG) - stosowane są głównie w ramach tzw. terapii ratunkowej w przypadkach, gdy wymagane jest szybkie podniesienie liczby płytek z powodu wystąpienia objawów klinicznych lub przed planowanym zabiegiem. IVIG skutecznie zwiększają liczbę płytek krwi u 75% pacjentów, ale uzyskiwany efekt utrzymuje się tylko przez 3–4 tygodnie. Brak danych o odległych korzyściach (np. długotrwałych remisjach) po zastosowaniu IVIG. [4, 18]

Immunoglobuliny anty-D - mogą być stosowane u pacjentów Rh-dodatnich, niepoddanych splenektomii. Z kolei nie należy ich stosować w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną niedokrwistością autohemolityczną. Immunoglobuliny anty-D mogą stanowić skuteczną alternatywę dla IVIG, można je podawać krócej, a uzyskana odpowiedź utrzymuje się nieco dłużej. [4]

Leki immunosupresyjne

Cyklofosfamid - podanie cyklofosfamidu pacjentom opornym na leczenie kortykosteroidami i/lub splenektomię prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 25–85% z nich, nie można jednak wykluczyć, że wyższy procent odpowiedzi może mieć związek z przyjmowaniem jednocześnie innych

form leczenia ITP. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z terapią cyklofosfamidem jest neutropenia. [4]

Azatiopryna - prowadzi do uzyskania odpowiedzi całkowitej u niemal 50% pacjentów. Odpowiedź występuje średnio po 4 miesiącach i utrzymuje się średnio przez 2 lata. Leczenie jest dobrze tolerowane. Dane te pochodzą jednak z pojedynczych badań, przeprowadzonych na niewielkich grupach pacjentów. Ocena skuteczności terapii powinna być dokonywana najwcześniej po upływie 4 miesięcy ze względu na opóźniony efekt działania leku. [4]

Cyklosporyna A - dane na temat jej wysokiej skuteczności w leczeniu ITP (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu) pochodzą z badań obejmujących niewielkie grupy chorych. Efekt terapeutyczny (zwiększenie liczby płytek) następuje zwykle po 3–4 tygodniach leczenia. Cyklosporyna A nie powinna być stosowana u osób z niewydolnością nerek oraz w podeszłym wieku. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane. [4]

Mykofenolan mofetilu - selektywny inhibitor proliferacji limfocytów T i B. Zwykle dobrze tolerowany. Odpowiedź na leczenie można uzyskać u 40–80% pacjentów. Zwiększenie liczby płytek krwi następuje zwykle po 4–6 tygodniach. Po zaprzestaniu terapii dochodzi zazwyczaj do nawrotu ITP. [4]

Rytuksymab - w ITP stosowany dożylnie przez 4 tygodnie, w dawkach powtarzanych co 1 tydzień. Około 60% pacjentów z ITP uzyskuje odpowiedź na leczenie, zwykle po 1–8 tygodniach od podania pierwszej dawki. Leku nie należy stosować u chorych z aktywnym zapaleniem wątroby typu B. Leczenie rytuksymabem związane jest z występowaniem działań niepożądanych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zaobserwowano jednak ponad 50 przypadków postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u chorych na chłoniaki złośliwe leczonych rytuksymabem, stąd konieczność ścisłego monitorowania pacjentów leczonych tym lekiem. Preparat nie posiada rejestracji w ITP. [4, 18]

Inne leki

Alkaloidy Vinca – dane naukowe na dotyczące skuteczności stosowania alkaloidów vinca w terapii ITP są bardzo ograniczone. Niemniej jednak dostępne doniesienia wskazują na zwiększenie liczby płytek krwi po ok. 7–10 dniach od rozpoczęcia terapii. W zależności od badania obserwowano znaczne rozbieżności w odsetku odpowiedzi na leczenie (10–75%), co może mieć związek z małymi liczebnościami prób klinicznych. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się zwykle od 3 do 8 tygodni. [4]

Danazol - mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. Zwiększenia liczby płytek krwi można oczekiwać u ponad 60% leczonych. Efekt terapeutyczny obserwowano po ok. 2 tygodniach leczenia. Stosowanie danazolu związane jest często z występowaniem działań niepożądanych (zwiększenie masy ciała, nadciśnienie, nudności i inne). [4]

Dapson – jego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. U ok. 40% chorych można uzyskać długotrwałą remisję. Odpowiedź na leczenie pojawia się po ok. 3 tygodniach od zastosowania. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane. Lek nie jest dostępny w Polsce. [4]

Alemtuzumab – doniesienia naukowe wskazują na jego potencjalną skuteczność w leczeniu ciężkich i opornych postaci ITP. Może on jednak powodować ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu immunosupresję. Zwykle wymaga wydłużonej profilaktyki przeciwwirusowej, przeciwgrzybiczej i przeciwbakteryjnej. [1, 19]

Leczenie skojarzone – opiera się na jednoczesnym podaniu leków stosowanych w razie nieskuteczności glikokortykosteroidów i splenektomii, bądź w przypadku przeciwwskazań do tych metod leczenia. W ramach leczenia skojarzonego można zastosować cyklofosamid, prednizon, winkrystynę, azatioprynę lub etopozyd.

Agoniści TPO-R

Działanie leków należących do tej grupy polega na zwiększaniu liczby płytek krwi w wyniku stymulacji szpiku. Preparaty należące do tej grupy leków stanowią ważną opcję terapeutyczną wśród pacjentów z ITP, u których występują przeciwwskazania do zabiegu splenektomii, jak również wśród pacjentów, u których splenektomia nie przyniosła oczekiwanych efektów terapeutycznych. [19]

Eltrombopag - lek podawany doustnie. Prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u ponad 80% chorych. Po odstawieniu leku liczba płytek krwi wracała do wartości wyjściowej po około 2 tygodniach, stąd konieczność przewlekłego stosowania. Lek jest dobrze tolerowany. Liczba i stopień ciężkości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem eltrombopagu są zbliżone do placebo. Skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu potwierdzono w badaniach z randomizacją. [4, 18]

Romiplostim - lek podawany podskórnym. Zwiększa liczbę płytek krwi w sposób zależny od dawki. Prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u ponad 75% chorych. W połowie przypadków liczba płytek krwi utrzymuje się w zakresie 50 tys./mm³ przez okres do 5 lat. Jest lekiem dobrze tolerowanym. Jego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach z randomizacją. [4, 18]

2.7.2. Leczenie inwazyjne

Splenektomia - brak odpowiedzi na kortykosteroidy lub konieczność stosowania zbyt wysokich dawek tych leków stanowi wskazanie do wykonania splenektomii. Około 2/3 pacjentów po splenektomii uzyskuje normalizację płytek krwi, z tego u większości efekt utrzymuje się przez dłuższy czas. Zabieg związany jest z ryzykiem powikłań okołozabiegowych, wczesne komplikacje występują nawet u 26% pacjentów, natomiast późne u 5% chorych. U pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu splenektomii konieczna jest kontrola obecności dodatkowej tkanki śledzionowej, a w przypadku jej stwierdzenia - usunięcie w trakcie planowanego zabiegu. [4, 18]

Przeszczep komórek hematopoetycznych (HSC) – metoda ta powinna być stosowana tylko w przypadku ITP o ciężkim przebiegu, nieodpowiadającej na inne leczenie lub ze względu na duże ryzyko powikłań. Dostępne są jedynie pojedyncze opisy pacjentów z przewlekłą, oporną ITP, u których uzyskano remisję po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. [19]

2.7.3. Leczenie ratunkowe

W ramach leczenia ratunkowego stosuje się dożylnie metyloprednizolon w dobowej dawce 1 g przez 3 dni lub IVIG w dobowej dawce 1 g/kg mc. przez 2 dni. W przypadku groźnych powikłań krwotocznych leki te można stosować łącznie. Szczegółowy opis terapii IVIG znajduje się w Rozdz. 2.7.1. W stanach zagrażających życiu wskazane jest przetaczanie płytek krwi łącznie z podaniem IVIG. [1]

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

3.1. Eltrombopag (Revolade®)

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne ATC: B02BX05. [20]

Mechanizm działania: Eltrombopag jest drobnocząsteczkowym, doustnym agonistą receptora dla trombopoetyny, który oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego TPO-R i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. [20]

Wskazania do stosowania: Eltrombopag wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia GKS, immunoglobuliny). Eltrombopag może być stosowany jako leczenie II rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana. Ponadto eltrombopag zarejestrowany jest do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłym WZW-C, u których stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub kontynuację terapii opartej na interferonach. [20]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję zawartą w leku. [20]

Dawkowanie: Dawka leku dostosowywana jest indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Eltrombopag podawany jest doustnie w postaci tabletek w dobowej dawce 50 mg (zalecana dawka początkowa) lub 25 mg (w przypadku pacjentów pochodzenia azjatyckiego). Po rozpoczęciu leczenia dawkę leku należy tak dobrać, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej dawki 75 mg/dobę. Leczenie przerywa się, jeśli po 4 tyg. stosowania maksymalnej dawki leku liczba PLT nie zwiększy się do poziomu umożliwiającego uniknięcie klinicznie istotnego krwawienia lub gdy liczba PLT wzrośnie $>250\ 000/\text{mm}^3$. [20]

Działania niepożądane: Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) oraz częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu eltrombopagu należą: bezsenność, bóle głowy, parestezje, zaćma, zespół suchego oka, nudności, biegunka, zaparcia, ból w nadbrzuszu, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby, wysypka, świąd, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kości, zmęczenie, obrzęki obwodowe. [20]

Status rejestracyjny: Eltrombopag (Revolade®) został dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 11 marca 2010 r. (EU/1/10/612/001, EU/1/10/612/002, EU/1/10/612/003). [20] Na terenie Stanów Zjednoczonych eltrombopag został zarejestrowany przez FDA 20 listopada 2008 roku pod nazwą handlową Promacta. [21]

Status refundacyjny w Polsce: Eltrombopag nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej ITP. [22] Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline.

3.2. Romiplostym (Nplate®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04. [23]

Mechanizm działania: Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem), które sygnalizuje i aktywuje za pomocą TPO-R wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. [23]

Wskazania do stosowania: Romiplostym wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia GKS i immunoglobulinami). Ponadto romiplostym można zastosować jako leczenie II rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana. [23]

Dawkowanie: Romiplostym podawany jest raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Dawka początkowa wynosi 1 µg/kg mc. W trakcie terapii dawka leku dostosowywana jest do potrzeb pacjenta, w zależności od poziomu PLT (zwiększana lub zmniejszana). Cotygodniową dawkę leku zwiększa się o 1 µg/kg mc. do czasu uzyskania $PLT \geq 50\ 000/mm^3$. Dawka maksymalna wynosi 10 µg/kg mc. Ocenę poziomu płytek przeprowadza się raz w tygodniu, do czasu uzyskania liczby płytek $\geq 50\ 000/mm^3$ utrzymującej się przez okres co najmniej 4 tyg. bez dostosowywania dawki, a następnie raz w miesiącu.

Z kolei zmniejszenie cotygodniowej dawki leku o 1 µg/kg mc powinno mieć miejsce, jeśli poziom płytek przekroczy 200 tys./mm³ w ciągu dwóch kolejnych tygodni. Leczenie przerywa się, jeśli PLT przekroczy 400 tys./mm³. Leczenie należy ponadto przerwać, gdy podawanie leku w najwyższej dopuszczalnej dawce przez 4 tygodnie nie spowoduje wzrostu PLT do wartości oczekiwanej (pozwalające uniknąć klinicznie istotnego krwawienia). [23]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję zawartą w leku. [23]

Działania niepożądane: Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) oraz częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu romiplostymu należą: zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość, nadwrażliwość układu immunologicznego, obrzęk naczynioruchowy, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy,

objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania, stłuczenie, skurcze mięśni, bóle głowy, stawów, mięśni, kończyn, pleców oraz kości, zawroty głowy, migreny, parestezje, bezsenność, zatorowość płucna, świąd, wybroczyny, wysypka oraz nagłe zaczerwienie. [23]

Status rejestracyjny: Romiplostym (Nplate®) został dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 4 lutego 2009 (EU/1/08/497/00, 1 EU/1/08/497/003). [23] Na terenie Stanów Zjednoczonych romiplostym został zarejestrowany przez FDA 22 sierpnia 2008 roku. [24]

Status refundacyjny w Polsce: Romiplostym nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej ITP. [22] Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V.

3.3. Rytuksymab (MabThera®)

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01X C02. [25]

Mechanizm działania: Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa, zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fc γ , znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. [25]

Wskazania do stosowania: Rytuksymab nie posiada wskazania rejestracyjnego w leczeniu ITP, natomiast jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w przypadku wystąpienia chłoniaków niezłośliwych (NHL), przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). [25]

Dawkowanie: Terapia rytuksymabem powinna być prowadzona pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. [25] W zależności od wskazania rytuksymab stosuje się w dawce 375 mg/m² (NHL, PBL) lub 1000 mg (RZS) w różnych schematach terapeutycznych. Rytuksymab może być podawany w monoterapii (NHL, RZS) lub w skojarzeniu z chemioterapią (NHL, PBL).

Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że rytuksymab w leczeniu ITP (*off-label*) najczęściej stosowany jest w schemacie 375 mg/m² na tydzień przez 4 tygodnie. [26–33]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję zawartą w leku. [25]

Działania niepożądane: Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) oraz częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów z NHL, PBL lub RZS po zastosowaniu rytuksymabu należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B1, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd, pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień), obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, szumy uszne, ból ucha, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia sercowe, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, świąd, wysypka, łysienie, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność, zakażenie układu moczowego, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp, reakcje związane z wlewem dożylnym, hipercholesterolemia, migrena, rwa kulszowa, depresja, lęk, niestrawność, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG. [25] Raportowano również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) wśród pacjentów stosujących rytuksymab. [34–40]

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z oporną ITP leczonych rytuksymabem raportowano następujące działania niepożądane: gorączka, dreszcze, problemy z układem oddechowym, nudności, zawroty głowy, zapalenie płuc, hipogammaglobulinemia, wysypka, ból mięśni, tachykardia, bezobjawowa neutropenia, toczень rumieniowy, pemfigoid klasyczny. [26–31]

Status rejestracyjny: Rytuksymab (MabThera[®]) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 2 czerwca 1998 roku (EU/1/98/067/002) we wskazaniu obejmującym pacjentów z NHL, PBL, RZS. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 czerwca 2008. [25] Obecnie (grudzień 2013 roku) preparat nie posiada w Polsce pozwolenia na stosowanie w leczeniu ITP. [25]

Status refundacyjny w Polsce: Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku rytuksymab nie znalazł się w wykazie leków refundowanych w leczeniu przewlekłej ITP.

- [22] Istnieją jednak opublikowane dokumenty (rekomendacji nr 74/2012 AOTM), w których wskazuje się rytuksymab jako lek refundowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej ITP (*off-label*).
- [41] Podmiot odpowiedzialny: Roche Pharma AG. [25]

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

4.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

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.

Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, po niepowodzeniu splenektomii

W przypadku badań nRCT kryteria włączenia spełniały badania, w których co najmniej 80% pacjentów zostało poddanych wcześniejszemu zabiegowi splenektomii, lub w których zaprezentowano dane w podgrupach z uwzględnieniem statusu splenektomii.

Oceniana interwencja

- eltrombopag (Revolade®) stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowywanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę).

W analizie skuteczności uwzględniano prace, w których dawka początkowa wynosiła co najmniej 50 mg/dobę, a w analizie bezpieczeństwa uwzględniano prace niezależnie od stosowanej dawki.

Komparatory

- **Odpowiadające standardowej praktyce klinicznej w Polsce:**
 - BSC szczegółowo zdefiniowane w Analizie Problemu Decyzyjnego [42],
 - rytuksymab (*off-label*),
- **Aktywne terapie stosowane w przedmiotowym wskazaniu:**
 - romiplostym

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących eltrombopag ze wskazanymi komparatorami, a w przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna**
 - odpowiedź na leczenie,
 - krwawienia,
 - zgon,
 - jakość życia;
- **Bezpieczeństwo**
 - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie,
 - zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia,
 - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania nierandomizowane, w tym stanowiące kontynuację badań randomizowanych (*ang. extension phase*),
- badania nierandomizowane:
 - z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej,
 - obejmujące co najmniej 10 pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.1.2. Kryteria wykluczenia

- badania, w których włączano pacjentów z wtórną ITP,
- badania przeprowadzone na populacji poniżej 16. roku życia,
- badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej,
- badania, w których nie przedstawiono analizy w podgrupie uwzględniającej populację pacjentów po splenektomii,
- badania, w których nie określono dawki użytego preparatu lub stosowano dawki inne niż zarejestrowane,
- badania, w których nie określono odsetka pacjentów po splenektomii.

4.2. 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 i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Tabela 2). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

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.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (WA). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (PJ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Tabela 2.
Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"; "Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"; ITP, "Thrombocytopenias, Autoimmune"; "Thrombocytopenia, Autoimmune"; "Disease, Werlhof's"; "Disease, Werlhof"; "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"
Interwencja	Eltrombopag; Revolade; Promacta
Komparatory	Romiplostim; Nplate; AMG531; Rituximab; Mabthera; IDEC-C2B8
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym</i>
Metodyka	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym</i>

4.2.2. 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 [43]. Korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed CENTRAL (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hematologiczną (BCSH, PTHiT, ASH, EHA, ISEH),
- strony producentów leków (GlaxoSmithKline, Amgen, Roche),
- inne źródła informacji medycznej (ISPOR, BIOSIS , CINAHL Database, PsycINFO, Health Canada).

Ostatniego wyszukiwania w bazach informacji medycznej dokonano 4 września 2013 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

Przeszukanie aktualizacyjne, obejmujące najważniejsze bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), przeprowadzone 9 stycznia 2014 roku, wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Odnaleziono jedynie 2 doniesienia konferencyjne, stanowiące pod względem prezentowanych treści, aktualizację wyników badania EXTEND (badanie niezakończony) w populacji ogólnej pacjentów z ITP. [44, 45] Wyniki wspomnianych doniesień nie zmieniają wniosków niniejszej analizy klinicznej, a dostępne w dane zaprezentowano w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

4.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (WA, AST). 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 (PJ). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

4.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), 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.

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

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. Badania nierandomizowane włączone do niniejszego przeglądu pod względem metodycznym stanowiły 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. [46] Skalę tę poddano modyfikacji, dodając pytanie o obecność grupy kontrolnej, w wyniku czego uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- 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).

4.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło trzech analityków (WA, PK, AST) 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 (SS). Wyekstrahowane dane zostały

sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z doniesień konferencyjnych i abstraktów. W przypadku dostępności kilku abstraktów dotyczących tego samego badania, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

4.4. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania eltrombopagu z komparatorami w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W każdym przypadku podawano wartość RD (bezwzględna różnica ryzyka), a gdy różnica była istotna statystycznie – również NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*). W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano tylko wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci zmian. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy co najmniej dwóch badań. W analizie dotyczącej skuteczności klinicznej uwzględniano wyłącznie dawki preparatów zarejestrowane dla populacji kaukaskiej. W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkie dostępne dane dotyczące eltrombopagu, bez względu na dawkę leku.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjęto, że rozbieżności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

4.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro.

5. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

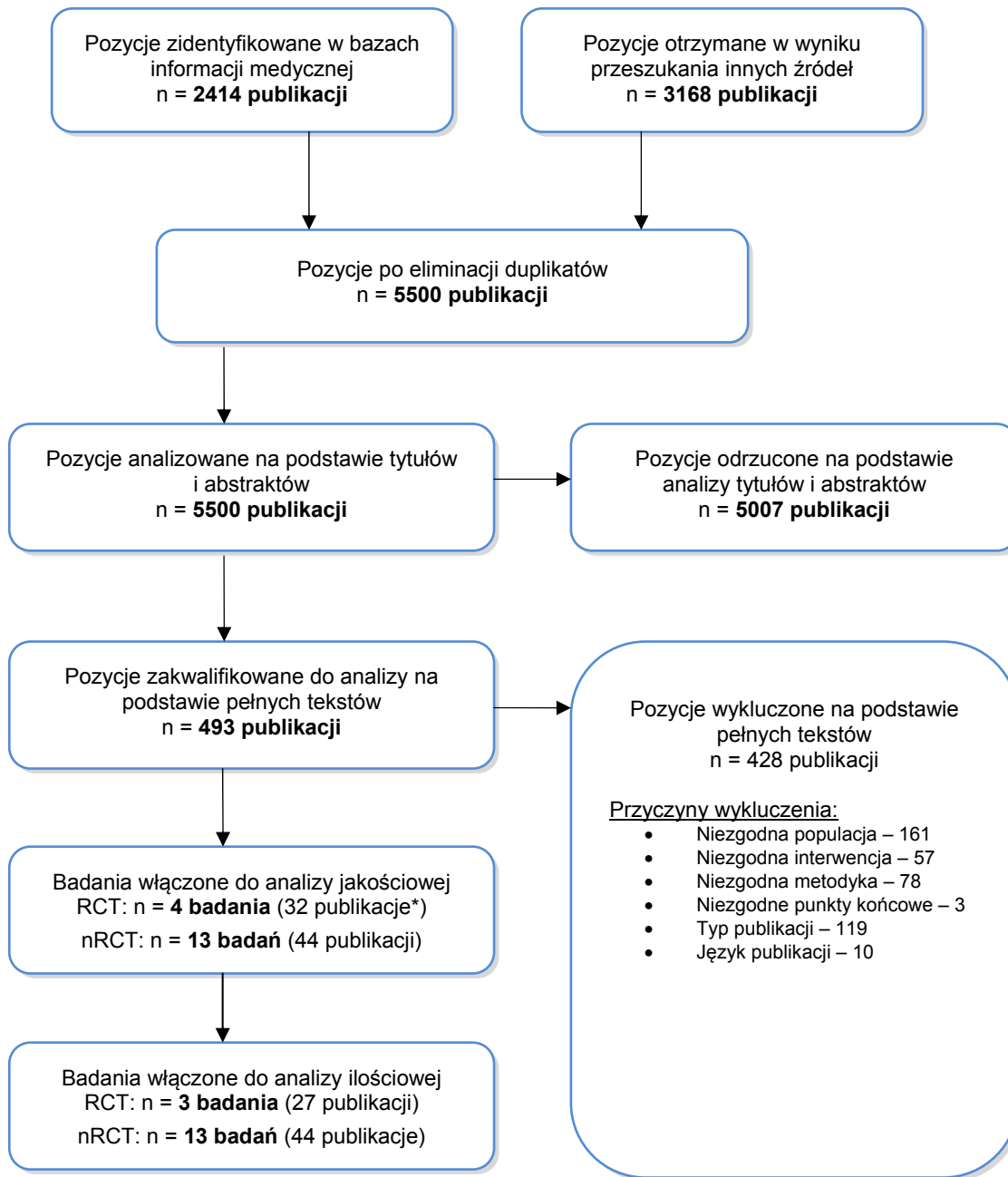
5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **5582** pozycje, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**5500** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **493** publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniły 4 badania RCT oraz **13** badań nRCT (łącznie 65 publikacji). Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania:

1. **Eltrombopag**, w tym:
 - a. 3 badania RCT porównujące ELT vs BSC,
 - b. 2 badania nRCT;
2. **Romiplostym**, w tym:
 - a. 1 badanie RCT porównujące ROM vs BSC,
 - b. 2 badania nRCT;
3. **Rytuksymab**, w tym:
 - a. 0 badań RCT,
 - b. 9 badań nRCT.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5.2. Charakterystyka badań klinicznych

5.2.1. Eltrombopag

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej **nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych w całości dedykowanych populacji pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii**. Odnaleziono natomiast badania przeprowadzone w populacji ogólnej, obejmujące pacjentów z ITP bez względu na przebytą splenektomię, przy czym dostępne były wyniki w odpowiednich subpopulacjach. Z tego względu analizę efektywności klinicznej w pierwszej kolejności przeprowadzono w populacji ogólnej, a następnie w populacji pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu splenektomii.

Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne (27 publikacji), w których porównywano eltrombopag z PLC w terapii dodanej do BSC:

- Bussel 2007 [47–59]
- Bussel 2009 [48–58, 60, 61]
- RAISE [48, 50–58, 62–73]

Ponadto odnaleziono 2 badania nRCT:

- REPEAT [48, 50–58, 70, 74–78]
- EXTEND [48, 51–58, 70, 79–92]

Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań wraz z oceną ich wiarygodności metodycznej znajduje się w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

Badania randomizowane

Odnalezione prace zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem w układzie grup równoległych. Dwie prace były dwuramienne (Bussel 2009, RAISE), natomiast jedna czteroramienna (Bussel 2007), w której porównywano 3 różne dawki eltrombopagu względem placebo w terapii dodanej do BSC.

Wiarygodność metodologiczną, według skali Jadad, w przypadku badania RAISE oceniono jako bardzo dobrą (5/5 pkt w skali Jadad), natomiast pozostałych badań - jako dobrą (Bussel 2007 - 4/5 pkt; Bussel 2009 - 4/5 pkt). We wszystkich badaniach zastosowano prawidłowe metody randomizacji ze stratyfikacją, która uwzględniała następujące czynniki: status splenektomii (tak vs nie), dodatkową terapię przewlekłą ITP (tak vs nie) oraz wyjściowy poziom płytek krwi ($>15 \text{ tys.}/\text{mm}^3$ vs $\leq 15 \text{ tys.}/\text{mm}^3$). Ukrycie kodu alokacji zapewniono w badaniu RAISE, w pozostałych pracach opis był niejasny. Prawidłową metodę zaślepienia przypisanej interwencji przedstawiono tylko w badaniu RAISE. Informacje dotyczące odsetka pacjentów utraconych z badania, wraz z podaniem jej przyczyn, zaprezentowano we wszystkich pracach.

Odnalezione badania zaprojektowano do oceny odpowiedzi na leczenie. W dwóch badaniach (Bussel 2007, Bussel 2009) odpowiedź zdefiniowano jako osiągnięcie liczby płytek wynoszącej co najmniej 50 tys./mm³ po 6 tygodniach terapii, natomiast w badaniu RAISE jako uzyskanie liczby płytek w zakresie od 50 do 400 tys./mm³ w trakcie trwania badania. W ostatnim badaniu zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria zakładające, że nadmierny wzrost liczby płytek, tj. powyżej górnej granicy normy, traktowany jest jako brak odpowiedzi. Dodatkowo dla badania RAISE dostępne były wyniki analizy *post-hoc*, zawierające informacje na temat odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź trwałą i odpowiedź trwałą lub przejściową. Definicje odpowiedzi na leczenie przedstawiono poniżej (Tabela 7). Wyniki w odnalezionych pracach analizowano zgodnie z intencją (RAISE) lub ze zmodyfikowaną ITT, w której uwzględniono wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie, oraz u których wyjściowy poziom płytek krwi nie przekraczał 30 tys./mm³ (Bussel 2007, Bussel 2009). Wszystkie badania ukierunkowano na wykazanie przewagi interwencji ocenianej nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*).

We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP w wywiadzie (≥6 mies.), po niepowodzeniu ≥1 terapii z liczbą płytek krwi <30 tys./mm³ (populacja ogólna). Mediana wieku w poszczególnych badaniach wahała się od 47 do 53 lat. Odsetek chorych po usunięciu śledziony wahał się natomiast od 37% do 48%. Tylko w jednej pracy (RAISE) określono wyjściowy poziom płytek, którego mediana wynosiła 16 tys./mm³. W żadnej pracy nie podano informacji, czy u chorych z zachowaną śledzioną przyczyną odstąpienia od tego zabiegu były przeciwwskazania do jego wykonania. W jednym badaniu RAISE, oprócz opisanej powyżej charakterystyki populacji ogólnej, zaprezentowano charakterystykę wyjściową podgrupy po przebytej splenektomii (populacja docelowa). W populacji pacjentów po splenektomii mediana wieku wahała się od 47 do 48 lat, a mediana wyjściowej liczby płytek od 12 do 14 tys./mm³. Łącznie w badaniach wzięło udział 428 pacjentów z przewlekłą ITP, w tym 171 pacjentów po przebytych zabiegach splenektomii. Autorzy publikacji RAISE wskazują, że charakterystyki wyjściowe pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej (zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji po niepowodzeniu splenektomii) były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. W badaniu Bussel 2007 zidentyfikowano istotne statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej w odniesieniu do wieku oraz rasy, natomiast w pracy Bussel 2009 nie podano informacji na temat porównywalności grup.

W badaniu Bussel 2007 oceniano 3 różne dawki eltrombopagu (30, 50, 75 mg/d) względem placebo w terapii dodanej do BSC. W pozostałych badaniach terapię rozpoczynano 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 (Bussel 2007, Bussel 2009) do 26 tygodni (RAISE). We wszystkich pracach umożliwiono pacjentom kontynuację terapii ITP rozpoczętych przed włączeniem do badania klinicznego, pod warunkiem utrzymywania stabilnej dawki. W zależności od badania stosowano następujące preparaty: GKS, AZA, DAN, CsA, MFM (Tabela 4). W ramach terapii dodatkowej nie stosowano IVIG. Odsetek pacjentów, u których stosowano terapie dodatkowe, wahał się od 21 do 50% pacjentów (Tabela 4). We wszystkich pracach w nagłych przypadkach stosowano leczenie ratunkowe zwiększające liczbę płytek krwi.

Jedynie w badaniu RAISE przedstawiono szczegółowy opis terapii ratunkowej, na którą w zależności od potrzeb pacjenta składały się: zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej przed włączeniem do badania, transfuzja płytek krwi lub przeprowadzenie zabiegu splenektomii w przypadku pacjentów z zachowanym narządem.

Tabela 3.
Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ELT z BSC

Badanie	N	Mediana wieku (w latach)	% SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	PLT ≤ 15 tys./mm ³ [% pacjentów]	Wcześniejsza terapia (≥2)	OB [tyg.]	J [pkt]
Populacja ogólna								
Bussel 2007	88 vs 29	50	47 vs 48	BD	48 vs 48	75 vs 72	12 ^a	4/5
Bussel 2009	76 vs 38	47 vs 51	41 vs 37	BD	50 vs 47	74 vs 68	12 ^a	4/5
RAISE	135 vs 62	47 vs 53	37 vs 34	16 vs 16	50 vs 49 ^b	78 vs 81	30 ^c	5/5
Populacja po SPL								
Bussel 2007	<i>Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących charakterystykę wyjściową pacjentów po przebytej splenektomii.</i>							
Bussel 2009	<i>Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących charakterystykę wyjściową pacjentów po przebytej splenektomii.</i>							
RAISE	50 vs 21	47 vs 48	100 vs 100	14 vs 12	BD	100 vs 95	30 ^b	5/5

a) Na okres obserwacji składał się 6-tygodniowy okres interwencji oraz 6-tygodniowy *follow-up*,

b) dla 1 pacjenta nie były dostępne dane na temat wyjściowej liczby płytek krwi,

c) na okres obserwacji składa się 26 tygodni okresu interwencji i 4 tygodnie okresu *follow-up*.

Tabela 4.
Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ELT z BSC

Badanie	Dawka ELT [mg/dobę]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Bussel 2007	30 / 50 / 75	36 vs 21	TAK^a ; leki immunosupresyjne, w tym głównie GKS	TAK ; BD
Bussel 2009	Początkowa: 50 Dawka max.: 75	42 vs 45	TAK^a ; GKS, AZA, DAN, CsA, MFM	TAK ; BD
RAISE	Początkowa: 50 Dawka max.: 75	47 vs 50/ 54 vs 62 ^c	TAK^a ; CsA, MFM, DAN	TAK ; zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej w <i>baseline</i> , transfuzja płytek krwi, SPL ^a

a) Dozwolone leki i terapie stosowane przed rozpoczęciem badania,

b) dotyczy pacjentów z zachowanym organem,

c) dane dla populacji po SPL.

Badania nierandomizowane

Obie zidentyfikowane prace to prospektywne, wielośrodkowe obserwacyjne próby kliniczne, bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodyki serie przypadków. Badanie REPEAT zaprojektowano do oceny skuteczności i bezpieczeństwa krótkoterminowej, powtarzanej terapii eltrombopagiem, z kolei badanie EXTEND zostało ukierunkowane na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu u pacjentów z pierwotną ITP. Badanie EXTEND to badanie, w którym uczestniczą pacjenci z wcześniej zakończonych badań dla eltrombopagu (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, REPEAT). Badanie to rozpoczęło się w 2006 roku, a jego

zakończenie planowane jest na lipiec 2014 roku. Najbardziej aktualne wyniki tej pracy pochodzą z publikacji Saleh 2012 i obejmują okres od czerwca 2006 roku do lutego 2012 roku.¹

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Obie prace otrzymały 7/9 pkt. Do najważniejszych ograniczeń obu prac należały: brak grupy kontrolnej oraz brak konsekwentnego doboru pacjentów do badania.

W obu pracach populację stanowili pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia. Odsetek pacjentów po splenektomii wynosił 30% w badaniu REPEAT oraz 38% w badaniu EXTEND, przy czym w obu przypadkach przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status splenektomii. W żadnej pracy nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii, dlatego też w opisie wykorzystano dane raportowane dla populacji ogólnej łącznej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 50 lat w badaniu EXTEND i 51 lat w badaniu REPEAT. Do badania REPEAT włączano pacjentów z poziomem płytek 20–50 tys./mm³, natomiast w badaniu EXTEND nie określono poziomu płytek krwi w kryteriach włączenia do badania. Odsetek pacjentów z wyjściową liczbą płytek <30 tys./mm³ wynosił 50% w badaniu REPEAT oraz 70% w badaniu EXTEND. Łącznie w obu badaniach wzięło udział 368 pacjentów.

W obu 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. W badaniu REPEAT eltrombopag podawano w trzech cyklach. Każdy z nich składał się z 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 30 tygodni (Rysunek 2). W obu pracach umożliwiono pacjentom kontynuację leków i terapii ITP rozpoczętych przed włączeniem do badania klinicznego, pod warunkiem utrzymania stabilnej dawki, a w razie potrzeby stosowano również leczenie ratunkowe. Odsetek pacjentów, u których stosowano terapie dodatkowe, wynosił w obu badaniach 33%.

W badaniu EXTEND odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako osiągnięcie liczby płytek 50 tys./mm³, natomiast w badaniu REPEAT jako osiągnięcie liczby płytek 50 tys./mm³, pod warunkiem, że poziom płytek był co najmniej dwa razy wyższy niż poziom oznaczony na początku badania. Definicje odpowiedzi na leczenie przedstawiono poniżej (Tabela 7).

¹ W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego przeprowadzonego 9 stycznia 2014 roku zidentyfikowano 2 abstrakty (Bussel 2013, Brynes 2013). Prezentowane w nich dane uwzględniały okres od rozpoczęcia badania do lutego 2013 roku. Szczegółowe dane zamieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

Rysunek 2
Schemat przebiegu badania REPEAT

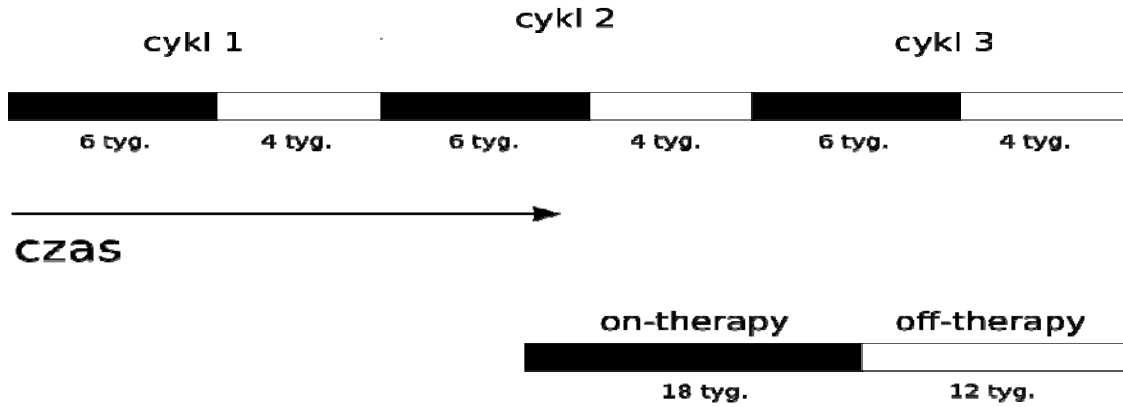


Tabela 5.
Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ELT

Badanie	N	Mediana wieku w latach	% SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	Wcześniejsza terapia	OB [tyg.]	OW [pkt]
Populacja ogólna							
EXTEND	302	50	38	BD	GKS, IVIG, RTX	121 [0,3–285] ^a	7/9
REPEAT	cykl1 = 66 cykl2 = 55 cykl3 = 51	51	30	BD	GKS, IVIG, RTX	30 tyg. (3 cykle) ^b	7/9

OW – ocena wiarygodności,

a) Mediana [zakres],

b) na każdy cykl składało się 6 tygodni okresu interwencji i 4 tygodnie okresu *follow-up*, interpretacja graficzna Rysunek 2.

Tabela 6.
Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ELT

Badanie	Dawka ELT [mg/dobę]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
EXTEND	Początkowa: 50 Maksymalna: 75	33	TAK ; GKS, DAN, AZA, IVIG, CsA	TAK ; BD
REPEAT	50 mg/dobę w 3 cyklach ^a	33	TAK ; GKS, DAN, AZA, CsA	TAK ; Zastosowanie nowych leków ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej, transfuzja płytek krwi

a) U niektórych pacjentów dopuszczano możliwość stosowania dawki 75 mg/dobę.

Tabela 7.
Definicje odpowiedzi w badaniach randomizowanych i nierandomizowanych dla ELT

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Badania RCT		
Bussel 2007	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ w 6 tyg. leczenia
Bussel 2009	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ w 6 tyg. leczenia
RAISE	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./mm ³ przynajmniej 1 raz w trakcie trwania badania

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
	Odpowiedź trwała (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./mm ³ przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia oraz brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego
	Odpowiedź przejściowa (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./mm ³ przez min. 4 kolejne tygodnie
	Odpowiedź całkowita (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej
Badania nRCT		
REPEAT	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowych
	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej
EXTEND	Odpowiedź trwała lub przejściowa	Uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 4 kolejne tygodnie w trakcie 6 mies. terapii; bez terapii ratunkowej
	Odpowiedź trwała	Uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia; bez terapii ratunkowej

5.2.2. Romiplostym

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (6 publikacji) spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (Kuter 2008a), w całości dedykowane pacjentom po przebytych zabiegach splenektomii. [48, 93–97]

Ponadto odnaleziono 2 badania nRCT:

- Khellaf 2009 [98, 99]
- Kuter 2013 [100]

Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań wraz z oceną ich wiarygodności metodycznej znajduje się w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

Badania randomizowane

Badanie Kuter 2008a zaprojektowano jako wielośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną, z podwójnym zaślepieniem w układzie grup równoległych, w którym porównywano romiplostym z placebo w terapii dodanej do BSC u pacjentów po splenektomii.

Wiarygodność metodologiczną badania Kuter 2008a, według skali Jadad, oceniono jako bardzo wysoką (5/5 pkt w skali Jadad). W pracy tej zastosowano blokową metodę randomizacji ze stratyfikacją, uwzględniającą stosowanie dodatkowej terapii przewlekłej ITP (tak vs nie). Zastosowano prawidłową metodę zaślepienia, zapewniono ukrycie kodu randomizacji oraz zaprezentowano pełną informację na temat odsetka pacjentów utraconych z badania, wraz z podaniem przyczyn.

Badanie Kuter 2008a zostało zaprojektowane do oceny trwałej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³, utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich

8 tyg. leczenia, oraz do oceny odpowiedzi przejściowej, zdefiniowanej jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³ przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia. Ponadto w badaniu oceniano odpowiedź całkowitą, zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi trwałej lub odpowiedzi przejściowej (Tabela 12). Badanie ukierunkowano na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*). W odnalezionej pracy wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z protokołem badania (PP), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT).

W badaniu Kuter 2008a populację stanowili dorośli pacjenci, z pierwotną ITP, z liczbą płytek krwi < 30 tys./mm³. Mediana wieku wynosiła 51 lat w grupie romiplostymu i 56 lat w grupie kontrolnej. Z kolei wyjściowy poziom płytek wynosił odpowiednio 14 tys./mm³ i 15 tys./mm³. Łącznie w badaniu wzięło udział 83 pacjentów. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów.

W pracy Kuter 2008a terapię rozpoczynano od dawki 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała na tydzień, dopuszczając możliwość modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na tydzień. Okres interwencji wynosił 24 tygodnie. W pracy Kuter 2008a umożliwiono pacjentom kontynuację leków i terapii ITP rozpoczętych przed włączeniem do badania klinicznego, pod warunkiem stosowania stabilnych dawek jednego z leków: GKS, AZA, DAN. W ramach terapii dodatkowej nie stosowano IVIG. Odsetek pacjentów, u których stosowano terapie dodatkowe wynosił w obu grupach 29% (Tabela 9). Ponadto w pracy Kuter 2008a w nagłych przypadkach stosowano leczenie ratunkowe, zwiększające liczbę płytek krwi, które zostało zdefiniowane jako zastosowanie nowych leków lub zwiększenie dawki terapii stosowanych przed włączeniem do badania (Tabela 9).

Tabela 8.
Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ROM z BSC

Badanie	N	Mediana wieku w latach	% SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	PLT ≤ 15 tys./mm ³ [% pacjentów]	Wcześniejsza terapia (≥ 3)	OB. [tyg.]	J [pkt]
Populacja po SPL								
Kuter 2008a	42 vs 21	51 vs 56	100	14 vs 15	BD	93 vs 95	36	5/5

a) Na okres obserwacji składa się 24 tygodnie okresu interwencji i 12 tygodni okresu *follow-up*.

Tabela 9.
Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ROM z BSC

Badanie	Dawka ROM ^a [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Kuter 2008a	Początkowa: 1 Dawka max.: 15	29 vs 29	TAK^a ; GKS, AZA, DAN	TAK ; zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej przed badaniem

a) Dozwolono stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem pacjentów do badania.

Badania nierandomizowane

Odnalezione badania kliniczne zostały zaprojektowane do długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu. Wszystkie zidentyfikowane prace to wielośrodkowe obserwacyjne próby kliniczne, bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodyki serie przypadków. Jedną z prac to badanie, w którym uczestniczyli pacjenci z wcześniej zakończonych badań dla romiplostymu (Kuter 2013), z prospektywnym kierunkiem obserwacji, natomiast drugie (Khellaf 2009) to badanie opisujące efektywność terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, z retrospektywnym kierunkiem obserwacji oraz konsekwentnym doborem próby.

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Obie prace otrzymały 7/9 pkt. Do najważniejszych ograniczeń odnalezionych badań należały: brak grupy kontrolnej (w obu pracach), retrospektywny kierunek obserwacji (Khellaf 2009) oraz brak konsekwentnego doboru próby (Kuter 2013).

W obu pracach populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Odsetek pacjentów po splenektomii wynosił 33% w pracy Kuter 2013 oraz 54% w pracy Khellaf 2009, przy czym w każdej z nich przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status splenektomii. W żadnej pracy nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii, dlatego też w opisie wykorzystano dane raportowane dla populacji ogólnej. Średnia wieku pacjentów w badaniu Kuter 2013 wynosiła 54 lata, natomiast mediana wieku w badaniu Khellaf 2009 to 60 lat. Mediana wyjściowego poziomu płytek krwi oszacowana została na 11 tys./mm³ w badaniu Khellaf 2009 oraz 35 tys./mm³ w badaniu Kuter 2013. Łącznie w obu badaniach wzięło udział 372 pacjentów (Tabela 8).

W badaniu Khellaf 2009 dawka początkowa romiplostymu wynosiła 1 µg/kg/tydz. Z kolei w pracy Kuter 2013 pacjenci, którzy w ramach wcześniejszych badań otrzymywali romiplostym, kontynuowali ustaloną dawkę leku, natomiast pacjenci, którzy we wcześniejszych badaniach byli zakwalifikowani do grupy placebo, rozpoczęli terapię romiplostymem od dawki wynoszącej 1 µg/kg/tydz. W obu pracach docelowa dawka leku była dobierana w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Protokół obu badań dopuszczał możliwość stosowania terapii dodatkowych oraz leczenia ratunkowego. W pracy Kuter 2013 pacjenci w ramach terapii dodatkowych mogli stosować GKS, AZA lub DAN, natomiast w pracy Khellaf 2009: GKS, IVIG, ISS. W pracy Khellaf 2009 okres obserwacji wynosił >2 lata, natomiast w pracy Kuter 2013 wynosił 5 lat (Tabela 8, Tabela 9).

W badaniu Kuter 2013 odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mm³, natomiast w badaniu Khellaf 2009 odpowiedź na leczenie była równoważna z uzyskaniem poziomu płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ oraz równoczesnym podwojeniem poziomu płytek względem wartości wyjściowych bez stosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 8 tygodni przed pomiarem. W obu pracach dokonano oceny profilu bezpieczeństwa terapii romiplostymem.

Tabela 10.
Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ROM

Badanie	N	Wiek w latach	% SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	Wcześniejsza terapia	OB [lata]	OW [pkt]
Populacja ogólna							
Khellaf 2009	80	60 (M)	54	11	GKS, IVIG, RTX, SPL, ISS	≥2	7/9
Kuter 2013	292	54 (S)	33	35	BD	5	7/9

OW – ocena wiarygodności, M – mediana, S – średnia.

Tabela 11.
Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ROM

Badanie	Dawka ROM ^a [µg/kg/tydz.]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Khellaf 2009	Początkowa: 1 Dawka max: 10	68	TAK ; GKS, IVIG, ISS	TAK ; Zastosowanie nowych leków ITP (IVIG, GKS, anti-D, i/lub transfuzja), zwiększenie dawki terapii dodatkowej
Kuter 2013	Początkowa: 1 Dawka max: 10	37	TAK ; GKS, DAN, AZA	TAK ; Zastosowanie nowych leków ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej

a) Dotyczy pacjentów rozpoczynających terapię ROM, pacjenci kontynuujący leczenie ROM stosowali dawkę ustaloną w poprzednim badaniu.

Tabela 12.
Definicje odpowiedzi w badaniach dla ROM

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Badania RCT		
Kuter 2008a	Odpowiedź trwała	Uzyskanie liczby płytek ≥50 tys./mm ³ utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia bez stosowania terapii ratunkowej
	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
Badania nRCT		
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.
	Odpowiedź trwała	Odpowiedź na leczenie w ≥2 spośród 3 oznaczeń PLT wykonanych w 10., 11., lub 12., miesiącu, bez stosowania terapii ratunkowej
	Odpowiedź długoterminowa	Odpowiedź trwała i korzyści kliniczne <u>Odpowiedź trwała</u> : odpowiedź na leczenie w ≥2 spośród 3 oznaczeń PLT wykonanych w 22., 23. lub 24. miesiącu. <u>Korzyść kliniczna</u> : zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania dodatkowego leczenia ITP oraz brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego
Kuter 2013	Odpowiedź na leczenie	PLT ≥50 tys./mm ³ w dowolnym czasie badania

5.2.3. Rytuksymab

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 9 badań nierandomizowanych opisanych w 11 publikacjach dotyczących stosowania rytuksymabu w populacji dorosłych pacjentów z ITP, po zabiegu splenektomii:

- Case 2005 [26]
- Cervinek 2010 [32]
- Cooper 2004 [101–103]
- Garcia-Chavez 2007 [27]
- Giagounidis 2002 [28]
- Mahevas 2013 [31]
- Pasa 2009 [29]
- Patel 2012 [30]
- Shanafelt 2003 [33]

Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne to próby obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, stanowiące pod względem metodologicznym serie przypadków. W pięciu z nich dane zbierano prospektywnie (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Pasa 2009), a w pozostałych retrospektywnie. Cztery spośród zakwalifikowanych do analizy badań to próby wieloośrodkowe (Cooper 2004, Giagounidis 2002, Mahevas 2013, Patel 2012), pozostałe to badania jednoośrodkowe.

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Najniższą ocenę otrzymała praca Cervinek 2010 (2/9 pkt wg skali Sutcliffe), z kolei najwyższą ocenę (7/9 pkt wg skali Sutcliffe) otrzymały 4 prace (Cooper 2004, Giagounidis 2002, Mahevas 2013, Patel 2012). Wiarygodność pozostałych prac została oceniona na 4 lub 5 pkt. Badania nierandomizowane, ze względu na swoją konstrukcję, obarczone są większym ryzykiem błędu systematycznego, związanego z selekcją pacjentów oraz mniejszymi restrykcjami przy projektowaniu i prowadzeniu prac. Do najważniejszych ograniczeń zidentyfikowanych badań należą: brak grupy kontrolnej, brak konsekwentnego doboru próby (7 badań), retrospektywny sposób zbierania danych (4 badania), niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby (maksymalnie 107 pacjentów), niewystarczająco długi okres obserwacji lub brak danych na ten temat.

We wszystkich pracach populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Populację homogeną pod względem przebytej splenektomii stanowili pacjenci z badania Pasa 2009, z kolei w pozostałych badaniach odsetek pacjentów po splenektomii przekraczał 80% populacji badanej (Case 2005, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Shanafelt 2003) lub zaprezentowano wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status splenektomii (Cooper 2004, Cervinek 2010, Mahevas 2013, Patel 2012). Mediana wieku w poszczególnych pracach wahała się od 37 do 58 lat. Łącznie w badaniach wzięło udział 327 pacjentów.

W większości badań rytuksymab podawano pacjentom w dawce 375 mg/m² w postaci jednego dożylnego wlewu raz w tygodniu przez okres 4 tygodni. Wyjątek pod tym względem stanowi praca Mehavas 2013, w której dokonano porównania dwóch schematów dawkowania, tj. u części pacjentów stosowano dawkę 375 mg/m² w postaci jednego dożylnego wlewu raz w tygodniu przez okres 4 tygodni, a u części dawkę 1000 mg/dobę podawaną w 1. i 15. dniu terapii. W 6 pracach (Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Mahevas 2013, Pasa 2009, Patel 2012) RTX stosowano wraz z lekami mającymi złagodzić potencjalne działania niepożądane (premedykacja). W pozostałych pracach brak jest informacji na ten temat. Ponadto w dwóch pracach (Cooper 2004, Schanafelt 2003) dopuszczano stosowanie terapii dodatkowej, w skład której wchodziły: GKS oraz DAN w pracy Cooper 2004 lub ISS, WKR, IVIG, DEX, metyIPDN, DAN, HST w pracy Schanafelt 2003. W pozostałych pracach protokół nie wykluczał możliwości stosowania terapii dodatkowych, przy czym nie podano szczegółów. Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 26 do 260 tygodni. Jedynie w dwóch badaniach (Cervinek 2010, Cooper 2004) nie podano informacji na ten temat.

We wszystkich pracach dokonano oceny skuteczności, natomiast dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowano w siedmiu z nich (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Mahevas 2013, Pasa 2009, Patel 2012). W badaniach włączonych do analizy oceniano odpowiedź pacjentów na leczenie (ogółem, całkowitą oraz sumaryczną), czas trwania odpowiedzi, czas do uzyskania odpowiedzi oraz liczbę nawrotów. Definicje odpowiedzi różniły się pomiędzy badaniami, co stanowi potencjalne źródło dodatkowej heterogeniczności badań. Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzano w oparciu o odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane, a także na podstawie liczby zgonów.

Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań wraz z oceną ich wiarygodności metodycznej znajduje się w Aneksie (stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

Wykres 1.
Podsumowanie oceny wiarygodności badań włączonych do analizy dla rytuksymabu



Tabela 13.
Podsumowanie charakterystyki badań nRCT włączonych do analizy dla rytuksymabu

Badanie	N	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tydz. przez 4 tyg.]	OB [tyg.]	Terapie dodatkowe	Ocena wiarygodności
Case 2005	22	91	375	208 ^a	BD	5/9
Cooper 2004	57	54 ^b	375	BD	GKS, DAN premedykacja PAR, LPH, PRED	7/9
Cervinek 2010	36	47 ^b	375	BD	BD	2/9
Garcia-Chavez 2007	18	83	375	113 (52–256)*	premedykacja PAR, LPH, HCT	5/9
Giagounidis 2002	12	92	375	41 (26–65)*	premedykacja LPH, DEX, PAR	7/9
Mahevas 2013	107	12 ^b	375 lub 1000 mg/dobę 1. i 15. dnia leczenia	BD (13–52)*	premedykacja metylPDN	7/9
Pasa 2009	17	100	375	26	premedykacja DEX, PAR, LPH	5/9
Patel 2012	72	32 ^b	375	>260	premedykacja PRED	7/9
Shanafelt 2003	12	83	375 ^c	48 ^a	GKS, ISS, WKR, IVIG, DEX, metylPDN, DAN, HST	4/9

*Mediana (zakres).

a) Najdłuższy okres obserwacji/odpowiedzi dla przynajmniej jednego pacjenta,

b) dostępne wyniki w podgrupie pacjentów po splenektomii,

c) liczba cykli wynosiła od 1 do 4.

5.3. Ocena homogeniczności badań klinicznych

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z innymi aktywnymi komparatorami (romiplostym, rytuksymab) konieczne jest przeprowadzenie wnioskowania pośredniego na podstawie badań o wspólnej grupie referencyjnej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 4 badania RCT, w tym 3 dla porównania eltrombopagu z BSC i 1 porównujące romiplostym z BSC (Tabela 14). Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii ITP u pacjentów po zabiegu splenektomii, dlatego nie rozważano możliwości porównania eltrombopagu z rytuksymabem (Tabela 14).

Ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzedzono analizą homogeniczności zidentyfikowanych badań, w pierwszym etapie sprawdzano, czy badania różnią się od siebie w znaczący sposób w zakresie metodyki, populacji, interwencji, a następnie sprawdzano zgodność w zakresie analizowanych punktów końcowych. Wśród badań RCT zakwalifikowanych do analizy zbliżone pod względem długości okresu interwencji są jedynie dwie prace (Tabela 14), w tym jedna dla romiplostymu (Kuter 2008a) oraz jedna dla eltrombopagu (RAISE). Dlatego też w dalszej części rozdziału przeprowadzono ocenę homogeniczności wyłącznie tych właśnie prac.

Tabela 14.
Podsumowanie wyników wyszukiwania badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Wspólna grupa referencyjna
Eltrombopag			
Bussel 2007	RCT	12 tyg. (OI: 6 tyg.; FU: 6 tyg.)	BSC
Bussel 2009	RCT	12 tyg. (OI: 6 tyg.; FU: 6 tyg.)	BSC
RAISE ^a	RCT	30 tyg. (OI: 26 tyg.; FU: 4 tyg.)	BSC
Romiplostym			
Kuter 2008a	RCT	36 tyg. (OI: 24 tyg.; FU: 12 tyg.)	BSC
Rytuksymab			
<i>Brak badań RCT</i>			

OI – okres interwencji; FU – *follow-up*.

a) dotyczy podgrupy pacjentów po splenektomii z badania RAISE.

Metodyka

Oba badania (RAISE, Kuter 2008a) zaprojektowano jako randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe próby kliniczne, w układzie grup równoległych. Jakość metodologiczną badań według skali Jadad określono jako bardzo wysoką (5/5 pkt) (Tabela 15).

Liczebność populacji pacjentów po splenektomii z badania RAISE wynosiła łącznie 71 pacjentów i była porównywalna do liczebności pacjentów z badania Kuter 2008, która wynosiła 63 pacjentów. Okresy interwencji w badaniu RAISE i Kuter 2008a były zbliżone (26 vs 24 tyg.). Ponadto po okresie leczenia w obu pracach wprowadzono dodatkowy okres obserwacji, w którym pacjenci nie stosowali ocenianych leków, a wynosił on odpowiednio 4 i 12 tygodni (Tabela 15).

Obie prace zostały ukierunkowane na wykazanie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (*superiority*). Ocena efektu klinicznego w pracy RAISE odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną ITT, polegającą na uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymali leczenie, oraz u których wyjściowy poziom płytek krwi nie przekraczał 30 tys./mm³, z kolei w pracy Kuter 2008a wyniki analizowano zgodnie z zaplanowanym protokołem – PP (uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie). W obu pracach wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), zakładającą włączenie wszystkich zrandomizowanych pacjentów (Tabela 15).

Tabela 15.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Metodyka	RAISE ^a	Kuter 2008a
Porównanie	ELT vs BSC	ROM vs BSC
Liczba pacjentów	50 vs 21	42 vs 21
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Schemat badania	RCT	TAK
	Zaślepienie	TAK

Metodyka	RAISE ^a	Kuter 2008a	
Układ	Równoległy	Równoległy	
Okres obserwacji	Okres interwencji	26 tyg.	24 tyg.
	Follow-up	4 tyg.	12 tyg.
Analiza wyników	Skuteczność	mITT ^b	PP
	Bezpieczeństwo	ITT	ITT
Ocena wiarygodności	Jadad [pkt]	5/5	5/5

a) Dotyczy podgrupy pacjentów po splenektomii z badania RAISE,

b) uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie oraz u których wyjściowy poziom płytek krwi nie przekraczał 30 tys./mm³.

Populacja

Populacja włączona do obu badań była zbliżona pod względem wieku, płci, wyjściowej liczby płytek krwi oraz odsetka pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 3 terapie ITP. Odsetek pacjentów stosujących dodatkowe terapie w trakcie badania był niższy w grupie ROM niż w grupie ELT (29% vs 54%). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ELT i ROM w zakresie odsetka pacjentów stosujących leczenie ratunkowe (Tabela 16).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie kontrolnej badania RAISE wynosiło od 8 do 17% (w zależności od definicji odpowiedzi), podczas gdy w badaniu Kuter 2008a nie uzyskano odpowiedzi na leczenie u żadnego pacjenta (0%). Ryzyko wystąpienia krwawienia o stopniu nasilenia ≥ 2 . lub o stopniu nasilenia ≥ 3 . w grupie kontrolnej badania dla ROM wynosiło odpowiednio 38% i 19%, natomiast w badaniu dla ELT było nieco niższe i wynosiło odpowiednio 19% i 10% (Tabela 16).

Tabela 16.

Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie charakterystyki populacji

Charakterystyka	RAISE ^a	Kuter 2008a
Porównanie populacji w zakresie charakterystyki wyjściowej		
Wiek (mediana i zakres)	ELT: 47 (22–67) PLC: 48 (25–72)	ROM: 51 (27–88) PLC: 56 (26–72)
% mężczyzn	38%	40%
Czas trwania choroby (lata)	BD	ROM: 8; PLC: 9
Odsetek pacjentów po splenektomii	100%	100%
% pacjentów leczonych wcześniej ≥ 3 terapiami ITP	ELT: 88%; PLC: 81%	ROM: 93%; PLC: 95%
Stosowane uprzednio terapie ITP	BD	GKS, IVIG, RTX, DAN, AZA, terapie cytotoksyczne
Średnia liczba płytek przed terapią	ELT: 13,5 tys./mm ³ PLC: 12 tys./mm ³	ROM: 14 tys./mm ³ PLC: 15 tys./mm ³
Odsetek pacjentów stosujących dodatkowe terapie ITP	ELT: 54%; PLC: 62%	ROM: 29%; PLC: 29%
Odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe	ELT: 22%; PLC: 48%	ROM: 26%; PLC: 57%
Porównanie populacji w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń w grupie kontrolnej		

Charakterystyka	RAISE ^a	Kuter 2008a
Odpowiedź na leczenie trwała lub przejściowa	17%	0%
Odpowiedź trwała	8%	0%
Krwawienia stopnia ≥ 2 . ^b	19%	38%
Krwawienia stopnia ≥ 3 . ^b	10%	19%

a) Dotyczy podgrupy pacjentów po splenektomii z badania RAISE.

b) w badaniu RAISE ocenę nasilenia krwawień przeprowadzono na podstawie skali CTCAEv3 opracowanej przez NCI, natomiast w badaniu Kuter 2008a nasilenie krwawień oceniano na podstawie 5-punktowej skali zaprojektowanej na potrzeby badania.

Interwencja i komparatory

Badanie RAISE oraz praca Kuter 2008a zostały zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa agonistów TPO-R (eltrombopag/romiplostym) w porównaniu z placebo w terapii dodanej do BSC. W obu pracach oceniane interwencje stosowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, które uwzględniało modyfikacje dawki leków w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Protokoły obu badań dopuszczały kontynuację terapii dodatkowych w postaci leków, których stosowanie rozpoczęto przed włączeniem do badania (wymagano stałej dawki leku), a które w świetle aktualnej wiedzy medycznej stanowiły najlepszą dostępną terapię ITP (BSC). Dodatkowo protokoły obu prac zakładały możliwość stosowania terapii ratunkowych zwiększających liczbę płytek krwi.

Tabela 17.

Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie interwencji i komparatora

Cecha	RAISE ^a	Kuter 2008a
Interwencja	ELT; 50 mg/dobę ^b	ROM; 1 µg/kg/tydz. ^b
Komparator	PLC	PLC
Terapia dodatkowa	TAK, BSC	TAK, BSC
Rodzaj terapii dodatkowej	CsA, MFM, DAN	GKS, AZA, DAN
Terapia ratunkowa	TAK	TAK
Rodzaj terapii ratunkowej	zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej w <i>baseline</i> , transfuzja płytek krwi	Zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej w <i>baseline</i>

a) Dotyczy podgrupy pacjentów po splenektomii z badania RAISE.

b) protokół badania zakładał dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Punkty końcowe

Analiza wyników raportowanych dla populacji pacjentów po splenektomii w badaniu RAISE oraz badaniu Kuter 2008a wskazała na istotne ograniczenia w zakresie dostępności jak i sposobu analizy wyników z poszczególnych prac. W obu badaniach brak jest danych dotyczących jakości życia oraz AE prowadzących do utraty z badania wśród pacjentów po przebytej splenektomii. Z kolei do punktów końcowych ocenianych w obu pracach należą:

- odpowiedź trwała lub przejściowa,
- odpowiedź trwała,

- krwawienia stopnia ≥ 2 .
- krwawienia stopnia ≥ 3 .
- leczenie ratunkowe ogółem,
- AEs ogółem.

W badaniu RAISE odpowiedź na leczenie, zdefiniowana w protokole badania jako pierwszorzędowy punkt końcowy, była równoznaczna z uzyskaniem liczby płytek mieszczącej się w zakresie 50-400 tys./mm³ co najmniej raz w trakcie trwania badania. W badaniu Kuter 2008a nie odnaleziono danych dla tak zdefiniowanej odpowiedzi na leczenie. W badaniu Kuter 2008a odpowiedź na leczenie została zdefiniowana w odmienny sposób, który zakładał uzyskanie odpowiedzi trwałej (>50 tys./mm³ przez 6 tygodni w czasie 8 ostatnich tygodni terapii) lub przejściowej (>50 tys./mm³ utrzymująca się przez co najmniej 4 tygodnie pomiędzy 2. i 25. tygodniem). Dostępne są wprowadzić wyniki badania RAISE dla odpowiedzi trwałej, jak również odpowiedzi ogółem (trwałej lub przejściowej) zdefiniowanej w sposób analogiczny jak w badaniu Kuter 2008a, jednakże analiza dla tego punktu końcowego opiera się na wynikach uzyskanych już po zakończeniu badania (analiza *post-hoc*). Dodatkowo, badania RAISE oraz badania Kuter 2008a różniły się pod względem częstości oznaczania poziomu płytek. 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 badaniu Kuter 2008a pomiaru płytek dokonywano rutynowo co tydzień. Różnice w częstości oznaczania poziomu płytek w badaniach RAISE oraz Kuter 2008a sprawiają, że pomimo identycznego zdefiniowania odpowiedzi trwałej i ogółem, uzyskane wyniki w tym zakresie nie mogą być traktowane jako porównywalne. Szczegółowe zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie zawiera tabela poniżej (Tabela 19)

Ryzyko krwawień w badaniu RAISE oceniano za pomocą **skali WHO** (stopień 0.: brak krwawienia; stopień 1–4.: dowolne krwawienie; stopień 2–4.: klinicznie istotne krwawienie) oraz za pomocą 5-punktowej **skali CTCAEv3** opracowanej przez *National Cancer Institute*. Obie skale nie są sobie równoważne, pierwsza z nich służy wyłącznie do oceny krwawień, druga z kolei jest skalą powszechnie wykorzystywaną do oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, w tym także krwawień spełniających kryteria dotyczące zdarzeń niepożądanych. Z kolei w pracy Kuter 2008a ryzyko krwawień oceniano wyłącznie za pomocą **5-punktowej skali** opracowanej na potrzeby badania dla ROM. Pomimo dostępności danych w zakresie nasilenia krwawień w obu pracach, wspomniane powyżej różnice w sposobie ich oceny sprawiają, iż uzyskane wyniki w tym zakresie nie mogą być traktowane jako porównywalne.

Badania Kuter 2008a oraz RAISE różniły się również w zakresie elementów składowych leczenia ratunkowego, stąd również w tym przypadku porównanie pośrednie obarczone byłoby niepewnością.

Tabela 18.
Podsumowanie dostępności wyników dla analizowanych punktów końcowych

Punkty końcowe	RAISE ^a	Kuter 2008a
Skuteczność		
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania	✓	x
Odpowiedź trwała lub przejściowa	✓	✓
Odpowiedź trwała	✓	✓
Krwawienia wg WHO	✓	x
Krwawienia stopnia ≥2. lub ≥3.	✓	x
Leczenie ratunkowe ogółem	✓	✓
Jakość życia	x	x
Zgony	x	✓
Bezpieczeństwo		
AE	✓	✓
SAE	x	✓
AEs związane z leczeniem	x	x
AE prowadzące do utraty z badania	x	✓

✓ - oznacza dostępność wyników; x – oznacza brak wyników.

a) Dotyczy podgrupy pacjentów po splenektomii z badania RAISE.

Tabela 19.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych

Definicja	RAISE	Kuter 2008a
Odpowiedź na leczenie		
Odpowiedź na leczenie	PLT 50–400 tys./mm ³	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego
Odpowiedź ogółem	Odpowiedź trwała i przejściowa (<i>post-hoc</i>)	Odpowiedź trwała i przejściowa
Odpowiedź przejściowa	–	>50 tys./mm ³ utrzymująca się przez ≥4 tyg. pomiędzy 2. i 25. tyg.
Odpowiedź trwała	>50 tys./mm ³ przez 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. terapii (<i>post-hoc</i>)	>50 tys./mm ³ przez 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. terapii
Krwawienia		
Krwawienia stopnia ≥2 lub ≥3	wg 5-punktowej skali CTCAE	wg 5-punktowej skali opracowanej na potrzeby badania
Leczenie ratunkowe		
Leczenie ratunkowe ogółem	Zastosowanie nowego leku w terapii ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej, transfuzja płytek	Zastosowanie nowego leku w terapii ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej

Podsumowanie

Ocena homogeniczności badań wykazała, że badania kliniczne RAISE i Kuter 2008a, pomimo zbliżonej długości okresu obserwacji, różnią się pomiędzy sobą w sposób znaczący w zakresie

charakterystyki wyjściowej badanej populacji, jak również w zakresie raportowanych punktów końcowych oraz ich analizy statystycznej; wobec czego przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem uznano za niezasadne z następujących względów:

1. Populacje docelowe różniły się w zakresie stosowania terapii dodatkowych (ELT: 54% vs ROM: 29%), jak również rodzaju preparatów wchodzących w skład terapii dodatkowej,
2. stwierdzono znaczne różnice w ryzyku wyjściowym (tj. odsetek zdarzeń w grupie kontrolnej) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz występowania krwawień,
3. stwierdzono istotne różnice pomiędzy badaniami w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie, jak również w zakresie analizy statystycznej ww punktu końcowego.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia oraz fakt, że porównanie pośrednie jest jedynym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej eltrombopagu względem terapii opcjonalnych, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego w sposób jakościowy – zestawiając wyniki obu badań w formie tabelarycznej (Rozdz. 9). 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, wynikającą ze znacznej heterogeniczności.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ELTROMBOPAGU

Zidentyfikowano 5 badań klinicznych dotyczących ELT (3 RCT i 2 nRCT), w których uczestniczyli pacjenci z pierwotną ITP z zachowaną śledzioną, jak i po niepowodzeniu splenektomii (populacja ogólna).

6.1. Populacja ogólna

6.1.1. Odpowiedź na leczenie

Badania randomizowane

Wyniki analizy wykazują, że ELT dodany do terapii BSC pozwala istotnie statystycznie częściej uzyskać odpowiedź na leczenie niż zastosowanie terapii BSC (Tabela 20). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, był znamienne statystycznie wyższy w grupie ELT niż w grupie otrzymującej BSC po 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii (RR = 4,36 [2,78; 6,86]; NNT_{6 tyg.} = 3 [2; 3]), jak również w trakcie 26 tygodni (RR = 2,86 [1,89; 4,33]; NNT_{26 tyg.} = 2 [2; 3]).

Analiza *post-hoc* z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem badania (PP), wskazuje na istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC w zakresie odpowiedzi trwałej (RR = 5,85 [2,28; 15,02]; NNT_{26 tyg.} = 3 [2; 3]), jak również odpowiedzi ogółem - tj. trwałej lub przejściowej łącznie (RR = 4,52 [2,29; 8,90]; NNT_{26 tyg.} = 2 [2; 3]). Zaprezentowane dane, pochodzące z analizy PP wydają się tutaj bardziej wiarygodne aniżeli dane pochodzące z analizy ITT, ze względu na fakt, iż nie wszyscy pacjenci z badania RAISE mieli odpowiednią liczbę pomiarów poziomu PLT, wystarczającą do oceny wspomnianych punktów końcowych. Jednak wyniki uzupełniającej analizy z wykorzystaniem danych dla populacji ITT potwierdziły obserwowane zależności w zakresie obu punktów końcowych (szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Aneksie – załącznik do dokumentu głównego).

Istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC wykazano również w odniesieniu do maksymalnego (MD = 7,30 [5,25; 9,35]) oraz łącznego (MD = 8,90 [6,71; 11,09]) czasu trwania odpowiedzi na leczenie (Tabela 21). U pacjentów stosujących ELT istotnie statystycznie częściej niż w grupie BSC możliwe było również przerywanie lub redukcja dawki terapii dodatkowej (RR = 1,82 [1,05; 3,16]; NNT_{26 tyg.} = 4 [3; 17]) (Tabela 22). Szczegółowe wyniki zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu). Definicje odpowiedzi na leczenie znajdują się w Rozdz. 5.2.1.

Tabela 20.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja ogólna)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT		BSC		RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH†
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź na leczenie po 6 tyg.									
Busseł 2007 ^a	PLT > 50 tys./mm ³	6	40/53 (75)	3/27 (11)	6,79 [2,31; 19,96]	NNT = 2 [2; 3]	BD		
Busseł 2009	PLT > 50 tys./mm ³	6	43/73 (59)	6/37 (16)	3,63 [1,70; 7,74]	NNT = 3 [2; 4]	<0,0001		
RAISE	PLT = 50–400 tys./mm ³	6	73/134 (54)	8/59 (14)	4,02 [2,07; 7,79]	NNT = 3 [2; 4]	BD		
Metaanaliza		6	156/260 (60)	17/123 (14)	4,36 [2,78; 6,86]	NNT = 3 [2; 3]	0,63		
Odpowiedź na leczenie w trakcie trwania badania									
Busseł	PLT > 50 tys./mm ³	6	BD	BD	OR = 8,79 [3,54; 21,86]	BD	<0,0001		
RAISE	PLT = 50–400 tys./mm ³	26	106/135 (79)	17/62 (27)	2,86 [1,89; 4,33]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001		
Odpowiedź na leczenie ≥5 tyg.									
Busseł 2007 ^{ab}	PLT > 50 tys./mm ³ ≥5 tyg.	6	12/58 (21)	0/29 (0)	12,71 [0,78; 207,44]	NNT = 5 [4; 11]	BD		
Busseł 2009 ^b	PLT > 50 tys./mm ³ ≥5 tyg.	6	15/61 (25)	2/34 (6)	4,18 [1,02; 17,20]	NNT = 6 [4; 19]	BD		
Metaanaliza		6	27/119 (23)	2/63 (3)	5,93 [1,68; 20,96]	NNT = 6 [4; 10]	0,47		
Odpowiedź trwała lub przejściowa									
RAISE ^b	Trwała lub przejściowa	26	77/95 (81)	7/39 (18)	4,52 [2,29; 8,90]	NNT = 2 [2; 3]	BD		
Odpowiedź trwała									
RAISE ^b	Trwała	26	57/95 (60)	4/39 (10)	5,85 [2,28; 15,02]	NNT = 3 [2; 3]	<0,0001		
Odpowiedź na leczenie bez konieczności stosowania terapii dodatkowej ITP									
Busseł 2007 ^a	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii dodatkowej	6	26/32 (81)	2/21 (10)	8,53 [2,26; 32,22]	NNT = 2 [2; 2]	BD		
Busseł 2009	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii dodatkowej	6	46/74 (62)	7/38 (19)	3,37 [1,69; 6,74]	NNT = 3 [2; 4]	BD		
Metaanaliza		6	72/106 (68)	9/59 (15)	4,44 [2,41; 8,19]	NNT = 2 [2; 3]	0,22		
Inne rodzaje odpowiedzi na leczenie									
Busseł 2009	PLT >50 tys./mm ³ i 2x <i>baseline</i>	6	42/73 (58)	5/38 (14)	4,37 [1,89; 10,13]	NNT = 3 [2; 4]	BD		

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Podano wynik łączny dla dawki 50 mg i 75 mg,

b) wyniki analizy *post-hoc*.

Tabela 21.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi (RCT; populacja ogólna)

Badanie	OB. [tyg.]	ELT		BSC		Porównanie MD [CI95%]	p†
		N	Średnia (±SD) [tyg.]	N	Średnia (±SD) [tyg.]		
Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi na leczenie							
RAISE	26	134	9,5 (8,9)	60	2,2 (5,5)	7,30 [5,25; 9,35]	BD
Łączny czas trwania odpowiedzi na leczenie							
RAISE	26	134	11,3 (9,5)	60	2,4 (5,9)	8,90 [6,71; 11,09]	BD

† wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 22.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do oceny stosowania leczenia dodatkowego (RCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Redukcja dawki lub przerwanie terapii dodatkowej						
RAISE	26	37/63 (59)	10/31 (32)	1,82 [1,05; 3,16]	NNT = 4 [3; 17]	0,016
Trwała redukcja dawki lub trwale przerwanie terapii dodatkowej						
RAISE	26	31/63 (49)	6/31 (19)	2,54 [1,19; 5,44]	NNT = 4 [3; 9]	BD
Przerwanie ≥ 1 terapii dodatkowej						
RAISE	26	24/63 (38)	4/31 (13)	2,95 [1,12; 7,77]	NNT = 4 [3; 12]	BD
Przerwanie wszystkich stosowanych terapii dodatkowych						
RAISE	26	21/63 (33)	3/31 (10)	3,44 [1,11; 10,67]	NNT = 5 [3; 13]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Wyniki badań nierandomizowanych

Analiza danych pochodzących z badań nierandomizowanych wykazała, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie poziomu płytek krwi >50 tys./mm³, wynosił 85% w badaniu EXTEND, natomiast odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie poziomu płytek krwi >50 tys./mm³ oraz 2-krotność wartości wyjściowej po 3 cyklach, wynosił 71% w badaniu REPEAT. Odpowiedź na leczenie trwającą co najmniej 5 tygodni w kolejnych cyklach badania REPEAT osiągało 31%, 21%, oraz 31% pacjentów. W badaniu EXTEND odpowiedź ciągłą, zdefiniowaną jako poziom płytek krwi >50 tys./mm³ utrzymujący się przez 25 i 52 tygodnie, raportowano odpowiednio u 47% i 26% pacjentów (Tabela 23).

Redukcja lub przerwanie terapii dodatkowych była możliwa u 69% pacjentów z badania EXTEND. Odsetek pacjentów przerywających lub redukujących: GKS wynosił 93%, DAN – 18%, AZA – 9% oraz IVIG i CsA – 2% (Tabela 24).

Tabela 23.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź na leczenie					
EXTEND	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej	121 ^a	257	302	85
	PLT > 50 tys./mm ³ i $\geq 2x$ <i>baseline</i> w 1. cyklu	10 (1 cykl)	52	65	80
	PLT > 50 tys./mm ³ i $\geq 2x$ <i>baseline</i> w 2. cyklu	20 (2 cykl)	41	51	80
REPEAT	PLT > 50 tys./mm ³ i $\geq 2x$ <i>baseline</i> w 3. cyklu	30 (3 cykl)	38	49	76
	PLT > 50 tys./mm ³ i $\geq 2x$ <i>baseline</i> w 1. cyklu i utrzymana w cyklu 2. lub 3.	30 (3 cykle)	45	52	87
	PLT > 50 tys./mm ³ i $\geq 2x$ <i>baseline</i> w 1. cyklu i utrzymana w cyklu 2. i 3.	30 (3 cykle)	34	48	71
Odpowiedź na leczenie ≥ 5 tyg.					
		10 (1 cykl)	16	52	31
REPEAT	Odpowiedź na leczenie ≥ 5 tyg.	20 (2 cykl)	11	52	21
		30 (3 cykl)	15	49	31

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź ciągła					
EXTEND	PLT > 50 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥25 tyg.	BD	119	254	47
	PLT > 50 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥52 tyg.	BD	56	218	26
	Odpowiedź przedłużona: PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej przez ≥12 tyg. od zakończenia terapii	BD	13	299	4

a) Mediana (zakres): 121 tyg. (0,3–285).

Tabela 24.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia dodatkowego ITP (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
EXTEND	Redukcja dawki terapii dodatkowej / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej	100 ^a	69	100	69
EXTEND	Redukcja dawki terapii dodatkowej / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej bez konieczności późniejszego stosowania terapii ratunkowej	100 ^a	45	100	45
EXTEND	Redukcja dawki terapii dodatkowej / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej bez konieczności późniejszego stosowania terapii ratunkowej ≥24 tyg.	100 ^a	43	100	43
EXTEND	Zaprzestanie ≥1 terapii dodatkowej stosowanej na <i>baseline</i>	100 ^a	37	100	37
EXTEND	Zaprzestanie wszystkich terapii dodatkowych stosowanych w <i>baseline</i>	100 ^a	34	100	34
EXTEND	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w terapii dodatkowej GKS	100 ^a	42	45	93
EXTEND	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w terapii dodatkowej DAN	100 ^a	8	45	18
EXTEND	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w terapii dodatkowej AZA	100 ^a	4	45	9
EXTEND	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w terapii dodatkowej IVIG i CsA	100 ^a	1	45	2

a) Mediana (zakres): 100 tyg. (0,3–181).

6.1.2. Krwawienia

Dane dotyczące krwawień raportowano w 3 badaniach RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz w 2 badaniach nRCT (EXTEND, REPEAT). Ryzyko krwawień w badaniach dla eltrombopagu oceniano za pomocą **skali WHO** (stopień 0: brak krwawienia; stopień 1–4.: dowolne krwawienie; stopień 2–4.: klinicznie istotne krwawienie) oraz za pomocą **skali CTCAEv3** opracowanej przez *National Cancer Institute*. Obie skale nie są sobie równoważne, pierwsza z nich służy wyłącznie do oceny krwawień, druga z kolei jest skalą powszechnie wykorzystywaną do oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, w tym także krwawień spełniających kryteria dotyczące zdarzeń niepożądanych. W ramach niniejszego punktu końcowego oceniano również konieczność stosowania leczenia ratunkowego.

Badania randomizowane

Analiza danych w zakresie krwawień wykazała, że zastosowanie ELT w porównaniu z BSC wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka krwawień stopnia 1–4. wg WHO (RR = 0,81 [0,72; 0,92]; NNT_{6-26 tyg.} = 8 [5; 19]) oraz krwawień istotnych klinicznie, stopnia 2–4. wg WHO (RR = 0,63

[0,45; 0,89]; NNT_{26 tyg.} = 6 [3; 24]). Wykazano również istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC w odniesieniu do dowolnego krwawienia wg skali CTCAE (RR = 0,64 [0,42; 0,98]), stopnia ≥ 3 . wg CTCAE (RR = 0,31 [0,10; 0,99] oraz krwawień ciężkich (RR = 0,24 [0,07; 0,86]). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do krwawień stopnia 2–5. wg CTCAE (Tabela 25). Pacjenci stosujący ELT znacząco statystycznie rzadziej niż pacjenci otrzymujący BSC wymagali leczenia ratunkowego (RR = 0,44 [0,27; 0,71]; NNT_{26 tyg.} = 5 [3; 12]), w tym także zastosowania nowego leku w ramach terapii dodatkowej (RR = 0,36 [0,21; 0,62]; NNT_{26 tyg.} = 5 [3; 10]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie leczenia ratunkowego wymagającego zwiększenia dawki terapii dodatkowej oraz leczenia ratunkowego wymagającego transfuzji krwi (Tabela 26).

Tabela 25.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia stopnia 1–4. wg WHO						
Bussel 2007 ^a	6	3/58 (5)	4/29 (14)	0,38 [0,09; 1,57]	-0,09 [-0,22; 0,05]	BD
Bussel 2009	6	46/76 (61)	30/38 (79)	0,77 [0,60; 0,98]	NNT = 6 [3; 71]	0,021
RAISE	26	106/135 (79)	56/62 (93)	0,87 [0,77; 0,98]	NNT = 9 [5; 59]	<0,001
Metaanaliza	6	49/134 (37)	34/67 (50)	0,72 [0,56; 0,93]	NNT = 8 [4; 36]	0,31
Metaanaliza	6-26	155/269 (58)	90/129 (70)	0,81 [0,72; 0,92]	NNT = 8 [5; 19]	0,28
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)						
RAISE	26	44/135 (33)	32/62 (52)	0,63 [0,45; 0,89]	NNT = 6 [3; 24]	<0,001
Krwawienia stopnia 1–5. wg CTCAE						
Bussel 2007 ^a	6	8/88 (9)	4/29 (14)	0,66 [0,21; 2,03]	-0,05 [-0,19; 0,09]	BD
Bussel 2009	6	7/76 (9)	5/38 (13)	0,70 [0,24; 2,06]	-0,04 [-0,17; 0,09]	BD
RAISE	26	26/135 (19)	19/61 (31)	0,62 [0,37; 1,03]	-0,12 [-0,25; 0,02]	BD
Metaanaliza	6	15/164 (9)	9/67 (13)	0,68 [0,31; 1,48]	-0,04 [-0,14; 0,05]	0,94
Metaanaliza	6-26	41/299 (14)	28/128 (22)	0,64 [0,42; 0,98]	-0,08 [-0,16; 0,001]	0,98
Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE						
RAISE	26	12/135 (9)	9/62 (15)	0,61 [0,27; 1,38]	-0,06 [-0,16; 0,04]	BD
Krwawienia stopnia ≥ 3. wg CTCAE						
Bussel 2007 ^a	6	0/88 (0)	1/29 (3)	0,11 [0,005; 2,69]	-0,03 [-0,12; 0,05]	BD
Bussel 2009	6	1/76 (1)	1/38 (3)	0,50 [0,03; 7,78]	-0,01 [-0,07; 0,04]	BD
RAISE	26	3/135 (2)	4/61 (6)	0,34 [0,08; 1,47]	-0,04 [-0,11; 0,02]	BD
Metaanaliza	6	1/164 (1)	2/67 (3)	0,26 [0,04; 1,79]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,49
Metaanaliza	6-26	4/299 (1)	6/128 (5)	0,31 [0,10; 0,99]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,77
Krwawienia ciężkie						
Bussel 2007 ^a	6	0/88 (0)	1/29 (3)	0,11 [0,005; 2,69]	-0,03 [-0,12; 0,05]	BD
Bussel 2009	6	2/76 (7)	1/38 (3)	1,00 [0,09; 10,68]	0,00 [-0,06; 0,06]	BD
RAISE ^c	26	1/135 (1)	4/61 (7)	0,11 [0,01; 0,99]	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,033
Metaanaliza	6	2/164 (1)	2/67 (3)	0,44 [0,08; 2,34]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,28
Metaanaliza	6-26	3/299 (1)	6/128 (5)	0,24 [0,07; 0,86]	-0,04 [-0,08; 0,004]	0,35

[†] Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Punkt końcowy analizowany w ramach skuteczności - podano wynik łączny dla dawki 50 mg i 75 mg,

b) punkt końcowy analizowany w ramach bezpieczeństwa - podano wynik łączny dla dawki 30, 50 mg i 75 mg,
c) analiza *post-hoc*.

Tabela 26.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja ogólna)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Leczenie ratunkowe							
RAISE	Leczenie ratunkowe ogółem	26	24/135 (18)	25/62 (40)	0,44 [0,27; 0,71]	NNT = 5 [3; 12]	0,001
RAISE	Zastosowanie nowego leku w ramach terapii dodatkowej	26	18/135 (13)	23/62 (37)	0,36 [0,21; 0,62]	NNT = 5 [3; 10]	BD
RAISE	Zwiększenie dawki terapii dodatkowej	26	6/135 (4)	4/62 (6)	0,69 [0,20; 2,35]	-0,02 [-0,09; 0,05]	BD
RAISE	Transfuzja płytek krwi	26	7/135 (5)	4/62 (6)	0,80 [0,24; 2,64]	-0,01 [-0,08; 0,06]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

Analiza danych pochodzących z badań nierandomizowanych wykazała, że odsetek pacjentów doświadczających dowolnego krwawienia wg skali CTCAE wynosił łącznie 21%. Krwawienia o stopniu nasilenia ≥ 3 . wg CTCAE oraz krwawienia ciężkie raportowano ogółem u 3% pacjentów (Tabela 27). W badaniu REPEAT żaden pacjent nie wymagał zastosowania terapii ratunkowej, jednak protokół badania umożliwiał wcześniejsze rozpoczęcie kolejnego cyklu, gdy poziom płytek był niższy niż 20 tys./mm³. Wcześniejsze rozpoczęcie cyklu w badaniu REPEAT raportowano u 19 pacjentów po cyklu 1. oraz 15 pacjentów po cyklu 2. (Tabela 28). Z kolei w badaniu EXTEND leczenie ratunkowe polegające na zastosowaniu nowego leku w ramach terapii dodatkowej wprowadzono u 28% pacjentów (Tabela 28).

Tabela 27.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Krwawienia stopnia 1–5. wg CTCAE				
EXTEND	100 ^a	70	299	23
REPEAT	30	6	66	9
Łącznie	30–100	76	365	21
Krwawienia stopnia ≥ 3. wg CTCAE				
EXTEND	104	10	299	3
REPEAT	30	0	66	0
Łącznie	30–104	10	365	3
Krwawienia ciężkie				
EXTEND	104	11	299	4
REPEAT	30	0	66	0
Łącznie	30–104	11	365	3

Wyniki długoterminowego badania EXTEND wykazały, że odsetek pacjentów doświadczających krwawień stopnia (2–4) wg skali WHO (istotnych klinicznie) uległ zmniejszeniu z 17% na początku badania do 4%, 5%, 0% i 0% w 52., 104., 156. i 208. tygodniu badania.

a) Mediana (zakres): 100 tyg. (0,3–181).

Tabela 28.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do konieczności stosowania leczenia ratunkowego (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	n	N	%
Leczenie ratunkowe					
REPEAT	Leczenie ratunkowe ogółem	30	0	66	0
EXTEND	Zastosowanie nowego leku w ramach terapii dodatkowej	100 ^b	85	299	28

a) Protokół badania dopuszczał możliwość wcześniejszego rozpoczęcia kolejnego cyklu, gdy PLT <20 tys./mm³. Wcześniejsze rozpoczęcie kolejnego cyklu miało miejsce u 19 pacjentów po cyklu 1. i 15 pacjentów po cyklu 2.,

b) mediana (zakres): 100 tyg. (0,3–181).

6.1.3. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia były dostępne w 3 badaniach RCT (Busseł 2007, Busseł 2009, RAISE) oraz w jednym nRCT (EXTEND).

Badania randomizowane

We wszystkich odnalezionych badaniach RCT porównujących ELT z BSC jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36v2. Dodatkowo, w jednym badaniu RAISE ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą trzech innych kwestionariuszy (MEI-SF, FACIT-Fatigue, FACIT-Th). Jedynie w badaniu RAISE podano szczegółowe dane (w postaci wartości liczbowych) na temat jakości życia, podczas gdy w pozostałych pracach dostępne były wyłącznie wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania (wartość p).

W żadnym z krótkoterminowych badań (Busseł 2007 i Busseł 2009) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w skali SF-36v2 (Tabela 29). Z kolei wyniki badania RAISE przeprowadzonego w dłuższym horyzoncie czasowym wskazały na poprawę jakości życia w zakresie komponenty ogólnej odnoszącej się do stanu psychicznego wg SF-36v2, wskazując na przewagę ELT nad BSC (MD = 2,1 [0,2; 4,0]; p = 0,030). Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie komponenty ogólnej odnoszącej się do zdrowia fizycznego wg SF-36v2 (MD = 1,3 [-0,2; 2,9]; p = 0,092). Szczegółowa analiza wyników badania RAISE w odniesieniu do poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36v2 wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie leczonej ELT w zakresie witalności (p = 0,045), ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym (p = 0,030) oraz ograniczeń związanych ze stanem emocjonalnym (p = 0,023) (Tabela 30).

Dodatkowa ocena jakości życia przeprowadzona w badaniu RAISE za pomocą innych kwestionariuszy wskazała na istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC w odniesieniu do wyniku ogólnego w skali FACT-Th6 (MD = 1,5 [0,5; 2,5]; p = 0,004), natomiast nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny ogólnej wg kwestionariusza MEI-SF oraz FACIT-Fatigue (Tabela 30).

Tabela 29.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia (RCT; populacja ogólna)

Badanie	Skala	Nb vs Nk	OB [tyg.]	ELT vs BSC		p [†]
				MD [CI95%] ^a		
Bussel 2007	SF-36v2 (komponent fizyczny i psychiczny)	88 vs 29	6	BD		NS
Bussel 2009	SF-36v2 (komponent fizyczny i psychiczny)	76 vs 38	6	BD		NS
RAISE	SF-36v2 (komponent fizyczny)	135 vs 62	26	1,3 [-0,2; 2,9]		0,092
	SF-36v2 (komponent psychiczny)	135 vs 62	26	2,1 [0,2; 4,0]		0,030

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość parametru raportowana przez autorów badania.

Tabela 30.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia – dane szczegółowe z badania RAISE (RCT; populacja ogólna)

Komponent	Nb vs Nk	OB [tyg.]	ELT vs BSC		p [†]
			MD [CI95%] ^a		
SF-36 v2					
Funkcjonowanie fizyczne	135 vs 62	26	2,8 [-1,1; 6,7]		0,154
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	135 vs 62	26	5,4 [0,5; 10,3]		0,030
Dolegliwości bólowe	135 vs 62	26	5,1 [-0,5; 10,6]		0,074
Ogólna percepcja zdrowia	135 vs 62	26	2,4 [-1,6; 6,5]		0,243
Witalność	135 vs 62	26	3,9 [0,1; 7,7]		0,045
Funkcjonowanie społeczne	135 vs 62	26	4,1 [-0,6; 8,9]		0,089
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	135 vs 62	26	5,4 [0,8; 10,1]		0,023
Poczucie zdrowia psychicznego	135 vs 62	26	2,5 [-0,9; 6,0]		0,154
Komponent fizyczny - ogółem	135 vs 62	26	1,3 [-0,2; 2,9]		0,092
Komponent psychiczny - ogółem	135 vs 62	26	2,1 [0,2; 4,0]		0,030
MEI-SF					
Ogółem	135 vs 62	26	3,3 [-0,6; 7,3]		0,10
FACIT-Fatigue					
Ogółem	135 vs 62	26	1,6 [-0,2; 3,5]		0,082
FACT-Th6					
Ogółem	135 vs 62	26	1,5 [0,5; 2,5]		0,004

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość parametru raportowana przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

W badaniu EXTEND jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy SF-36v2, FACIT-Fatigue oraz FACIT-Th. Spośród 207 pacjentów biorących udział w badaniu EXTEND dane odnośnie do wyjściowej oraz końcowej oceny jakości życia dostępne były dla 144 pacjentów. Ocenę jakości życia przeprowadzano przed rozpoczęciem badania (wartości wyjściowe), po rozpoczęciu badania - w trakcie inicjacji leczenia ELT (Faza 1), w trakcie wycofywania leczenia dodatkowego (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.

Wyniki badania EXTEND w odniesieniu do poszczególnych kategorii kwestionariusza SF-36v2 wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia psychicznego w fazie rozpoczęcia leczenia oraz w fazie wycofywania leczenia dodatkowego, a także poprawę jakości życia opisywaną komponentem fizycznym skali SF-36v2 w trakcie fazy optymalizacji dawki oraz w trakcie leczenia optymalną dawką ELT. Dane dotyczące poszczególnych komponentów jakości życia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Stwierdzono również istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną skalą FACIT-Th, która utrzymywała się w trakcie wszystkich faz badania EXTEND (Tabela 31). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych w jakości życia mierzonej kwestionariuszem FACIT-Fatigue.

Tabela 31.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia – dane szczegółowe z badania EXTEND (nRCT; populacja ogólna)

Punkt końcowy	Faza 1*	Faza 2*	Faza 3*	Faza 4*
SF-36v2				
Funkcjonowanie fizyczne	NS	NS	p = 0,013	NS
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	p = 0,016 (poprawa)	NS	p = 0,020 (poprawa)	NS
Dolegliwości bólowe	NS	NS	NS	NS
Ogólna percepcja zdrowia	NS	NS	p = 0,007 (poprawa)	p = 0,012 (poprawa)
Witalność	NS	p = 0,026 (poprawa)	NS	NS
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	p = 0,003 (poprawa)	NS	p = 0,016 (poprawa)	NS
Stan emocjonalny	p = 0,042 (poprawa)	p = 0,039 (poprawa)	NS	NS
Zdrowie psychiczne	p = 0,021 (poprawa)	p = 0,002 (poprawa)	NS	NS
Komponent fizyczny - ogółem	NS	NS	p = 0,007 (poprawa)	p = 0,015 (poprawa)
Komponent psychiczny - ogółem	p = 0,009 (poprawa)	p = 0,001 (poprawa)	NS	NS

Punkt końcowy	Faza 1*	Faza 2*	Faza 3*	Faza 4*
FACIT-Fatigue				
Ogółem	NS	NS	NS	NS
FACIT-Th				
Ogółem	p < 0,001 (poprawa)	p = 0,002 (poprawa)	p < 0,001 (poprawa)	p = 0,001 (poprawa)

*Faza 1 - inicjacja leczenia; Faza 2 - wycofywanie leczenia dodatkowego ITP; Faza 3 - optymalizacja dawki; Faza 4 - leczenie zoptymalizowaną dawką leku.

6.1.4. Zgony

Dane na temat zgonów raportowano w 3 badaniach RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz w 2 badaniach nRCT (EXTEND, REPEAT).

Badania randomizowane

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.

Tabela 32.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Bussel 2007 ^a	12	1/88 (1)	0/29 (0)	1,01 [0,04; 24,17]	0,01 [-0,04; 0,06]	BD
Bussel 2009	12	0/76 (0)	0/38 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD
RAISE	30	0/135 (0)	1/61 (2)	0,15 [0,01; 3,68]	-0,02 [-0,06; 0,02]	BD
Metaanaliza	12	1/164 (1)	0/67 (0)	0,77 [0,07; 8,77]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,73
Metaanaliza	12-30	1/299 (<1)	1/128 (<1)	0,40 [0,07; 2,43]	-0,004 [-0,03; 0,02]	0,71

[†] Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wyniki raportowano łącznie dla dawki 30, 50 i 75 mg.

Badania nierandomizowane

W badaniach nRCT raportowano łącznie 6 zgonów, w tym pięć w badaniu EXTEND oraz jeden w badaniu REPEAT. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono zgon wynosił 2%.

W badaniu REPEAT jeden z pacjentów przyjmujących ELT w dawce 50 mg/d zmarł po 6,5 miesiąca od zakończenia terapii ELT - przyczyną zgonu był rak trzustki. W badaniu EXTEND zanotowano natomiast 5 zgonów, spośród nich dwa wystąpiły w trakcie leczenia, pozostałe trzy po ponad 30 dniach od zakończenia terapii ELT. Żaden ze zgonów nie został zakwalifikowany jako związany z leczeniem (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
EXTEND	100 ^a	5 ^b	299	2
REPEAT	30	1	66	2
Łącznie	30–100	6	365	2

a) Mediana (zakres): 100 tyg. (0,3–181),

b) niezwiązane z przyjmowanym leczeniem,

c) raportowano 1 zgon z powodu raka trzustki po 6,5 miesiąca od zakończenia terapii ELT. Autorzy publikacji nie określili związku pomiędzy terapią ELT a zgonem.

6.1.5. Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące działań niepożądanych raportowano w 3 badaniach randomizowanych (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) oraz w 2 badaniach bez randomizacji (EXTEND, REPEAT).

Badania randomizowane

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ELT nie wiąże się ze wzrostem ryzyka dowolnego zdarzenia niepożądanego, także związanego z leczeniem oraz ciężkiego zarówno w krótszym 12-tygodniowym okresie obserwacji, jak i w dłuższym 30-tygodniowym (Tabela 34). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu wystąpienia AEs lub SAEs (Tabela 34).

Analiza zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju AEs wskazała, że ELT w porównaniu z BSC w sposób znamieny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia nudności ($NNH_{12-30 \text{ tyg.}} = 15$ [8; 232] i wymiotów ($NNH_{12-30 \text{ tyg.}} = 17$ [10; 71]), natomiast redukuje ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego ($NNT_{12-30 \text{ tyg.}} = 15$ [8; 101]) oraz zapalenia tkanki łącznej ($NNT_{30 \text{ tyg.}} = 16$ [8; 5071]). W przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej raportowanych AEs (>15% pacjentów w grupie ELT) należały bóle głowy. Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 34.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – (RCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD / NNT [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AEs ogółem						
Bussel 2007 ^a	12	45/88 (51)	17/29 (59)	0,87 [0,60; 1,26]	-0,07 [-0,28; 0,13]	BD
Bussel 2009	12	45/76 (59)	14/38 (37)	1,61 [1,02; 2,54]	NNH = 4 [2; 28]	BD
RAISE	30	118/135 (87)	56/61 (92)	0,95 [0,86; 1,05]	-0,04 [-0,13; 0,04]	BD
Metaanaliza	12	90/164 (55)	31/67 (46)	1,17 [0,63; 2,15]	0,08 [-0,21; 0,37]	0,04
Metaanaliza	12–30	208/299 (70)	87/128 (68)	1,06 [0,76; 1,47]	0,03 [-0,15; 0,21]	0,03
AE związane z leczeniem						

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD / NNT [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Bussel 2007^a	12	28/88 (32)	11/29 (38)	0,84 [0,48; 1,46]	-0,06 [-0,26; 0,14]	BD
Bussel 2009	12	20/76 (26)	4/38 (11)	2,50 [0,92; 6,80]	NNH = 6 [3; 52]	BD
RAISE	30	48/135 (36)	18/61 (30)	1,20 [0,77; 1,89]	0,06 [-0,08; 0,20]	BD
Metaanaliza	12	48/164 (29)	15/67 (22)	1,34 [0,45; 4,05]	0,06 [-0,16; 0,28]	0,05
Metaanaliza	12–30	96/299 (32)	33/128 (26)	1,22 [0,88; 1,70]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,16
AE prowadzące do utraty z badania						
Bussel 2007^a	12	3/88 (3)	3/29 (10)	0,33 [0,07; 1,54]	-0,07 [-0,19; 0,05]	BD
Bussel 2009	12	3/76 (4)	2/38 (5)	0,75 [0,13; 4,30]	-0,01 [-0,10; 0,07]	BD
RAISE	30	13/135 (10)	4/61 (7)	1,47 [0,50; 4,32]	0,03 [-0,05; 0,11]	BD
Metaanaliza	12	6/164 (4)	5/67 (7)	0,49 [0,16; 1,51]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,49
Metaanaliza	12–30	19/299 (6)	9/128 (7)	0,91 [0,43; 1,95]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,37
SAEs						
Bussel 2007^a	12	9/88 (10)	4/29 (14)	0,74 [0,25; 2,23]	-0,04 [-0,18; 0,10]	BD
Bussel 2009	12	2/76 (3)	2/38 (5)	0,50 [0,07; 3,41]	-0,03 [-0,11; 0,05]	BD
RAISE	30	16/135 (11)	11/61 (18)	0,66 [0,32; 1,33]	-0,06 [-0,17; 0,05]	BD
Metaanaliza	12	11/164 (7)	6/67 (9)	0,67 [0,26; 1,73]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,73
Metaanaliza	12–30	27/299 (9)	17/128 (13)	0,66 [0,37; 1,17]	-0,05 [-0,11; 0,02]	0,94
SAE prowadzące do utraty z badania						
RAISE	30	7/135 (5)	4/61 (7)	0,79 [0,24; 2,60]	-0,01 [-0,09; 0,06]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wynik podano łącznie dla dawki 30, 50 i 75 mg.

Badania nierandomizowane

Dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano w 2 pracach (EXTEND i REPEAT). W przypadku badania EXTEND dane pochodziły z całego okresu obserwacji, natomiast dane na temat zdarzeń niepożądanych z badania REPEAT zostały przedstawione oddzielnie dla okresu podawania leku (3 cykle po 6 tygodni) i oddzielnie dla okresu, w którym lek nie był podawany, tj. dla okresów pomiędzy cyklami (Rysunek 2). Liczbę pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podano łącznie dla 3 cykli okresu *off-therapy* i *on-therapy*. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, był zbliżony w okresie *on-therapy* i *off-therapy* i wynosił odpowiednio 68% i 63% (Tabela 35).

Ogółem spośród 368 pacjentów, którzy brali udział w badaniach nierandomizowanych zdarzenia niepożądane wystąpiły u 320 pacjentów, co stanowi 87% (Tabela 35). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 24% pacjentów, natomiast u 12% pacjentów zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania terapii ELT (Tabela 35). Do najczęściej raportowanych AEs (>15% pacjentów leczonych ELT) należały: bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardzieli. Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa zamieszczono w Aneksie.

Tabela 35.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AEs				
EXTEND	121 ^a	275	302	91
REPEAT on-therapy	30	45	66	68
REPEAT off-therapy	30	41	65	63
Łącznie	30–121	320	368	87
AEs związane z leczeniem				
EXTEND	100 ^b	125	299	42
REPEAT on-therapy	30	15	66	23
REPEAT off-therapy	30	2	65	3
Łącznie	30–100	140	365	38
SAEs				
EXTEND	121 ^a	89	302	29
REPEAT on-therapy	30	1	66	2
REPEAT off-therapy	30	3	65	5
Łącznie	30–121	90	368	24
AEs prowadzące do utraty z badania				
EXTEND	121 ^a	43	302	14
REPEAT on-therapy	30	1	66	2
REPEAT off-therapy	30	0	65	0
Łącznie	30–121	44	368	12

a) Mediana (zakres): 121 tyg. (0,3–285),
 b) mediana (zakres): 100 tyg. (0,3–181).

6.1.6. Podsumowanie

Analiza kliniczna dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa ELT w populacji ogólnej pacjentów z ITP (pacjenci z zachowaną śledzioną, jak i po zabiegu splenektomii) została przeprowadzona na podstawie 3 badań RCT i 2 nRCT.

Głównym punktem końcowym w większości badań była odpowiedź na leczenie. Wyniki analizy klinicznej w oparciu o badania RCT wskazują na przewagę ELT nad BSC w zakresie:

- **wzrostu prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 tyg. terapii; RR = 4,36 [2,78; 6,86],
- **wzrostu prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi na leczenie w trakcie terapii; RR = 2,86 [1,89; 4,33],
- **wzrostu prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi trwałej lub przejściowej; RR = 4,52 [2,29; 8,90],
- **wzrostu prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi trwałej; RR = 5,85 [2,28; 15,02].

Maksymalny oraz łączny czas trwania odpowiedzi na leczenie był znacząco statystycznie dłuższy w grupie leczonej ELT niż w grupie otrzymującej BSC (odpowiednio MD = 7,30 [5,25; 9,35], MD = 8,90 [6,71; 11,09]). Pacjenci stosujący ELT znacząco statystycznie częściej niż pacjenci z grupy BSC redukowali lub przerywali stosowanie terapii dodatkowych (RR = 1,82 [1,05; 3,16]).

Znacząco statystycznie przewagę ELT nad BSC odnotowano także w zakresie:

- **redukcji ryzyka** krwawień stopnia 1–4. wg WHO; RR = 0,81 [0,72; 0,92],
- **redukcji ryzyka** krwawień istotnych klinicznie, stopnia 2–4. wg WHO; RR = 0,63 [0,45; 0,89],
- **redukcji ryzyka** krwawień stopnia ≥ 3 . wg CTCAE; RR = 0,31 [0,10; 0,99],
- **redukcji ryzyka** krwawień ciężkich; RR = 0,24 [0,07; 0,86].

Odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego był istotnie statystycznie niższy w grupie ELT niż w grupie BSC (RR = 0,44 [0,27; 0,71]). Po zastosowaniu ELT obserwowano znacząco statystycznie poprawę jakości życia mierzoną skalą SF-36v2 w zakresie komponenty psychicznej (MD = 2,1 [0,2; 4,0]) oraz mierzoną skalą FACT-Th6 służącą do oceny obaw pacjentów związanych z ryzykiem krwawienia oraz z ograniczeniami w codziennej aktywności i relacjach społecznych (MD = 1,5 [0,5; 2,5]). ELT charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym także ciężkich, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do utraty z badania.

W najdłuższym badaniu nierandomizowanym odpowiedź na leczenie przynajmniej raz w trakcie terapii uzyskało 85% pacjentów, a zatem wyniki te wydają się nieco korzystniejsze niż uzyskane w badaniach RCT, w których odpowiedź na leczenie uzyskiwało 79% leczonych ELT. Ryzyko krwawień ciężkich oraz stopnia ≥ 3 . wg CTCAE było niewielkie i wynosiło w obu przypadkach 3%. Uzyskane wyniki wydają się spójne z rezultatami badań RCT. W badaniach nRCT, podobnie jak w badaniach RCT, obserwowano poprawę jakości życia mierzoną skalą SF-36v2 w zakresie komponenty psychicznej ($p < 0,01$, faza I i II) oraz mierzoną skalą FACT-Th6. Ryzyko wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego było stosunkowo wysokie (87%), aczkolwiek zdarzenia związane z leczeniem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadziej (odpowiednio 38% i 24% chorych).

Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla ELT w populacji ogólnej (z zachowaną śledziona, jak i po splenektomii)

	Punkt końcowy	Typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC		G*
				%	RR [CI95%]	
Skuteczność terapii ELT						
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie po 6 tyg. terapii	3 RCT	6	60% vs 14%	IS; RR = 4,36 [2,78; 6,86]	W
	Odpowiedź na leczenie w trakcie badania	2 RCT	26	79% vs 27%	IS; RR = 2,86 [1,89; 4,33]	W
		1 nRCT	121 ^b	85%	ND	N
	Odpowiedź trwała lub przejściowa	1 RCT	26	81% vs 18%	IS; RR = 4,52 [2,29; 8,90]	W
	Odpowiedź trwała	1 RCT	26	60% vs 10%	IS; RR = 5,85 [2,28; 15,02]	W
	Odpowiedź przejściowa	RCT / nRCT			BD	

Punkt końcowy	Typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC		G*	
			%	RR [CI95%]		
Redukcja dawki / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej	1 RCT	26	59% vs 32%	IS; RR = 1,82 [1,05; 3,16]	Ś	
	1 nRCT	100 ^b	69%	ND	N	
Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi na leczenie	1 RCT	26	9,5 ^c vs 2,2 ^c	IS; MD = 7,30 [5,25; 9,35]	W	
Łączny czas trwania odpowiedzi na leczenie	1 RCT	26	11,3 ^d vs 2,4 ^d	IS; MD = 8,90 [6,71; 11,09]	W	
Krwawienia	Krwawienia stopnia 1–4. wg WHO	3 RCT	6–26	58% vs 70%	IS; RR = 0,81 [0,72; 0,92]	W
	Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)	1 RCT	26	33% vs 52%	IS; RR = 0,63 [0,45; 0,89]	W
	Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE	1 RCT	26	9% vs 15%	NS; RR = 0,61 [0,27; 1,38]	Ś
	Krwawienia stopnia 3–5. wg CTCAE	1 RCT	6–26	1% vs 5%	IS; RR = 0,31 [0,10; 0,99]	Ś
		2 nRCT	30–104 ^b	3%	ND	N
	Krwawienia ciężkie	3 RCT	6–26	1% vs 5%	IS; RR = 0,24 [0,07; 0,86]	W
		2 nRCT	30–104 ^b	3%	BD	N
	Leczenie ratunkowe ogółem	1 RCT	26	18% vs 40%	IS; RR = 0,44 [0,27; 0,71]	W
		1 nRCT	30	0%	ND	N
	Jakość życia	SF-36v2 – komponent fizyczny	1 RCT	26	BD	NS; MD = 1,3 [-0,2; 2,9]*
1 nRCT			BD	ND	IS; p<0,015 (faza III i IV)	N
SF-36v2 – komponent psychiczny		1 RCT	26	BD	IS; MD = 2,1 [0,2; 4,0]	W
		1 nRCT	BD	ND	IS; p<0,01 (faza I i II)	N
MEI-SF - ogółem		1 RCT	26	ND	NS; MD = 3,3 [-0,6; 7,3]	Ś
FACIT-Fatigue - ogółem		1 RCT	26	ND	NS; MD = 1,6 [-0,2; 3,5]	Ś
		1 nRCT	BD	ND	NS; p = NS	N
FACT-Th6 - ogółem		1 RCT	26	ND	IS; MD = 1,5 [0,5; 2,5]	W
	1 nRCT	BD	ND	IS; p<0,001 (faza I-IV)	N	
Zgon	3 RCT	12–30	<1% vs <1%	NS; RR = 0,40 [0,07; 2,43]	Ś	
	2 nRCT	30–100	2%	ND	Ń	
Bezpieczeństwo terapii ELT						
AEs ogółem	3 RCT	12–30	70% vs 68%	NS; RR = 1,06 [0,76; 1,47]	Ś	
	2 nRCT	30–121	87%	ND	N	
AEs związane z leczeniem	3 RCT	12–30	32% vs 26%	NS; RR = 1,22 [0,88; 1,70]	Ś	
	2 nRCT	30–100	38%	ND	N	
AEs prowadzące do utraty z badania	3 RCT	12–30	6% vs 7%	NS; RR = 0,91 [0,43; 1,95]	Ś	
	2 nRCT	30–121	12%	ND	N	
SAEs ogółem	3 RCT	12–30	9% vs 13%	NS; RR = 0,66 [0,37; 1,17]	Ś	
	2 nRCT	30–121	24%	ND	N	

*G - GRADE – W: wysoki; Ś: średni; N: niski; BN: bardzo niski.

a) Wartość OR [99% CI] raportowana przez autorów badania; sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie innych parametrów,

b) mediana,

c) średnia (SD) – ELT: 9,5 tyg. (8,9) vs BSC: 2,2 tyg. (5,5),

d) średnia (SD) – ELT: 11,3 tyg. (9,5) vs BSC: 2,4 tyg. (5,9).

6.2. Populacja po splenektomii

6.2.1. Odpowiedź na leczenie

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie w populacji po splenektomii raportowano w 3 badaniach RCT (Busse 2007, Busse 2009; RAISE) oraz 2 badaniach nRCT (EXTEND, REPEAT).

Badania randomizowane

Wyniki badań RCT wskazują, że ELT dodany do BSC u pacjentów po splenektomii pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie istotnie statystycznie częściej niż zastosowanie BSC (Tabela 37). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, był znamienne statystycznie wyższy w grupie ELT niż w grupie otrzymującej BSC po 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii (RR = 4,30 [1,69; 10,90]; NNT_{6 tyg.} = 3 [2; 4]), jak również w trakcie 26 tygodni (OR² = 6,02 [1,31; 27,57]).

Analiza *post-hoc* z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli badanie RAISE zgodnie z protokołem badania (PP) również wskazuje na przewagę ELT nad BSC w zakresie odpowiedzi trwałej lub przejściowej (RR = 4,22 [1,17; 15,20]; NNT_{26 tyg.} = 2 [2; 4]), jak również odnośnie do odpowiedzi trwałej (RR = 6,16 [0,92; 41,30]; NNT_{26 tyg.} = 3 [2; 5]). Zaprezentowane dane pochodzące z analizy PP wydają się tutaj bardziej wiarygodne aniżeli dane pochodzące z analizy ITT, ze względu na fakt, iż nie wszyscy pacjenci z badania RAISE mieli odpowiednią liczbę pomiarów poziomu PLT wystarczającą do oceny wspomnianych punktów końcowych. Niemniej wyniki uzupełniającej analizy z wykorzystaniem danych dla populacji ITT potwierdziły obserwowane zależności w zakresie obu punktów końcowych (szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Aneksie – załącznik do dokumentu głównego).

Mediana maksymalnego czasu trwania odpowiedzi trwałej w grupie ELT wynosiła 5 tyg. (Tabela 38). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji dawki lub częstości stosowania terapii dodatkowej (RR = 1,16 [0,52; 2,59]; RD = 0,06 [-0,26; 0,38]) (Tabela 39). Szczegółowe definicje odpowiedzi na leczenie znajdują się w Rozdz. 5.2.1.

Tabela 37.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii							
Busse 2007 ^a	PLT > 50 tys./mm ³	6	16/26 (62)	2/14 (14)	4,31 [1,15; 16,10]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Busse 2009	PLT > 50 tys./mm ³	6	19/31 (62)	2/14 (15)	4,29 [1,15; 15,95]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Metaanaliza	x	6	35/57 (61)	4/28 (14)	4,30 [1,69; 10,90]	NNT = 3 [2; 4]	0,997
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania							
RAISE	PLT = 50–400 tys./mm ³	26	BD/50	BD/21	OR^b = 6,02 [1,31; 27,57]	BD	0,002

² Wartość parametru raportowana przez autorów badania

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź trwała lub przejściowa							
RAISE ^c	Trwała lub przejściowa	26	26/37 (70)	2/12 (17)	4,22 [1,17; 15,20]	NNT = 2 [2; 4]	BD
Odpowiedź trwała							
RAISE ^c	Trwała	26	19/37 (51)	1/12 (8)	6,16 [0,92; 41,30]	NNT = 3 [2; 5]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wynik sumowano dla dawek 50 i 75 mg,

b) OR [99% CI] – podany przez autorów publikacji sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów,

c) analiza *post-hoc*; PP.

Tabela 38.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT		BSC		p [†]
			N	Mediana (zakres) [tyg.]	N	Mediana (zakres) [tyg.]	
RAISE	Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi trwałej	26	50	5 (0–24)	21	0 (0–19)	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 39.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do częstości stosowania terapii dodatkowych (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
RAISE	Redukcja dawki/ częstości stosowania terapii dodatkowych	26	12/27 (44)	5/13 (39)	1,16 [0,52; 2,59]	0,06 [-0,26; 0,38]	0,714

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

Analiza danych pochodzących z badań nierandomizowanych wykazała, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie poziomu płytek krwi >50 tys./mm³, wynosił odpowiednio 80% w badaniu EXTEND oraz 87% w badaniu REPEAT (dane po 1 cyklu). W badaniu EXTEND raportowano również dane dotyczące odpowiedzi ogółem, którą uzyskało 83% pacjentów leczonych ELT oraz w zakresie odpowiedzi trwałej, którą raportowano u 57% chorych (Tabela 40).

Tabela 40.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź na leczenie					
EXTEND	PLT >50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej	121 ^a	92	115	80
REPEAT	PLT >50 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i> w 1. cyklu	10	17	20	87
Odpowiedź ogółem					
EXTEND	odpowiedź trwała lub przejściowa	26	25	30	83

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź trwała					
EXTEND	PLT \geq 50 tys./mm ³ oraz \geq 2x <i>baseline</i> przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej	26	17	30	57

a) Mediana (zakres): 121 tyg. (0,3–237).

6.2.2. Krwawienia

Dane dotyczące ryzyka krwawień w populacji po splenektomii raportowano tylko w 1 badaniu RCT (RAISE). Nie odnaleziono natomiast danych tego typu w badaniach nRCT. Ryzyko krwawień w badaniach dla ELT oceniano za pomocą **skali WHO** (stopień 0.: brak krwawienia; stopień 1–4.: dowolne krwawienie; stopień 2–4: klinicznie istotne krwawienie) oraz za pomocą **skali CTCAEv3** opracowanej przez *National Cancer Institute*. W ramach niniejszego punktu końcowego analizowano także konieczność stosowania leczenia ratunkowego.

Wyniki badania RAISE wskazują, że dodanie ELT do BSC pozwala zredukować ryzyko istotnych klinicznie krwawień - tj. stopnia 2–4 wg skali WHO (RR = 0,53 [0,34; 0,83]; NNT_{26 tyg.} = 3 [2; 11]) (Tabela 41). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie krwawień o stopniu nasilenia 2–5. (RR = 0,42 [0,12; 1,52]; RD = -0,11 [-0,29; 0,07]) oraz o stopniu 3–5. wg skali CTCAE (RR = 0,09 [0,004; 1,72]; RD = -0,10 [-0,24; 0,05]) (Tabela 41). Pacjenci stosujący ELT znacząco statystycznie rzadziej niż pacjenci otrzymujący BSC wymagali zastosowania leczenia ratunkowego (RR = 0,46 [0,23; 0,92]; NNT_{26 tyg.} = 4 [3; 74]), przy czym w analizie przeprowadzonej przez autorów publikacji uzyskano wartość p = 0,055 (Tabela 42).

Tabela 41.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO (Istotne klinicznie)						
RAISE	26	19/50 (38)	15/21 (70)	0,53 [0,34; 0,83]	NNT = 3 [2; 11]	0,041
Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE						
RAISE	26	4/50 (8)	4/21 (19)	0,42 [0,12; 1,52]	-0,11 [-0,29; 0,07]	BD
Krwawienia stopnia 3–5. wg CTCAE						
RAISE	26	0/50 (0)	2/21 (10)	0,09 [0,004; 1,72]	-0,10 [-0,24; 0,05]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 42.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Leczenie ratunkowe							
RAISE	Leczenie ratunkowe ogółem	26	11/50 (22)	10/21 (48)	0,46 [0,23; 0,92]	NNT = 4 [3; 74]	0,055

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

6.2.3. Jakość życia

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia u pacjentów z przewlekłym ITP po przebytych zabiegu splenektomii leczonych ELT.

6.2.4. Zgony

Dane na temat zgonów raportowano w 1 badaniu (Bussel 2009). W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów po przebytej splenektomii (Tabela 43).

Tabela 43.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Bussel 2009	12	0/31 (0)	0/14 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

6.2.5. Zdarzenia niepożądane

W populacji pacjentów po przebytej splenektomii zdarzenia niepożądane raportowano tylko w 1 badaniu RCT (RAISE). W tej populacji nie odnaleziono natomiast danych dotyczących profilu bezpieczeństwa z badań nRCT.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ELT w porównaniu z BSC nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego (RR = 0,99 [0,92; 1,08]; RD = -0,02 [-0,10; 0,06]), jak również poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Raportowane dolegliwości miały na ogół charakter łagodny do umiarkowanego (stopień wg CTCAE 1–2.). Nie odnaleziono danych dotyczących utraty pacjentów z badania. Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 44.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych (RCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
AEs ogółem							
RAISE	Stopnia 1–5. CTCAE	30	49/50 (98)	20/20 (100)	0,99 [0,92; 1,08]	-0,02 [-0,10; 0,06]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

6.2.6. Podsumowanie

Analiza kliniczna dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa ELT w populacji pacjentów z przewlekłą ITP po splenektomii została przeprowadzona na podstawie 3 badań RCT i 2 nRCT.

Wyniki badań randomizowanych wskazują, że w populacji po splenektomii ELT w porównaniu z BSC prowadzi do wzrostu:

- **prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 tyg. terapii; RR = 4,30 [1,69; 10,90];
- **szansy** uzyskania odpowiedzi na leczenie w trakcie terapii; OR = 6,02 [1,31; 27,57];
- **prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi trwałej lub przejściowej; RR = 4,22 [1,17; 15,20].

Mediana maksymalnego czasu utrzymywania się odpowiedzi trwałej była dłuższa w grupie leczonej ELT niż w grupie otrzymującej BSC (5 tyg. vs 0 tyg.). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji dawki lub częstości stosowania terapii dodatkowych.

ELT w porównaniu do BSC w sposób znamieny statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia krwawień istotnych klinicznie, stopnia 2–4. wg WHO; RR = 0,53 [0,34; 0,83]. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie krwawień stopnia ≥ 2 . oraz stopnia ≥ 3 . wg CTCAE. Pacjenci stosujący ELT w porównaniu do grupy otrzymującej BSC znamieny statystycznie rzadziej wymagali zastosowania terapii ratunkowej (RR = 0,46 [0,23; 0,92]). Analiza bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego.

W badaniach nierandomizowanych odpowiedź na leczenie w trakcie terapii uzyskało 80% pacjentów, odpowiedź trwała wystąpiła u 57%, natomiast odpowiedź trwałą lub przejściową odnotowano u 83% pacjentów. Wyniki te wydają się nieco korzystniejsze niż uzyskane w badaniach RCT, w których odpowiedź na leczenie uzyskiwało od 51% do 70% pacjentów leczonych ELT (w zależności od definicji punktu końcowego). W badaniach nierandomizowanych nie raportowano danych na temat krwawień oraz zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z przewlekłym ITP po splenektomii.

Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla ELT w populacji pacjentów po splenektomii

	Punkt końcowy	Typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC		G*
				%	RR [CI95%]	
Skuteczność terapii ELT						
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie po 6 tyg. terapii	2 RCT	6	61% vs 14%	IS; RR = 4,30 [1,69; 10,90]	W
	Odpowiedź na leczenie w trakcie badania	1 RCT	26	BD	IS; OR ^a = 6,02 [1,31; 27,57]	W
		1 nRCT	121 ^b	80%	BD	N
	Odpowiedź trwała lub przejściowa	1 RCT	26	70% vs 17%	IS; RR = 4,22 [1,17; 15,20]	W
		1 nRCT	26	83%	BD	N
	Odpowiedź trwała	1 RCT	26	51% vs 8%	NS; RR = 6,16 [0,92; 41,30]	Ś
		1 nRCT	26	57%	BD	N
	Odpowiedź przejściowa	RCT / nRCT			BD	
Redukcja dawki / częstości stosowania terapii dodatkowej	1 RCT	26	44% vs 39%	NS; RR = 1,16 [0,52; 2,59]	Ś	

	Punkt końcowy	Typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC		G*
				%	RR [CI95%]	
	Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi trwałej	1 RCT	26	5^c vs 0 ^c	BD	N
Krwawienia	Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)	1 RCT	26	38% vs 70%	IS; RR = 0,53 [0,34; 0,83]	W
	Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE	1 RCT	26	8% vs 19%	NS; RR = 0,42 [0,12; 1,52]	Ś
	Krwawienia stopnia 3–5. wg CTCAE	1 RCT	26	0% vs 10%	NS; RR = 0,09 [0,004; 1,72]	Ś
	Leczenie ratunkowe ogółem	1 RCT	26	22% vs 48%	IS; RR = 0,46 [0,23; 0,92]	W
	Jakość życia	RCT / nRCT		BD		
	Zgon	1 RCT	12	0% vs 0%	0% vs 0%	Ś
Bezpieczeństwo terapii ELT						
	AEs ogółem	1 RCT	30	98% vs 100%	NS; RR = 0,99 [0,92; 1,08]	W

*G - GRADE – W: wysoki; Ś: średni; N: niski; BN: bardzo niski.

a) Wartość OR [99% CI] raportowana przez autorów badania; sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie innych parametrów,

b) mediana (zakres): 121 tyg. (0,3–237),

c) mediana (zakres) – ELT: 5 tyg. (0–24) vs BSC: 0 tyg. (0–19).

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ROMIPLOSTYMU

Odnaleziono jedną randomizowaną próbę kliniczną (Kuter 2008a) oraz dwa badania nierandomizowane (Kuter 2013, Khellaf 2011), w których oceniano ROM w populacji pacjentów z pierwotną ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii.

7.1. Odpowiedź na leczenie

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowano w 1 badaniu RCT oraz 1 badaniu nRCT. W ramach niniejszego punktu końcowego analizowano także czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmiany w sposobie dawkowania terapii dodatkowych.

Badania randomizowane

Wyniki badań RCT wskazują, że ROM dodany do BSC zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (tj. trwała lub przejściowa) był statystycznie wyższy w grupie ROM niż w grupie otrzymującej BSC (RR = 34,28 [2,20; 533,41]; NNT_{24 tyg.} = 2 [2; 2]). W grupie leczonej ROM wyższe były również odsetki pacjentów osiągających odpowiedź przejściową oraz odpowiedź trwałą definiowaną zarówno w sposób restrykcyjny (tj. brak terapii ratunkowej), jak również w sposób szerszy, tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów niezależnie od terapii ratunkowej (Tabela 46). Szczegółowe definicje odpowiedzi na leczenie znajdują się w Rozdz. 5.2.2.

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie otrzymującej ROM niż w grupie BSC (12 tyg. vs 0,2 tyg.; MD = 12,10 [9,74; 14,46]) (Tabela 47). Spośród 12 pacjentów z grupy ROM stosujących leczenie dodatkowe u ośmiu możliwe było odstawienie terapii, a u pozostałych 4 zredukowano dawkę o więcej niż 25% (Tabela 48).

Tabela 46.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź ogółem (trwała lub przejściowa)	24	33/42 (79)	0/21 (0)	34,28 [2,20; 533,41]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001
Odpowiedź trwała ^a	24	16/42 (38)	0/21 (0)	16,88 [1,06; 268,42]	NNT = 3 [2; 5]	0,0013
Odpowiedź przejściowa	24	17/42 (40)	0/21 (0)	17,91 [1,13; 284,00]	NNT = 3 [2; 5]	BD
Odpowiedź trwała ± terapia ratunkowa	24	19/42 (45)	1/21 (5)	9,50 [1,36; 66,20]	NNT = 3 [2; 5]	BD

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź trwała + stała dawka terapii	24	13/42 (31)	0/21 (0)	13,81 [0,86; 221,67]	NNT = 4 [3; 7]	0,0046

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) W analizie punktu końcowego nie uwzględniano pacjentów, u których stosowano terapię ratunkową.

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM		BSC		Porównanie	p [†]
		N	Średnia (±SD) [tyg.]	N	Średnia (±SD) [tyg.]	MD [CI95%]	
Czas trwania odpowiedzi trwałej	24	42	12,30 (7,78)	21	0,20 (0,46)	12,10 [9,74; 14,46]	<0,0001

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 48.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do zmiany sposobu dawkowania terapii dodatkowej (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
>25% redukcja dawki ≥1 terapii dodatkowej	12	4/12 (33)	1/6 (17)	2,00 [0,28; 14,20]	0,17 [-0,23; 0,57]	BD
zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej	12	8/12 (67)	0/6 (0)	9,15 [0,62; 136,22]	NNT = 2 [2; 3]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

Dane pochodzące z badań nierandomizowanych wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako $PLT \geq 50 \text{ tys./mm}^3$, w dowolnym momencie badania wynosił 90%. Z kolei odpowiedź trwałą, zdefiniowaną jako odpowiedź na leczenie w co najmniej 2 spośród 3 oznaczeń PLT bez stosowania terapii ratunkowej, uzyskało 54% pacjentów, natomiast odpowiedź długoterminową, zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi trwałej i korzyści klinicznych, odnotowano u 62% pacjentów (Tabela 49). Mediana odsetka czasu badania z odpowiedzią na leczenie wynosiła 67% (Tabela 50).

Tabela 49.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź na leczenie					
Kuter 2013	$PLT \geq 50 \text{ tys./mm}^3$ w dowolnym czasie badania	260	86	95	90
Khellaf 2011	$PLT \geq 50 \text{ tys./mm}^3$, $\geq 2x$ <i>baseline</i> oraz brak stosowania terapii ratunkowej przez 8 tyg.	104	29	39	74

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź trwała					
Khellaf 2011	Odpowiedź na leczenie ^a w ≥ 2 spośród 3 oznaczeń PLT wykonanych w 10., 11., lub 12. miesiącu, bez stosowania terapii ratunkowej	52	21	39	54
Odpowiedź długoterminowa					
Odpowiedź trwała i korzyści kliniczne					
Khellaf 2011	<u>Odpowiedź trwała</u> : odpowiedź na leczenie w ≥ 2 spośród 3 oznaczeń PLT wykonanych w 22., 23. lub 24. miesiącu. <u>Korzyść kliniczna</u> : zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania dodatkowego leczenia ITP, oraz brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego	104	24	39	62

a) Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie liczby PLT >50 tys./mm³ lub podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej i zaprzestanie innych terapii ITP przez min. 8 tyg.

Tabela 50.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja po splenektomii)

Badanie	OB [tyg.]	N	Mediana odsetka czasu badania z odpowiedzią na leczenie [%] (Q1; Q3)
Kuter 2013	260	95	67 (21, 91)

7.2. Krwawienia

Dane dotyczące krwawień raportowano w 1 badaniu RCT (Kuter 2008a) oraz 1 badaniu nRCT (Kuter 2013). W ramach niniejszego punktu końcowego analizowano także konieczność stosowania leczenia ratunkowego.

Badania randomizowane

W badaniu RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a BSC w odniesieniu do krwawień o stopniu nasilenia ≥ 2 . (RR = 0,56 [0,25; 1,25]; RD = -0,17 [-0,41; 0,08]) oraz krwawień istotnych klinicznie - tj. o stopniu nasilenia ≥ 3 . (RR = 0,50 [0,14; 1,80]); RD = -0,10 [-0,29; 0,09]) (Tabela 51). Pacjenci stosujący ROM znacząco statystycznie rzadziej niż pacjenci otrzymujący BSC wymagali zastosowania dowolnego leczenia ratunkowego (RR = 0,46 [0,24; 0,86]; NNT_{24 tyg.} = 4 [2; 17]) oraz leczenia ratunkowego z wykorzystaniem IVIG (RR = 0,32 [0,14; 0,70]; NNT_{24 tyg.} = 3 [2; 9]). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do leczenia ratunkowego z wykorzystaniem GKS lub przetoczeń preparatów krwiopochodnych (Tabela 52).

Ponadto w publikacji dodatkowej do badania Kuter 2008a (Weitz 2012) została przeprowadzona analiza *post-hoc* dotycząca złożonego punktu końcowego (BRE), zdefiniowanego jako wystąpienie krwawienia i/lub zastosowanie leczenia ratunkowego w niewielkim odstępie czasowym od krwawienia. Wyniki przeprowadzonej analizy danych wykazały, iż ROM w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia BRE (RR = 0,48 [0,34; 0,69]) oraz BRE z wykorzystaniem IVIG jako terapii ratunkowej (RR = 0,08 [0,03; 0,17]), natomiast nie stwierdzono różnic w odniesieniu do BRE z wykorzystaniem GKS jako terapii ratunkowej (Tabela 53).

Tabela 51.
Wyniki analizy klinicznej dla romiplostymu w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia Grade ≥ 2	24	9/42 (21)	8/21 (38)	0,56 [0,25; 1,25]	-0,17 [-0,41; 0,08]	NS
Krwawienia Grade ≥ 3 (klinicznie istotne)	24	4/42 (10)	4/21 (19)	0,50 [0,14; 1,80]	-0,10 [-0,29; 0,09]	NS

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 52.
Wyniki analizy klinicznej dla romiplostymu w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Leczenie ratunkowe (ogółem)	24	11/42 (26)	12/21 (57)	0,46 [0,24; 0,86]	NNT = 4 [2; 17]	0,0175
Leczenie ratunkowe (IVIG)	24	7/42 (17)	11/21 (52)	0,32 [0,14; 0,70]	NNT = 3 [2; 9]	BD
Leczenie ratunkowe (GKS)	24	7/42 (17)	8/21 (38)	0,44 [0,18; 1,04]	-0,21 [-0,45; 0,02]	BD
Leczenie ratunkowe (transfuzja)	24	5/42 (12)	4/21 (19)	0,63 [0,19; 2,09]	-0,07 [-0,27; 0,12]	BD
Leczenie ratunkowe (AZA)	24	0/42 (0)	1/21 (5)	0,17 [0,01; 4,02]	-0,05 [-0,16; 0,07]	BD
Leczenie ratunkowe (inne terapie ^a)	24	0/42 (0)	0/21 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Anty-D, CsA, RTX.

Tabela 53.
Wyniki analizy klinicznej dla romiplostymu w odniesieniu do ryzyka krwawień - analiza *post-hoc* (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	ROM			BSC			ROM vs BSC ^a
	N	Pacjento-tygodnie	% ^b	N	Pacjento-tygodnie	% ^b	RR [CI95%]
BRE ogółem	42	961	7,8	21	378	16,1	0,48 [0,34; 0,69]
BRE z IVIG	42	961	0,8	21	378	10,8	0,08 [0,03; 0,17]
BRE z GKS	42	961	1,0	21	378	2,4	0,44 [0,16; 1,22]

a) Raportowane przez autorów badania,

b) BRE/100 pacjento-tygodni.

Badania nierandomizowane

Nie odnaleziono badań nRCT opisujących ryzyko krwawień wśród pacjentów po splenektomii leczonych ROM. W jednej pracy (Kuter 2013) podano jedynie informację, że w trakcie pierwszych 12 tygodni badania u 25% pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia ratunkowego (Tabela 54). Brak jest danych na temat leczenia ratunkowego w dłuższym horyzoncie czasowym.

Tabela 54.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do konieczności stosowania leczenia ratunkowego (nRCT; populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
Leczenie ratunkowe					
Kuter 2013	Leczenie ratunkowe ogółem	12	24	95	25

7.3. Jakość życia

Nie odnaleziono danych oceniających ROM w odniesieniu do jakości życia u pacjentów z przewlekłym ITP po zabiegu splenektomii.

7.4. Zgony

Dane na temat zgonów raportowano w 1 badaniu RCT (Kuter 2008a) oraz 1 badaniu nRCT (Kuter 2013).

Badania randomizowane

Analiza danych wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (Tabela 55). Raportowano łącznie 3 zgony, które wystąpiły w grupie BSC, a ich przyczynami były: zapalenie płuc i krwotok wewnętrzny, zator płuczny oraz krwotok wewnątrzczaszkowy. Autorzy pracy Kuter 2008a nie określili związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zgonami a stosowanym leczeniem.

Tabela 55.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Zgon	36	0/42 (0)	3/21 (14) ^a	0,07 [0,00; 1,35]	-0,14 [-0,30; 0,01]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Przyczyny zgonów: zapalenie płuc i krwotok wewnątrzczaszkowy, zator płuczny, krwotok wewnątrzczaszkowy; nie określono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zgonem a stosowanym leczeniem.

Badania nierandomizowane

Dane pochodzące z badań nierandomizowanych wykazały, że współczynnik śmiertelności wśród pacjentów po splenektomii leczonych ROM wynosił 0,02/100 pacjento-tygodni (Tabela 56).

Tabela 56.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT; populacja po splenektomii)

Badanie	OB [tyg.]	N	Współczynnik śmiertelności [100 pacjento-tygodni]
Kuter 2013	260	95	0,02

7.5. Zdarzenia niepożądane

Dane na temat zdarzeń niepożądanych raportowano w 1 badaniu RCT oraz w 1 badaniu nRCT.

Badania randomizowane

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ROM w porównaniu z BSC nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również ciężkich oraz prowadzących do utraty z badania. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 . występowały z porównywalną częstością w obu grupach. (Tabela 57).

Analiza zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju AEs wykazała, że pacjenci z grupy otrzymującej ROM w porównaniu z ramieniem BSC znacząco częściej doświadczali bólu mięśni (NNH = 4 [2; 13]), zawrotów głowy (NNH = 6 [3; 26]), bólu gardłowo-kraniowego (NNH = 7 [3; 52]) oraz gorączki (NNH = 7 [3; 52]). W odniesieniu do pozostałych dolegliwości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej raportowanych AEs (>10% pacjentów w grupie ROM) należały: ból głowy, krwawienie z nosa, zmęczenie, ból mięśni, zawroty głowy, ból gardłowo-kraniowy, gorączka, ból stawów, bezsenność i biegunka. Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 57.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (RCT; populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AEs	36	42/42 (100)	20/21 (95)	1,06 [0,94; 1,19]	0,05 [-0,06; 0,16]	BD
SAEs	36	9/42 (21)	5/21 (24)	0,90 [0,34; 2,35]	-0,02 [-0,24; 0,20]	BD
AEs poważne	36	15/42 (36)	8/21 (38)	0,94 [0,48; 1,85]	-0,02 [-0,28; 0,23]	BD
AEs prowadzące do utraty z badania	36	2/42 (5)	0/21 (0)	2,56 [0,13; 51,00]	0,05 [-0,05; 0,14]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

Dane pochodzące z badań nierandomizowanych wykazały, że wśród pacjentów po splenektomii leczonych ROM zdarzenia niepożądane ogółem występowały z częstością 23,8/100 pacjento-tygodni, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem należały do zdarzeń

rzadkich, których częstość określono jako 0,17/100 pacjento-tygodni (Tabela 58). Brak jest danych na temat zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs w populacji pacjentów po splenektomii.

Tabela 58.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (nRCT; populacja po splenektomii)

Badanie	OB [tyg.]	N	Częstość występowania [/100 pacjento-tygodni]
AE ogółem			
Kuter 2013	260	95	23,8
SAE związane z leczeniem			
Kuter 2013	260	95	0,17

7.6. Podsumowanie

Wyniki analizy klinicznej w oparciu o jedno badanie randomizowane wskazują na istotną statystycznie przewagę ROM nad BSC w zakresie:

- **wzrostu prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi trwałej lub przejściowej; RR = 34,28 [2,20; 533,41];
- **wzrostu prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi trwałej; RR = 16,88 [1,06; 268,42];
- **wzrostu prawdopodobieństwa** uzyskania odpowiedzi przejściowej; RR = 17,91 [1,13; 284,00].

Czas trwania odpowiedzi na leczenie był znamienne statystycznie dłuższy w grupie leczonej ROM niż w grupie otrzymującej BSC (MD = 12,10 [9,74; 14,46]), natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zaprzestania stosowania terapii dodatkowych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji ryzyka krwawień stopnia $\geq 2.$, jak również krwawień istotnych klinicznie (stopnia $\geq 3.$), aczkolwiek pacjenci stosujący ROM w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC znamienne statystycznie rzadziej wymagali stosowania leczenia ratunkowego (RR = 0,46 [0,24; 0,86]).

Analiza bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do dowolnego zdarzenia niepożądanego, w tym również ciężkiego oraz prowadzącego do utraty z badania. Również ryzyko zgonu było porównywalne pomiędzy ROM a BSC.

W badaniach nierandomizowanych odpowiedź na leczenie w trakcie terapii uzyskało 90% pacjentów, z kolei odpowiedź trwała wystąpiła u 54%, długoterminowa u 62% pacjentów, a medianę odsetka czasu z odpowiedzią na leczenie oszacowano na 67%. Wyniki te wydają się nieco korzystniejsze niż pochodzące z badań RCT, w których odpowiedź na leczenie uzyskiwało od 38% do 40% pacjentów leczonych ROM (w zależności od definicji punktu końcowego). W badaniach nierandomizowanych 25% chorych wymagało stosowania leczenia ratunkowego, natomiast nie raportowano danych na temat krwawień. Wśród pacjentów leczonych ROM w ramach badań nRCT zdarzenia niepożądane

odnotowano z częstością 23,8/100 pacjento-tygodni, a ciężkie AE z częstością 0,17/100 pacjento-tygodni.

Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla romiplostymu w populacji pacjentów po splenektomii

Punkt końcowy	Typ badań	OB [tyg.]	Wynik ROM vs BSC		G*	
			%	RR [CI95%]		
Skuteczność terapii ROM						
Odpowiedź na leczenie w trakcie terapii	2 nRCT	104-260	90%	ND	N	
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź trwała lub przejściowa	1 RCT	24	79% vs 0%	IS; RR = 34,28 [2,20; 533,41]	W
	Odpowiedź trwała	1 RCT	24	38% vs 0%	IS; RR = 16,88 [1,06; 268,42]	W
		1 nRCT	52	54%	ND	N
	Odpowiedź przejściowa	1 RCT	24	40% vs 0%	IS; RR = 17,91 [1,13; 284,00]	W
	Odpowiedź długoterminowa	1 nRCT	104	62%	ND	N
	Zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej	1 RCT	12	67% vs 0%	NS; RR = 9,15 [0,62; 136,22]	Ś
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	1 RCT	24	12,3^a vs 0,20	IS; MD = 12,10 [9,74; 14,46]	W
1 nRCT		260	67^b	ND	N	
Krwawienia	Krwawienia stopnia ≥2.	1 RCT	24	21% vs 38%	NS; RR = 0,56 [0,25; 1,25]	Ś
	Krwawienia stopnia ≥3. (Istotne klinicznie)	1 RCT	24	10% vs 19%	NS; RR = 0,50 [0,14; 1,80]	Ś
	Leczenie ratunkowe ogółem	1 RCT	24	26% vs 57%	IS; RR = 0,46 [0,24; 0,86]	W
		1 nRCT	12	25%	ND	N
Jakość życia						
BD						
Zgon	1 RCT	36	0% vs 14%	NS; RR = 0,07 [0,00; 1,35]	Ś	
	1 nRCT	260	0,02^c	ND	N	
Bezpieczeństwo terapii ROM						
AEs ogółem	1 RCT	36	100% vs 95%	NS; RR = 1,06 [0,94; 1,19]	W	
	1 nRCT	260	23,8^c	ND	N	
SAEs ogółem	1 RCT	36	21% vs 24%	NS; RR = 0,90 [0,34; 2,35]	Ś	
	1 nRCT	260	0,17^c	ND	N	
AEs prowadzące do utraty z badania	1 RCT	36	5% vs 0%	NS; RR = 2,56 [0,13; 51,00]	Ś	

*G - GRADE – W: wysoki; Ś: średni; N: niski; BN: bardzo niski.

a) Średnia (SD) – ELT: 12,30 tyg. (7,78) vs BSC: 0,20 tyg. (0,46),

b) mediana odsetka czasu badania z odpowiedzią na leczenie [%] (Q1; Q3),

c) na 100 pacjento-tygodni.

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA RYTUKSYMABU

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach informacji medycznej **nie odnaleziono żadnego badania RCT oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu** w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii. Zidentyfikowano jedynie doniesienia naukowe o niższej wiarygodności, tj. 9 nRCT, na podstawie których dokonano oceny efektywności klinicznej.

8.1. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź sumaryczna

Dane dotyczące odpowiedzi sumarycznej raportowano w 8 pracach, spośród których w pięciu kierunek obserwacji był prospektywny (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Pasa 2009), natomiast w pozostałych retrospektywny. Okres obserwacji wahał się 26 tygodni w badaniu Pasa 2009 do co najmniej 208 tygodni w badaniu Case 2005.

W pięciu pracach (Garcia-Chavez 2007, Cooper 2004, Giagounidis 2002, Pasa 2009, Shanafelt 2003) odpowiedź sumaryczną na leczenie zdefiniowano jako sumę odpowiedzi całkowitej (CR - *complete response*), odpowiedzi częściowej (PR - *partial response*) i odpowiedzi minimalnej (MR - *minimal response*), natomiast w pozostałych pracach - jako sumę odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR). Pomimo różnic w definicjach pomiędzy badaniami włączonymi do analizy, w większości z nich odpowiedź całkowita równoznaczna była z uzyskaniem liczby płytek powyżej 100 tys./mm³, odpowiedź częściowa to uzyskanie liczby płytek powyżej 50 tys./mm³, natomiast za odpowiedź minimalną uznawano zazwyczaj brak konieczności leczenia (brak krwawień) przy liczbie płytek powyżej 30 tys./mm³ (Tabela 60).

Odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem, którzy uzyskali sumaryczną odpowiedź na leczenie wahał się od 46% do 82%. Oszacowana na podstawie dostępnych danych mediana odpowiedzi sumarycznej wynosi 59%, natomiast średnia ważona liczebnością próby, obliczona na podstawie wszystkich badań, wynosi 61%.

Z uwagi na znaczne różnice między badaniami przeprowadzono również analizę w podgrupach, która wykazała, że średnia ważona odpowiedzi sumarycznych obliczona na podstawie badań, w których:

- odpowiedź sumaryczną zdefiniowano jako MR + CR + PR, wynosi 71%,
- odpowiedź sumaryczną zdefiniowano jako CR + PR, wynosi 53%,
- obserwację prowadzono w sposób prospektywny, wynosi 65%.

Tabela 60.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do odpowiedzi sumarycznej (nRCT – populacja po splenektomii)

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi sumarycznej	n	N	% pacjentów z odpowiedzią
Case 2005	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	13	22	59
Cooper 2004	PR: PLT > 50 tys./mm ³ dwa razy w odstępie tygodnia CR: PLT > 150 tys./mm ³ dwa razy w odstępie tygodnia	PR + CR	15	31	48
	MR: wzrost PLT do < 50 tys./mm ³ i brak potrzeby kontynuacji leczenia PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	6 ^a	11	55
Cervinek 2010	BD	PR + CR	10	17	59
Garcia-Chavez 2007	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	14	18	78
Giagounidis 2002	MR: PLT > 30 tys./mm ³ przez 10–30 dni PR: PLT > 30 tys./mm ³ przez >30 dni CR: normalizacja PLT >30 dni	MR + PR + CR	9	12	75
Mahevas 2013	CR: PLT >100 tys./mm ³ PR: PLT >30 tys./mm ³ z podwojeniem początkowej ilości PLT	PR + CR	6	13	46
Pasa 2009	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ^{3b}	MR + PR + CR	14	17	82
Shanafelt 2003	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	5	10	50
Łącznie	Mediana odpowiedzi sumarycznej				59
	Średnia ważona odpowiedzi sumarycznej				61

a) Wyniki dla pacjentów z ośrodka włoskiego raportowane w publikacjach dodatkowych Stasi 2001 i 2002,

b) w dwukrotnym pomiarze w odstępie tygodnia.

Odpowiedź całkowita

Dane dotyczące odpowiedzi całkowitej raportowano w 8 pracach, spośród których w pięciu kierunek obserwacji był prospektywny (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Pasa 2009), natomiast w pozostałych retrospektywny. Okres obserwacji wahał się 26 tygodni w badaniu Pasa 2009 do co najmniej 208 tygodni w badaniu Case 2005.

Odpowiedź całkowitą w zależności od badania zdefiniowano jako uzyskanie liczby płytek krwi >100 tys./mm³ lub >150 tys./mm³, albo jako normalizację poziomu płytek krwi. Odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, wahał się od 12% do 42%. Oszacowana na podstawie dostępnych danych mediana wyników poszczególnych badań wynosi 31%, natomiast średnia ważona liczebnością próby 30% (Tabela 61).

Tabela 61.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej (nRCT – populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja odpowiedzi całkowitej	n	N	% pacjentów z odpowiedzią
Case 2005	CR: PLT > 150 tys./mm ³	7	22	32
Cervinek 2010	CR: BD	4	17	24
Cooper 2004	CR: PLT > 150 tys./mm ³ dwa razy w odstępie tygodnia	9	31	29
	CR: PLT > 100 tys./mm ³	3 ^a	11	27
Garcia-Chavez 2007	CR: PLT > 100 tys./mm ³	5	18	28
Giagounidis 2002	CR: normalizacja PLT >30 dni	5	12	42
Mahevas 2013	CR: PLT >100 tys./mm ³	5	13	38
Pasa 2009	CR: PLT > 100 tys./mm ³	2	17	12
Shanafelt 2003	CR: PLT > 100 tys./mm ³	5	12	42
Łącznie	Mediana odpowiedzi całkowitej			31
	Średnia ważona odpowiedzi całkowitej			30

a) Wyniki dla pacjentów z ośrodka włoskiego raportowane w publikacjach dodatkowych Stasi 2001 i 2002.

Czas do uzyskania odpowiedzi

Dane dotyczące czasu do uzyskania odpowiedzi raportowano w 2 badaniach prospektywnych, których okres obserwacji wyniósł 26 tygodni (Pasa 2009) oraz 113 tygodni (Garcia-Chavez 2007).

Na podstawie zebranych danych stwierdzono, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 11 tygodni w badaniu Pasa 2009 oraz 14 tygodni w badaniu Garcia-Chavez 2007 (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi (nRCT – populacja po splenektomii)

Badanie	N	Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi [tygodnie] (zakres)
Garcia-Chavez 2007	14	14 (4–32)
Pasa 2009	14	11 (2–13)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie raportowano w 4 badaniach prospektywnych (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002), w których okres obserwacji wahał się od 41 tygodni (Giagounidis 2002) do co najmniej 208 tygodni (Case 2005).

W dwóch badaniach (Case 2005, Garcia-Chavez 2007) analizowano czas trwania odpowiedzi całkowitej (CR), której mediana wahała się od 29 do 54 miesięcy, natomiast w pozostałych badaniach oceniano czas trwania odpowiedzi sumarycznej, zdefiniowanej jako suma odpowiedzi cząstkowych (CR + PR + MR), wyniósł od 0,5 do 11 miesięcy (Tabela 63).

Tabela 63.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi (nRCT – populacja po splenektomii)

Badanie	N	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria rozpoznania odpowiedzi	Mediana czasu trwania odpowiedzi [miesiące]
Case 2005	7	CR	CR: PLT > 150 tys./mm ³	>29 (12; 48) ^a
Cooper 2004	6 ^b	MR + PR + CR	MR: wzrost PLT do < 50 tys./mm ³ i brak potrzeby kontynuacji leczenia PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	(0,5; >14)
Garcia-Chavez 2007	5	CR	CR: PLT > 100 tys./mm ³	54 [15; 93] ^c
Giagounidis 2002	9	MR + PR + CR	MR: PLT > 30 tys./mm ³ przez 10–30 dni PR: PLT > 30 tys./mm ³ przez >30 dni CR: normalizacja PLT >30 dni	>10,5 (0,7–15) ^a

a) Mediana (zakres),

b) wyniki dla pacjentów z ośrodka włoskiego raportowane w publikacjach dodatkowych Stasi 2001 i 2002,

c) mediana [CI].

Nawroty

Dane dotyczące nawrotów raportowano w 6 pracach, spośród których w 4 kierunek obserwacji był prospektywny (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002), natomiast w pozostałych retrospektywny. Okres obserwacji wahał się od 41 tygodni w badaniu Giagounidis 2002 do 260 tygodni w badaniu Patel 2012.

W odnalezionych badaniach raportowano łącznie 7 nawrotów, które miały miejsce pomiędzy 2. tygodniem a 22. miesiącem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (Tabela 64). Oszacowany na podstawie dostępnych danych odsetek pacjentów z nawrotami wynosił 12% populacji uczestniczących w odnalezionych pracach. Ponadto w badaniu Patel 2012 nawroty choroby po terapii RTX występowały znacznie wcześniej u pacjentów poddanych splenektomii niż u pacjentów z zachowaną śledziona, jednakże nie podano wartości liczbowych ani wyników analizy statystycznej.

Tabela 64.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do ryzyka nawrotu (nRCT – populacja po splenektomii)

Badanie	n	N	% pacjentów	Uwagi
Case 2005	1	13	8	nawrót po 12 mies.
Cooper 2004 ^a	2	11	18	nawrót po 2 i 5 tyg.
Garcia-Chavez 2007	1	14	7	nawrót po 22 mies.
Giagounidis 2002	2	9	22	nawroty po 21 i 183 dniach
Shanfelt 2003	1	12	8	nawrót po 2 tyg. od czwartego podania RTX
Łącznie	7	59	12	x

a) Wyniki dla pacjentów z ośrodka włoskiego raportowane w publikacjach dodatkowych Stasi 2001 i 2002.

8.2. Krwawienia

Nie odnaleziono danych dotyczących krwawień u pacjentów z przewlekłym ITP po zabiegu splenektomii leczonych RTX.

8.3. Jakość życia

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia u pacjentów z przewlekłym ITP po zabiegu splenektomii leczonych RTX.

8.4. Zgony

Dane dotyczące zgonów raportowano w 1 retrospektywnym badaniu klinicznym (Shanafelt 2003), w którym okres obserwacji wynosił 48 tygodni.

W odnalezionym badaniu raportowano łącznie 3 zgony, które wystąpiły w trakcie trwania terapii RTX, w dwóch przypadkach przyczyną zgonu było krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym i komplikacje związane z krwawieniem, natomiast w 1 przypadku przyczyna nie została określona. (Tabela 65).

Tabela 65.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT - populacja po splenektomii)

Badanie	n	N	% pacjentów	Szczegóły
Shanafelt 2003	3	12	25	krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym (1), komplikacje związane z krwotokiem (1), nieznana przyczyna (1); wszystkie zgony nastąpiły w czasie leczenia RTX

8.5. Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowano w 6 pracach, spośród których w pięciu kierunek obserwacji był prospektywny (Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Pasa 2009), natomiast w jednej retrospektywny. Okres obserwacji wahał się od 26 tygodni w badaniu Pasa 2009 do co najmniej 208 tyg. w badaniu Case 2005. Zdarzenia niepożądane w odnalezionych pracach raportowano łącznie u 25 chorych spośród łącznej liczby 69 pacjentów, co stanowi 36% populacji leczonej RTX. Większość raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko (2%). Raportowano 1 przypadek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które w ocenie badaczy nie było związane z leczeniem RTX. W żadnym z odnalezionych badań nie raportowano wystąpienia PML, przy czym liczba pacjentów biorąca udział w badaniach prawdopodobnie była niewystarczająca do odzwierciedlenia rzeczywistego ryzyka wystąpienia tego groźnego zdarzenia.

Tabela 66.
Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (nRCT – populacja po splenektomii)

Badania	n	N	% pacjentów	Szczegóły
AE ogółem				
Case 2005	6	22	25	łagodne, związane z 1. infuzją
Garcia-Chavez 2007	8	18	44	gorączka, dreszcze, problemy z układem oddechowym
Giagounidis 2002	5	12	42	WHO stopnia 1.: gorączka, dreszcze, nudności, zawroty głowy WHO stopnia 2.: trombocytoza
Pasa 2009	6	17	35	łagodne do umiarkowane AE związane z infuzją (gorączka, dreszcze, wysypka, ból mięśni, tachykardia)
Łącznie	25	69	36	x
Poważne AE				
Cooper2004	0	31	0	związane z RTX
Mahevas 2013 ^a	0	13	0	związane z infuzją RTX ^b
Pasa 2009	0	17	0	prowadzące do utraty z badania
Łącznie	0	61	0	x
SAE ogółem				
Case 2005	0	22	0	x
Garcia-Chavez 2007	0	18	0	x
Giagounidis 2002	1	12	8	meningokokowe zapalenie opon mózgowych, niezwiązane z przyjmowanym leczeniem
Łącznie	1	52	2	x

a) Jednocześnie autorzy badania zwracają uwagę na fakt, że ze względu na kierunek obserwacji (retrospektywny) nie wszystkie AE związane z infuzją RTX zostały zareportowane.

8.6. Podsumowanie

W niskiej jakości badaniach nRCT podczas stosowania rytuksymabu odpowiedź sumaryczną uzyskało średnio 61% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą 31% leczonych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 0,5 do 54 miesięcy w zależności od badania, z kolei nawroty raportowano u 12% pacjentów poddanych terapii rytuksymabem. Działania niepożądane w trakcie terapii rytuksymabem odnotowano u 36% chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane występowały u 2% pacjentów.

Skuteczność rytuksymabu w przewlekłej ITP po splenektomii nie została dotychczas potwierdzona w ramach poprawnie zaprojektowanych badań z randomizacją. W badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej sumaryczną odpowiedź na leczenie uzyskiwano średnio u 61% chorych, a odpowiedź całkowitą u 31% pacjentów.

Podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla RTX w populacji pacjentów po splenektomii

	Punkt końcowy	Liczba badań	OB [tyg.]	N	Wynik	G*
Skuteczność terapii RTX						
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź sumaryczna	8	26–208	140	59% ^b / 61% ^a	N
	Odpowiedź całkowita	8	26–208	142	31% ^a / 30% ^b	N
	Czas do uzyskania odpowiedzi	2	26–113	28	11–14 tyg. ^b	N
	Czas trwania odpowiedzi	4	41–208	27	0,5–54 mies. ^b	N
	Nawroty	5	41–260	59	12%	N
	Krwawienia	BD	BD	BD	BD	ND
	Jakość życia	BD	BD	BD	BD	ND
	Zgon	1	48	12	25%	N
Bezpieczeństwo terapii RTX						
	AEs	4	26–260	69	36%	N
	Poważne AE	3	13–52	61	0%	N
	SAEs	3	41–208	52	2%	N

*G - GRADE – W: wysoki; Ś: średni; N: niski; BN: bardzo niski.

a) Średnia,
b) mediana.

9. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA ELTROMBOPAGU Z KOMPparatorami

Ze względu na różnice w zakresie metodyki badań, charakterystyce wyjściowej populacji oraz definicjach poszczególnych punktów końcowych pomiędzy badaniami dla ELT oraz ROM nie można było przeprowadzić wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem. W celu zobrazowania ewentualnych różnic w zakresie efektywności klinicznej ograniczono się jedynie do zestawienia jakościowego wyników uzyskanych w badaniach dla poszczególnych leków, jednakże przy ich interpretacji należy zachować daleko idącą ostrożność.

Odpowiedź na leczenie

Analiza kliniczna dla porównania efektywności klinicznej ELT i ROM, wykazała że oba leki w sposób istotny statystycznie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Porównanie ELT z ROM było możliwe jedynie w zakresie odpowiedzi trwałej oraz w zakresie odpowiedzi ogólnej (trwałej lub przejściowej). W badaniach RCT stwierdzono, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź trwałą w grupie ELT wynosił 51%, podczas gdy w grupie ROM 38%. Z kolei odpowiedź ogólną uzyskało 70% chorych leczonych ELT oraz 79% pacjentów z grupy ROM. Różnice w zakresie oceny statystycznej ww. punktów końcowych (dla ELT wyniki pochodziły z analizy *post-hoc*) nie pozwalają na jednoznaczną interpretację zaobserwowanych różnic pomiędzy ELT i ROM. Również analiza porównawcza, w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie redukcji dawki lub częstości stosowania terapii dodatkowych ze względu na znaczne różnice w zakresie definicji wspomnianych punktów końcowych oraz sposobu prezentacji danych, uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Z kolei wyniki badań nierandomizowanych wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie ELT i ROM wynosił odpowiednio 80% oraz 90%. Ocena porównawcza w zakresie pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach odpowiedzi na leczenie nie jest możliwa ze względu na brak danych dla ELT.

Krwawienia

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie ELT w porównaniu z BSC w sposób znamieny statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia krwawień stopnia 2–4. wg skali WHO, określanych jako istotne klinicznie. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic dla porównania ROM względem BSC w zakresie krwawień stopnia ≥ 2 . oraz ≥ 3 . wg 5-stopniowej skali. Różnice w odniesieniu do definicji punktów końcowych nie pozwalają jednak na jednoznaczną ocenę porównawczą w tym zakresie. Zarówno pacjenci stosujący ELT jak i pacjenci stosujący ROM istotnie

statystycznie rzadziej niż pacjenci otrzymujący BSC wymagali zastosowania leczenia ratunkowego, co pośrednio wskazuje na mniejsze ryzyko krwawień.

Brak danych dotyczących ryzyka krwawienia pochodzących z badań nierandomizowanych.

Zdarzenia niepożądane

Wyniki badań RCT wskazują, że żaden z agonistów TPO-R (ELT, ROM) w porównaniu z BSC nie zwiększa w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego.

W żadnym z włączonych do analizy klinicznej badań nie przeprowadzono oceny jakości życia w populacji pacjentów z przewlekłym ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii.

Tabela 68.
Zestawienie wyników analizy klinicznej dla ELT i ROM

Punkt końcowy	Typ badania	ELT	ROM
Odpowiedź na leczenie w trakcie terapii	RCT	OR^a = 6,02 [1,31; 27,57]	BD
	nRCT	80%	90%
Odpowiedź trwała lub przejściowa	RCT	RB = 4,22 [1,17; 15,20]	RB = 34,28 [2,20; 533,41]
	nRCT	83%	BD
Odpowiedź trwała	RCT	RB = 6,16 [0,92; 41,30]	RB = 16,88 [1,06; 268,42]
	nRCT	57%	54%
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	RCT	5 tyg. ^d	MD = 12,10 [9,74; 14,46]
	nRCT	BD	67% ^c
Redukcja dawki / częstości stosowania terapii dodatkowych	RCT	RR = 1,16 [0,52; 2,59]	RR = 9,15 [0,62; 136,22]
	nRCT	BD	BD
Krwawienia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)	RCT	RR = 0,53 [0,34; 0,83]	BD
	nRCT	BD	BD
Krwawienia stopnia ≥2.	RCT	RR = 0,42 [0,12; 1,52] ^d	RR = 0,56 [0,25; 1,25] ^e
	nRCT	BD	BD
Krwawienia stopnia ≥3.	RCT	RR = 0,09 [0,004; 1,72] ^d	RR = 0,50 [0,14; 1,80] ^e
	nRCT	BD	BD
Leczenie ratunkowe ogółem	RCT	RR = 0,46 [0,23; 0,92]	RR = 0,46 [0,24; 0,86]
	nRCT	BD	25%
Jakość życia	RCT / nRCT	BD	BD
Zgon	RCT	0% vs 0%	RR = 0,07 [0,00; 1,35]
	nRCT	BD	0,02*
AE ogółem	RCT	RR = 0,99 [0,92; 1,08]	RR = 1,06 [0,94; 1,19]
	nRCT	BD	23,8*

Punkt końcowy	Typ badania	ELT	ROM
SAEs ogółem	RCT	BD	RR = 0,90 [0,34; 2,35]
	nRCT	BD	0,17*
AEs związane z leczeniem	RCT	BD	BD
	nRCT	BD	BD
AEs prowadzące do utraty z badania	RCT	BD	RR = 2,56 [0,13; 51,00]
	nRCT	BD	BD

* - na 100 pacjento-tygodni.

a) OR [99% CI] raportowany przez autorów badania, sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów,

b) mediana maksymalnego ciągłego czasu trwania odpowiedzi trwałej,

b) różnica średnich czasu trwania odpowiedzi trwałej,

c) mediana odsetka czasu badania z odpowiedzią na leczenie,

d) wg 5-stopniowej skali CTCAE,

e) wg 5-stopniowej skali opracowanej na potrzeby badania.

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa agonistów TPO-R i rytuksymabu. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 20 dokumentów, w tym:

- 1 komunikat dotyczący agonistów TPO-R (eltrombopag i romiplostym),
- 1 komunikat dotyczący eltrombopagu,
- 4 komunikatów dotyczących romiplostymu,
- 14 komunikatów dotyczących rytuksymabu.

Dodatkowo na potrzeby niniejszej analizy dokonano niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej, które ukierunkowano na ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów stosujących TPO-R. Opisano również ostrzeżenia zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

10.1. Alerty bezpieczeństwa

10.1.1. Agoniści TPO-R

Na terenie Stanów Zjednoczonych w okresie 2008–2011 r. stosowanie agonistów TPO-R objęte było specjalnymi programami – CARES dla eltrombopagu i NEXUS (*Network of Experts Understanding and Supporting Nplate and Patients*) dla romiplostymu, w ramach których prowadzono ścisły nadzór w zakresie bezpieczeństwa obu produktów, ze szczególnym uwzględnieniem: zmian w szpiku kostnym, epizodów zakrzepowych, możliwej progresji nowotworów krwi oraz obniżenia poziomu trombocytów po zaprzestaniu brania agonistów TPO-R. 6 grudnia 2011 r. FDA wydała komunikat, w którym poinformowano o zmianach w Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS*), na podstawie którego oba produkty (eltrombopag i romiplostym) zostały objęte standardowym monitorowaniem bezpieczeństwa, a pacjenci, lekarze i instytucje opieki zdrowotnej (w tym apteki) zostali zwolnieni z obowiązku rejestracji w ww. programach. Ponadto

lekarze zostali zwolnieni z obowiązku składania okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa obu preparatów. [104–106]

Dodatkowo na stronach MHRA odnaleziono informację dotyczącą szczegółowego monitorowania bezpieczeństwa terapii agonistami TPO-R (od momentu wprowadzenia ich na rynek europejski do marca 2013 (eltrombopag) i lipca 2012 r. (romiplostym) w ramach tzw. listy produktów pod specjalnym nadzorem³ (*The Black Triangle List*). [108, 109]

Eltrombopag

FDA w komunikacie wydanym 4 maja 2010 roku, powołując się na dane z badania RCT (ELEVATE), informuje o **zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych i/lub zakrzepowozatorowych układu wrotnego** u pacjentów przyjmujących eltrombopag. [110] W wydanym ostrzeżeniu FDA zaleca rozpoczęcie terapii eltrombopagiem od mniejszej dawki (25 mg/dobę) oraz ściśle monitorowanie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Wyżej opisane ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach zarówno amerykańskiej, jak i europejskiej ChPL dla eltrombopagu. [111, 112]

Romiplostym

Odnaleziono po 4 komunikaty wydane odpowiednio przez URPL i MHRA dotyczące ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej oraz progresji do ostrej białaczki szpikowej wśród pacjentów stosujących romiplostym. [113–116]

URPL i MHRA, powołując się na dane kliniczne, informują o **zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych** w obrębie jamy brzusznej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych agonistami TPO-R. W obu komunikatach opublikowano szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania leku, które mają na celu minimalizację ryzyka wystąpienia wspomnianych zdarzeń. Ponadto obie organizacje nie zalecają stosowania romiplostymu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (≥ 7 wg skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej.

Pozostałe dwa dokumenty wydane przez URPL i MHRA informowały o zwiększonym ryzyku **progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i ryzyku przemijającego zwiększenia komórek blastycznych** w trakcie terapii romiplostymem u pacjentów z trombocytopenią związaną z zespołami mielodysplastycznymi. W obu dokumentach podkreślono fakt, że pozytywny stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu ITP i nie należy stosować tego leku do leczenia innych schorzeń. Ponadto obie agencje zalecają wykluczenie obecności zespołów

³ Na listę leków będących pod specjalnym nadzorem farmakologicznym wpisywane są wszystkie nowo zarejestrowane preparaty celem długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa. Czas nadzoru wynosi min. 2 lata i trwa do momentu potwierdzenia bezpieczeństwa danego preparatu. [107]

mielodysplastycznych przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem. Wyżej opisane ostrzeżenia wydane przez agencje znalazły odzwierciedlenie w zapisach ChPL produktu Nplate. [117, 118]

10.1.2. Rytuksymab

Odnaleziono łącznie 14 alertów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu. Siedem spośród odnalezionych dokumentów informuje o ryzyku wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* - PML), rzadkiej, postępującej choroby demielinizacyjnej centralnego układu nerwowego, która zazwyczaj powoduje zgon lub ciężkie inwalidztwo. Pozostałe odnalezione komunikaty dotyczą ryzyka wystąpienia ostrych reakcji na dożylny wlew rytuksymabu (4 alerty), ryzyka ostrych reakcji skórnych (2 alerty), i ryzyka reaktywacji wirusa HBV (1 alert). [34–40, 119–125]

Agencje monitorujące bezpieczeństwo – URPL, FDA, MHRA – wydały łącznie 7 komunikatów dotyczących ryzyka **wystąpienia PML** u pacjentów stosujących terapię rytuksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) lub innych chorób autoimmunologicznych (np. toczenia rumieniowatego układowego). Wspomniane komunikaty opisywały łącznie ok. 7 przypadków PML⁴, spośród których w jednym przypadku jedynym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia tego groźnego schorzenia była terapia rytuksymabem. [34, 37, 40] W wydanych alertach agencje podkreślają konieczność monitorowania pacjentów pod kątem objawów neurologicznych, a w przypadku ich wystąpienia, zalecają odstawienie rytuksymabu. Potencjalny mechanizm wpływu rytuksymabu na rozwój PML nie został dotychczas poznany. [34–40]

Agencje EMA, URPL i MHRA w 1998 i w 2011 roku wydały łącznie 4 komunikaty informujące o **reakcjach na dożylny wlew rytuksymabu**. Spośród raportowanych reakcji większość zakończyła się zgonem pacjenta. Mechanizm powstawania wspomnianych reakcji nie został w pełni wyjaśniony, jednak ze względu na fakt, iż dochodziło do nich najczęściej w trakcie pierwszego wlewu dożylnego, najpewniej były związane z reakcjami uwalniania cytokin, a nie nadwrażliwością powstającą za pośrednictwem IgE. Wszystkie komunikaty zawierają również szczegółowe zalecenia mające na celu minimalizację ryzyka ww. reakcji, do których zaliczono: 1) zastosowanie odpowiedniej premedykacji poprzedzającej wlew rytuksymabu, 2) ścisłe monitorowanie pacjentów, zwłaszcza tych ze schorzeniami kardiologicznymi, 3) odpowiednie wyposażenie farmakologiczne podczas wlewu (np. natychmiastowa dostępność do preparatów stosowanych w reakcjach nadwrażliwości). Ponadto EMA podkreśla, że rytuksymab nie powinien być stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi. [119–122]

Dwa inne komunikaty wydane przez URPL i MHRA w kwietniu 2013 roku informują o **silnych reakcjach skórnych**, w tym toksycznej nekrolizie naskórka i zespole Stevensa-Johnsona w związku ze stosowaniem rytuksymabu u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi i nowotworami układu krwiotwórczego. Agencje zalecają natychmiastowe zaprzestanie stosowania rytuksymabu w przypadku wystąpienia ww. reakcji. [123, 124]

⁴ Niemożliwe jest dokładne oszacowanie liczby przypadków, ze względu na niejednoznaczny opis przypadków we wspomnianych komunikatach

Na stronie FDA zidentyfikowano również ostrzeżenie dotyczące **reaktywacji wirusa HBV** skutkującej piorunującym zapaleniem wątroby typu B, niewydolnością wątroby i zgonem wśród pacjentów stosujących rytuksymab w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego. Zalecane jest ściśle monitorowanie nosicieli wirusa w celu wykrycia objawów aktywnej infekcji HBV i aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW-B). W przypadku wykrycia WZW-B zaleca się odstawienie rytuksymabu i rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej. [125]

Wszystkie wyżej opisane ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach zarówno amerykańskiej, jak i europejskiej ChPL dla rytuksymabu [126, 127].

10.2. Ocena zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Zgodnie z komunikatami wydanymi przez agencje nadzorujące bezpieczeństwo produktów leczniczych do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z terapią agonistami TPO-R należą zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Z tego względu w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano uzupełniającego wyszukiwania w bazach informacji, ukierunkowanego na ocenę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. [110, 115, 116]

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne (Catalá-López 2012), którego celem była ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów leczonych agonistami TPO-R. Kryteria włączenia do ww. opracowania wtórnego spełniało 8 badań RCT, w których dokonano oceny profilu bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem agonistów TPO-R (w tym 5 badań dla eltrombopagu i 3 badania dla romiplostymu) w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym. W 6 pracach populację stanowili pacjenci z ITP, natomiast w dwóch pozostałych pacjenci z trombocytopenią występującą w przebiegu przewlekłej choroby wątroby lub wynikającą ze stosowania chemioterapeutyków. Uwzględnione w opracowaniu wtórnym badania obejmowały łącznie 1180 pacjentów. [128]

Analiza wyników przeprowadzona przez Catalá-López i wsp. wykazała, że wprawdzie w grupie pacjentów stosujących agonistów TPO-R częściej niż w grupie otrzymującej placebo/leczenie standardowe raportowano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, odpowiednio 3,12% (26/769) vs 1,7% (4/411) pacjentów, przy czym analiza ilościowa zebranych dowodów naukowych **wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR = 1,49 CI95% [0,68; 3,27])**. Również wynik analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów z ITP wskazał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (RR = 1,09 CI95% [0,40; 2,96]). W opracowaniu nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R. [128]

10.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla agonistów TPO-R (eltrombopagu i romiplostymu) oraz rytuksymabu (Tabela 69).

Tabela 69.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania terapii z użyciem agonistów TPO-R i RTX

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Eltrombopag	
Revolade / Promacta [111, 112]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko hepatotoksyczności</u>: możliwość wywołania zaburzeń czynności wątroby – możliwe zwiększenie aktywności ALT, AST, wzrost stężenia bilirubiny w surowicy. • <u>Ryzyko powikłań zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych</u>: należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, zarówno wrodzonymi jak i nabytymi; u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby występowały przypadki powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepica żyły wrotnej. • <u>Ryzyko krwawień po przerwaniu stosowania preparatu</u>: szczególnie u pacjentów stosujących środki przeciwzakrzepowe lub przeciw płytkowe. • <u>Ryzyko wytwarzania retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego</u>: w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie. • <u>Ryzyko progresji istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS)</u>: przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykluczenie obecności MDS. U pacjentów z MDS leczonych agonistami TPO-R obserwowano zwiększenie liczby komórek blastycznych i progresję MDS do ostrej białaczki szpikowej. • <u>Ryzyko wystąpienia zaćmy</u>: w badaniach <i>in vivo</i> obserwowano występowanie zaćmy. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne w trakcie przyjmowania preparatu. • <u>Ryzyko utraty odpowiedzi na eltrombopag</u>: możliwe na skutek zwiększenia ilości włókien retikuliny w szpiku lub innych nieznanymi przyczyn.
Romiplostym	
Nplate [117, 118]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko nawrotu małopłytkowości i krwawienia po odstawieniu leku</u>: szczególnie u pacjentów stosujących środki przeciwzakrzepowe lub przeciw płytkowe. • <u>Ryzyko zwiększenia ilości włókien retikuliny w szpiku kostnym</u>: w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej, należy przerwać leczenie. • <u>Ryzyko powikłań zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych</u>: należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, zarówno wrodzonych jak i nabytych; u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby występowały przypadki powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepica żyły wrotnej. • <u>Ryzyko progresji istniejących MDS</u>: koniecznie przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć obecność MDS. U pacjentów z MDS leczonych romiplostymem obserwowano zwiększenie liczby komórek blastycznych i progresję MDS do ostrej białaczki szpikowej. • <u>Utrata odpowiedzi na romiplostym</u>: możliwa na skutek immunogenności, zwiększenia ilości włókien retikuliny w szpiku lub innych nieznanymi przyczyn. • <u>Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki</u>: zmniejszenie liczby czerwonych i zwiększenie liczby białych krwinek obserwowano w badaniach <i>in vivo</i>. Zalecane jest monitorowanie tych parametrów w trakcie przyjmowania preparatu.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
MabThera / Rituxan [126, 127]	Rytuksymab
	<ul style="list-style-type: none">• <u>Ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)</u>: zaleca się regularne monitorowanie pacjentów w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych. W przypadku wystąpienia objawów PML konieczne jest trwałe przerwanie terapii.• <u>Ryzyko reakcji związanych z infuzją</u>: mogą wiązać się z ciężkim zespołem uwalniania cytokin, dlatego przed każdym wlewem dożylnym konieczne jest podanie leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz GKS w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji.• <u>Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji skórnych</u>: w tym toksycznej nekrolizy naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona; w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych należy trwałe zaprzestać stosowania preparatu.• <u>Ryzyko zaburzeń sercowych</u>: w tym objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca i zawału mięśnia sercowego; zaleca się ścisłe monitorowanie pacjentów z chorobami serca w wywiadzie.• <u>Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem HBV</u>: zaleca się wykonanie badań profilaktycznych w kierunku WZW B.• <u>Ryzyko zakażeń, w tym ciężkich</u>: czynne ciężkie zakażenia lub obniżona odporność są przeciwwskazaniem do stosowania preparatu.• <u>Ryzyko niedrożności i perforacji jelit</u>: w tym ze skutkiem śmiertelnym u pacjentów stosujących rytuksymab wraz z chemioterapią; zaleca się zastosowanie odpowiedniego leczenia łagodzącego dolegliwości bólowe.

11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 8 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznej obejmującej leczenie ELT, ROM, RTX w przewlekłej ITP. We wszystkich odnalezionych opracowaniach dokonano oceny efektywności klinicznej ww. interwencji w populacji ogólnej pacjentów z ITP, natomiast tylko w 4 wyniki analizowano z uwzględnieniem wcześniejszej terapii, tj. w podgrupie pacjentów z i bez splenektomii.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski autorów poszczególnych opracowań (Tabela 70).

Tabela 70.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
<p>Arnold 2007 [129]</p>	<p>RTX</p>	<p>Populacja: przewlekła ITP</p> <p>Metodyka: RCT oraz nRCT opublikowane w formie pełnotekstowej lub w formie abstraktu, bez ograniczeń językowych</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): Medline, Embase, CENTRAL, abstrakty ASH oraz American Society of Clinical Oncology, referencje odnalezionych pozycji / (do IV 2006)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (OR, CR, PR), • Czas trwania odpowiedzi, • Czas do wystąpienia odpowiedzi, • AE. 	<p>Liczba badań włączonych: Sk: 19 nRCT; Bp: 29 nRCT Nie odnaleziono żadnych badań RCT</p> <p>Liczba pacjentów: Sk: 313 Bp: 306</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie RTX jest związane z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako: OR u 63%, CR u 46% oraz PR u 24% pacjentów. Mediana czasu do uzyskania dowolnie zdefiniowanej odpowiedzi na leczenie wynosiła 5,5 tyg., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10,5 tyg. Terapia RTX charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. W zidentyfikowanych badaniach klinicznych odnotowano zwiększony odsetek zgonów wśród pacjentów stosujących RTX (3%). Sponsor: BD</p> <p><i>Nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.</i></p>
<p>Catala-Lopez 2012 [130]</p>	<p>Agoniści TPO-R vs PLC/BSC</p>	<p>Populacja: przewlekła ITP, małopłytkowość indukowana chemioterapią (nowotwory lite) lub przewlekłą chorobą wątroby</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, SCOPUS, CENTRAL, / (do 01.2012), referencje odnalezionych pozycji, clinicaltrials.gov, FDA, EMA, dane producentów leków, raporty złożone do agencji regulatorowych w celu uzyskania rejestracji/refundacji.</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe 	<p>Liczba badań włączonych: 8 RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 1180</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a PLC/BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Sponsor: Badanie niezależne</p> <p><i>Nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, jak również nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.</i></p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Cooper 2012 [131]	ELT vs ROM	<p>Populacja: przewlekła ITP</p> <p>Metodyka: RCT, okres obserwacji ≥24tyg., podwójnie zaślepienie</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, CINAHL, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS EED, NHS HTA, Science Citation Index, BIOSIS Previews / (do 02.2010 oraz 10.2010), abstrakty ASH oraz EHA / (2007–2009), abstrakty konferencyjne oraz główne czasopisma naukowe.</p> <p>Analiza danych: Ilościowa (porównanie pośrednie ELT vs ROM wykonano z zastosowaniem 5 różnych metod statystycznych)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ogólna odpowiedź na leczenie (OR) Czas trwania odpowiedzi na leczenie 	<p>Liczba badań włączonych: 3 RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 322</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wykazano istotną statystycznie przewagę ROM nad ELT w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (niezależnie od zastosowanej metody statystycznej dla porównania pośredniego). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Sponsor: Amgen</p> <p><i>Nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.</i></p>
Garnock-Jones 2011 [132]	ELT	<p>Populacja: przewlekła ITP</p> <p>Metodyka: opublikowane i nieopublikowane doniesienia naukowe</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, AdisBase / (1996–10.06.2011), referencje odnalezionych pozycji, rejestry badań klinicznych, strony producentów leków oraz strony lokalnych agencji regulatorowych</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa 	<p>Liczba badań włączonych: 3 RCT i 2 nRCT</p> <p>Liczba pacjentów: BD</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Odnalezione w ramach przeglądu literatury badania kliniczne potwierdzają, że ELT stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, jak również u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień, z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (również splenektomii). Ponadto ELT cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W odnalezionych badaniach klinicznych w grupie ELT raportowano wprawdzie zwiększony odsetek pacjentów z nieprawidłowościami wątrobowo-żółciowymi, jednakże w większości miały one charakter łagodny i odwracalny. Pozostałe AE (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zaćma, wzrost poziomu retikulin w szpiku) wymagają dalszych badań.</p> <p>Sponsor: Badanie niezależne</p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
<p>Keating 2012 [133]</p>	<p>ROM</p>	<p>Populacja: Przewlekła ITP</p> <p>Metodyka: opublikowane i nieopublikowane doniesienia naukowe</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, AdisBase / (1996–23.01.2012) referencje odnalezionych pozycji, rejestry badań klinicznych, strony producentów leków oraz strony lokalnych agencji regulatorowych</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności i bezpieczeństwa 	<p>Liczba badań włączonych: 8 (RCT i nRCT)</p> <p>Liczba pacjentów: BD</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego literatury badania kliniczne wskazują, że ROM jest skuteczną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, zarówno wśród pacjentów po zabiegu splenektomii, jak i z przeciwwskazaniami do tej formy leczenia. ROM charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Większość raportowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i umiarkowany. Nie stwierdzono, aby stosowanie ROM było związane z podwyższonym ryzykiem rozwoju nowotworów hematologicznych czy też zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przy czym odnotowano zwiększone ryzyko wzrostu poziomu retikuliny w szpiku kostnym, jak również tworzenia się przeciwciał neutralizujących ROM.</p> <p>Sponsor: Badanie niezależne</p>
<p>Raport NICE [48]</p>	<p>ELT, ROM, inne^a</p>	<p>Populacja: Przewlekła ITP</p> <p>Metodyka: RCT i nRCT ≥10 pacjentów, Badania opublikowane w języku angielskim</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): EMBASE, MEDLINE, MEDLINE in-proces, CENTRAL, abstrakty konferencyjne ASH i EHA / (2004–II 2012)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, • Stosowanie terapii dodatkowych, • Stosowanie leczenia ratunkowego, • Krwawienia, • Jakość życia, • AE. 	<p>Liczba badań włączonych: 7 RCT i x nRCT</p> <p>Liczba pacjentów: BD</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: ELT stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłego ITP niezależnie od wcześniejszego wykonania zabiegu splenektomii. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do wzrostu liczby PLT, zmniejszenia częstości krwawień oraz poprawy jakości życia. Wyniki porównania pośredniego ELT z ROM przeprowadzone metodą Buchera wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami, w tym także wśród pacjentów po splenektomii. Skuteczność kliniczna pozostałych opcji terapeutycznych na podstawie zebranych dowodów nie została potwierdzona</p> <p>Sponsor: GSK</p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
<p>Zeng 2011 [134]</p>	<p>TPO-R vs PLC/BSC</p>	<p>Populacja: Przewlekła ITP z $PLT < 30 \times 10^9$ L, bez względu na wcześniejszą terapię (dorośli i dzieci)</p> <p>Metodyka: RCT (wyłączając badania quasi-RCT oraz badania typu <i>cross-over</i>)</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE (1950–III 2011), EMBASE (1974–III 2011), CENTRAL (The Cochrane Library 2011, Issue 3) referencje odnalezionych pozycji, dane producentów leków.</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • Poważne krwawienia (WHO III i IV), • Odpowiedź na leczenie (CR, PR), • Trwała odpowiedź na leczenie, • Czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu PLT, • Częstość i nasilenie krwawień, • AE. 	<p>Liczba badań włączonych: 6 RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 808</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wg autorów przeglądu brak jest wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną agonistów TPO-R w leczeniu przewlekłej ITP. Wykazano wprawdzie istotną statystycznie przewagę agonistów TPO-R nad PLC/BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), przy czym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień. Ponadto brak jest badań klinicznych oceniających przeżycie całkowite. Agoniści TPO-R charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Sponsor: Department of Hematology, West China Hospital, China</p> <p><i>Nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, jak również analizy w podgrupie dla pacjentów po splenektomii.</i></p>
<p>Zhang 2011 [135]</p>	<p>ELT</p>	<p>Populacja: Przewlekła ITP</p> <p>Metodyka: Badania opublikowane w języku angielskim</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz clinicaltrials.gov / (1980-2011), referencje odnalezionych pozycji.</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, • Krwawienia, • AE. 	<p>Liczba badań włączonych: Sk: 3 RCT; Bp: BD</p> <p>Liczba pacjentów: Sk: 428 Bp: BD</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: ELT stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu przewlekłej ITP niezależnie od wcześniejszego zabiegu splenektomii. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do wzrostu liczby PLT, zmniejszenia częstości krwawień oraz poprawy jakości życia.</p> <p>Sponsor: BD</p>

CR - całkowita odpowiedź na leczenie; OR - ogólna odpowiedź na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; MR - minimalna odpowiedź na leczenie; SOC - standardowa opieka medyczna; Sk – analiza skuteczności klinicznej; Bp – analiza bezpieczeństwa.

a) DEX, metyl-PDN, DAN, DAP, IVIG, anty-D, RTX, AZA.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Eltrombopag jest lekiem o udowodnionej skuteczności w przewlekłej ITP po splenektomii. Na podstawie badań RCT wykazano, że eltrombopag zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii, skutecznie zwiększa liczbę płytek krwi (odpowiedź na leczenie) oraz istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko krwawienia, w tym także krwawienia o znaczeniu klinicznym wg skali WHO. Ponadto pacjenci stosujący eltrombopag znamienne statystycznie rzadziej wymagają stosowania leczenia ratunkowego. Wprawdzie brak jest danych na temat jakości życia pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, niemniej wyniki pochodzące z populacji ogólnej wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem FACT-Th6 oraz poprawę jakości życia w zakresie komponenty psychicznej mierzonej skalą SF-36v2. Eltrombopag charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a BSC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonu. AEs oraz SAEs o stopniu nasilenia 3–4 wg CTCAE należały do zdarzeń rzadkich. Wyniki badań nierandomizowanych potwierdzają obserwowany w badaniach randomizowanych efekt kliniczny.

Romiplostym, podobnie jak eltrombopag, jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale działania niż BSC. W badaniach RCT wykazano, że przyczynia się do zwiększania liczby płytek krwi w populacji pacjentów z przewlekłym ITP, po niepowodzeniu splenektomii. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy romiplostymem a BSC w zakresie ryzyka krwawień, w tym także krwawień o istotnym klinicznie znaczeniu wg 5-stopniowej skali nasilenia. Jednak pacjenci stosujący romiplostym znamienne statystycznie rzadziej niż pacjenci otrzymujący BSC wymagali zastosowania leczenia ratunkowego. Romiplostym podobnie jak eltrombopag cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, nie stwierdzono różnic pomiędzy romiplostymem a BSC odnośnie do ryzyka zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania. Wyniki badań nierandomizowanych potwierdzają obserwowany w badaniach randomizowanych efekt kliniczny.

Rytuksymab jest lekiem o nieudowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłej ITP. Niskiej jakości badania nRCT wskazują, że średnio 61% pacjentów leczonych rytuksymabem uzyskiwało odpowiedź sumaryczną, a 31% odpowiedź całkowitą. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa dotycząca stosowania rytuksymabu w innych niż ITP populacjach wskazuje, że może się ono wiązać z wystąpieniem groźnych działań niepożądanych, w tym PML oraz silnych reakcji nadwrażliwości zagrażających życiu pacjenta, dlatego EMA nie zaleca stosowania rytuksymabu poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie eltrombopagu z romiplostymem. Wykryta heterogeniczność badań uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnego porównania

pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (BSC) na sposób ilościowy. Wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej polegające na zestawieniu jakościowym danych wskazuje, iż oba preparaty agonistów TPO-R są terapiami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do zwiększenia liczby płytek krwi oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leczenie ratunkowe. Ponadto eltrombopag w odróżnieniu od romiplostymu przyczyniał się również do istotnej statystycznie redukcji ryzyka krwawień, w tym także krwawień o istotnym klinicznie znaczeniu.

Podsumowując, w świetle dostępnych dowodów naukowych stosowanie eltrombopagu u pacjentów z przewlekłym ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, prowadzi do zwiększenia liczby płytek krwi, redukcji ryzyka krwawień, w tym także krwawień o istotnym klinicznie znaczeniu, zmniejszenia częstości stosowania leczenia ratunkowego przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Tabela 71.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Punkt końcowy	ELT	ROM	RTX
Odpowiedź na leczenie (wyrażona wzrostem liczby płytek krwi)	✓	✓	x
Redukcja krwawień istotnych klinicznie	✓	x	x
Zmniejszenie częstości stosowania leczenia ratunkowego	✓	✓	x
Jakość życia	x ^a	x	x
Zdarzenia niepożądane	✓	✓	x

✓ – udowodniona skuteczność / akceptowalny profil bezpieczeństwa; x – niepotwierdzona skuteczność / bezpieczeństwo.

a) Dostępne dane z populacji ogólnej wskazujące na istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem FACT-Th6 oraz poprawę jakości życia w zakresie komponenty psychicznej mierzonej skalą SF-36v2.

13. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej:

1. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że w warunkach polskich komparatorami dla eltrombopagu jest BSC, romiplostym oraz rytuksymab. Nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w terapii pacjentów z przewlekłym ITP po niepowodzeniu splenektomii, a także badań porównujących w sposób bezpośredni eltrombopag z romiplostymem. Z tego względu w ramach niniejszej analizy rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.
2. Analiza homogeniczności badań wykazała, że zidentyfikowane prace w sposób znaczący różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarze punktów końcowych. Znaczące rozbieżności dotyczyły oceny efektów terapeutycznych (odmienne definicje punktów końcowych, skale pomiarowe) oraz sposobu analizy statystycznej danych (niekompletność danych, dane prezentowane przez różne miary efektów). Z tego względu niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami. Wnioski dotyczące różnic w zakresie efektywności klinicznej pochodzą z zestawienia jakościowego wyników analizy klinicznej eltrombopagu oraz pozostałych komparatorów.
3. W większości badań główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępcze punkty końcowe (surogaty), takie jak odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi. Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej surogat ten stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
4. Większość danych dla eltrombopagu w populacji pacjentów po splenektomii została opublikowana w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, poster).
5. W trakcie ekstrakcji danych zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych (np. odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe w badaniu REPEAT) w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z głównej publikacji pełnotekstowej.
6. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu pochodzą z niskiej jakości doniesień naukowych (wyłącznie badania nRCT), dlatego sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne niż te uzyskane na podstawie badań RCT.

Zgodnie z przyjętymi [REDAKTOWANE] 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.

14. DYSKUSJA

ITP to choroba o podłożu immunologicznym, charakteryzująca się przyspieszonym niszczeniem opłaszczonych przeciwciałami płytek krwi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. Wśród najpoważniejszych objawów choroby wymienia się krwawienia o różnym stopniu nasilenia, w tym nierzadko zagrażające życiu. [102] Szacuje się że w 20–30% przypadków choroba przyjmuje postać przewlekłą, której cechą charakterystyczną jest oporność na standardowe formy postępowania terapeutycznego, tj. leczenie z wykorzystaniem GKS oraz zabieg splenektomii. [102] Obecnie w Polsce brak jest jednolitych standardów postępowania w tej grupie pacjentów – wymienia się bowiem od kilku do kilkunastu potencjalnych preparatów, których skuteczność nigdy nie została potwierdzona. Według dokumentów opublikowanych przez AOTM opcją najczęściej stosowaną wśród wspomnianej grupy pacjentów jest rytuksymab, podawany *off-label*. [41, 42] Jednocześnie dostęp do leków posiadających rejestrację w przedmiotowej populacji pacjentów (eltrombopag i romiplostym), które są zalecane przez polskie wytyczne praktyki klinicznej, oraz których skuteczność kliniczna została potwierdzona w poprawnie zaprojektowanych randomizowanych badaniach klinicznych, ze względów finansowych, jest silnie ograniczony. [19, 42]

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa eltrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłym ITP, po nieskuteczności zabiegu splenektomii. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania RCT, w tym 3 oceniające ELT względem BSC oraz w 1 ukierunkowane na porównanie romiplostymu z BSC. Nie odnaleziono natomiast prób randomizowanych dla rytuksymabu, z tego względu w ramach przeglądu systematycznego literatury poszukiwano także dowodów naukowych z niższego poziomu wiarygodności (badania nRCT). Łącznie zidentyfikowano 13 badań nRCT spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z romiplostymem, ale dostępne były prace porównujące efekty terapeutyczne obu preparatów z BSC. Z tego względu w ramach niniejszej analizy klinicznej rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem. Przeprowadzona ocena homogeniczności zebranych dowodów naukowych wskazała na znaczną heterogeniczność badań przede wszystkim w zakresie punktów końcowych, w konsekwencji czego zdecydowano o przeprowadzeniu analizy jakościowej bez dostosowania. Podejście takie jest uprawione, aczkolwiek z uwagi na brak możliwości zastosowania metod statystycznych, pozwala jedynie na orientacyjną ocenę różnic w wielkości efektu zdrowotnego. Niemniej w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy klinicznej przedstawiono do wglądu wyniki porównania pośredniego obu leków za pomocą metody Buchera. Zastosowane podejście wydaje się zgodne z założeniami innych opracowań – np. raportu NICE, w którym wykonano wprawdzie porównanie pośrednie, ale miało ono jedynie charakter poglądowy, a autorzy opracowania wielokrotnie podkreślali, iż uzyskane w ten sposób wyniki obarczone są niepewnością wynikającą

z heterogeniczności badań. [48] Również PBAC w rekomendacji finansowej z marca 2011 roku wskazuje, że ze względu na różnice w zakresie definicji i analizy statystycznej punktów końcowych odnoszących się do skuteczności w badaniach dla obu agonistów TPO-R, wyniki porównania pośredniego nie mogą być uznane za wiarygodne. [136]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej głównym celem terapii pacjentów z przewlekłym ITP jest utrzymanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, zabezpieczającej pacjenta przed niebezpiecznymi dla życia krwawieniami oraz koniecznością stosowania leczenia ratunkowego. [4, 19, 137] Niniejsza analiza kliniczna potwierdziła, że stosowanie eltrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłym ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii, nie tylko zwiększa liczbę płytek krwi, ale także przyczynia się do zmniejszenia istotnych klinicznie krwawień oraz ogranicza konieczność stosowania terapii ratunkowych. Nie odnaleziono wprowadzić danych dotyczących wpływu ELT na jakość życia w populacji pacjentów po splenektomii, niemniej dane pochodzące z populacji ogólnej wskazują, że stosowanie ELT przyczynia się do poprawy jakości życia w zakresie komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36v2 oraz poprawy mierzonej kwestionariuszem FACT-Th6.

Analiza porównawcza z wybranymi komparatorami wykazała, że ROM, podobnie jak ELT, jest lekiem o udowodnionej skuteczności w przedmiotowej populacji pacjentów. Satysfakcjonujące efekty terapeutyczne obserwowano w zakresie wzrostu liczby płytek krwi oraz redukcji częstości stosowania leczenia ratunkowego, natomiast nie wykazano redukcji ryzyka krwawień. Z kolei analiza porównawcza ELT z RTX ze względu na brak badań RCT dla RTX nie była możliwa. Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, że zastosowanie RTX może prowadzić do wzrostu liczby płytek krwi (odpowiedź sumaryczną obserwowano u średnio 61% pacjentów, a całkowitą u 31% pacjentów), jednakże w świetle braku wiarygodnych badań RCT potwierdzających powyższe obserwacje, należy uznać, że RTX należy do grupy leków o niepotwierdzonej skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z przewlekłą ITP po splenektomii. Dodatkowo zapisy ChPL a także alerty wydane przez agencje nadzorujące bezpieczeństwo produktów leczniczych wskazują, że terapia RTX może wiązać się ciężkimi działaniami niepożądanymi, w tym PML oraz silnymi reakcjami nadwrażliwości kończącymi się zgonem pacjenta. [25, 39, 40, 120, 122, 124] Zwiększone ryzyko zgonów wśród pacjentów stosujących RTX obserwowano nie tylko w ramach niniejszej analizy klinicznej (25%), ale również w innych opracowaniach wtórnych. Arnold i wsp. ryzyko zgonu w populacji ogólnej pacjentów z przewlekłą ITP oszacowali na 3%. [129] Ze względu na niepokojące doniesienia na temat profilu bezpieczeństwa, EMA w jednym ze swoich komunikatów stanowczo podkreśla fakt, że RTX nie powinien być stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi. [122]

Wyniki analizy klinicznej uzyskane na podstawie badań RCT dla ELT i ROM potwierdzone zostały w dłuższym horyzoncie czasowym w ramach badań nRCT (EXTEND, Kuter 2013), które stanowiły kontynuację prób eksperymentalnych. W oparciu o dane pochodzące z badania EXTEND wykazano, że terapia ELT w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 121 tyg., pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 80% pacjentów, natomiast dane pochodzące z 260-tygodniowego badania Kuter 2013 wskazują, że ROM może prowadzić do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 90%

pacjentów. Uzupełniających informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ELT dostarczają także wyniki badania REPEAT. W ramach wspomnianej pracy wskazano, że krótkookresowe – cykliczne stosowanie ELT, odzwierciedlające sytuacje kliniczne, w których wymagana jest okresowa terapia, aby tymczasowo zwiększyć liczbę płytek (np. przed zabiegiem, przed podróżą lub w związku z aktywnością zawodową), jest równie skuteczne, co terapia przewlekła.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że ELT i ROM były dobrze tolerowane. Na podstawie badań RCT ustalono, że profil bezpieczeństwa obu leków nie różnił się istotnie od BSC. Zdarzenia o stopniu nasilenia 3-4 wśród pacjentów stosujących ELT raportowano rzadko, podobnie jak zdarzenia o charakterze poważnym, ciężkim i prowadzącym do utraty z badania wśród pacjentów stosujących ROM. Ze względu na mechanizm działania agonistów TPO-R ich długotrwałe stosowanie może być obciążone gromadzeniem się retikuliny w szpiku kostnym oraz zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego. [110, 113–116] W przeglądzie systematycznym poświęconym ocenie wpływu agonistów TPO-R na powikłania zakrzepowe (Catala-Lopez 2012) wykazano, że odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń zakrzepowo-zatorowych był wyższy w grupie leczonej aktywnie w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą (3% vs 2%), przy czym uzyskana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. [130]

Dane pochodzące z licznych doniesień naukowych wskazują, iż u pacjentów ze stwierdzonym ITP może występować podwyższone ryzyko rozwoju/progresji katarakty, wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obrębie wątroby i dróg żółciowych, a także zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów, chorób autoimmunologicznych oraz sytuacji klinicznych podobnych do pierwotnego idiopatycznego zwłóknienia szpiku kostnego. Mając na uwadze bezpieczeństwo pacjentów stosujących ELT, producent leku podjął w tym celu działania umożliwiające ocenę ww. zagadnień. Ocena ryzyka rozwoju oraz progresji zaćmy była analizowana przez niezależną radę naukową złożoną ze specjalistów z dziedziny okulistyki, w oparciu o dane z 5 badań klinicznych oraz indywidualną ocenę pacjentów. W wyniku przeprowadzonej ewaluacji ustalono, iż ryzyko rozwoju lub progresji katarakty w grupie stosującej ELT do ryzyka wśród osób stosujących PLC zarówno w krótszym (6 mies.), jak i dłuższym horyzoncie czasowym (>3 lata). [57] Ponadto w ramach innej analizy (Saleh 2010) wykazano, że długoterminowa terapia ELT nie stanowi przyczyny rozwoju nieprawidłowości w zakresie szpiku kostnego mierzonych wzrostem poziomu retikuliny. [45, 67, 87] Z kolei wyniki analizy oceniającej ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w zakresie wątroby oraz dróg żółciowych wykazały, iż stosowanie ELT może powodować wzrost poziomu ALT oraz wolnej bilirubiny. Niemniej obserwowane w ramach badań klinicznych ww. zdarzenia niepożądane miały zazwyczaj charakter łagodny, przemijający i nie towarzyszyły im objawy kliniczne wskazujące na zaburzenia czynności wątroby. [58]

Szczegółową i kompleksową ocenę profilu bezpieczeństwa agonistów TPO-R prowadziły EMA oraz FDA na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych, a także zgłoszeń dokonywanych w trakcie obecności leków na rynku (dane postmarketingowe). W wyniku tego procesu agencje informowały o zwiększonym ryzyku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych

agonistami TPO-R, a w przypadku ROM dodatkowo o podwyższonym ryzyku progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej. [113–116] [34–40, 119–125] W marcu 2011 roku FDA zakończyła specjalne programy (CARES, NEXUS), w ramach których prowadzono ścisły nadzór w zakresie bezpieczeństwa, w następstwie czego oba produkty (eltrombopag i romiplostym) zostały objęte standardowym monitorowaniem profilu bezpieczeństwa. Oba preparaty agonistów TPO-R zostały także skreślone przez MHRA z tzw. listy produktów znajdujących się pod specjalnym nadzorem.

Interpretacja wyników niniejszej analizy w świetle wyników innych opracowań wtórnych jest utrudniona ze względu na fakt, iż nie odnaleziono przeglądów systematycznych w całości dedykowanych docelowej populacji pacjentów. Dostępne były jednak opracowania wtórne uwzględniające nieco szerszą populację, tj. pacjentów zarówno z zachowaną śledzioną, jak również pacjentów po zabiegu splenektomii. Jedynie w czterech spośród ośmiu odnalezionych prac (Garcok-Jones 2011, Keating 2012, Zhang 2011, raport NICE) autorzy przeprowadzili analizę w warstwach uwzględniającą status splenektomii, przy czym była ona ograniczona do wybranych punktów końcowych i najczęściej bez potwierdzenia stosowanymi danymi liczbowymi. [48, 132, 135] Niemniej wyniki niniejszej analizy klinicznej wydają się spójne z wynikami odnalezionych opracowań wtórnych w populacji pacjentów po splenektomii i wskazują, że ELT jest skuteczną opcją terapeutyczną. Wyniki niektórych przeglądów systematycznych (Cooper 2012), przeprowadzonych w populacji ogólnej z przewlekłym ITP, opierające się na niskiej jakości porównaniu pośrednim, sugerują przewagę ROM nad ELT. [131] Jednak biorąc pod uwagę heterogeniczność danych dla ROM i ELT, takie podejście wydaje się nieuzasadnione, co wielokrotnie podkreślano w ramach oceny obu terapii przez agencje HTA, w tym NICE oraz PBAC.

Podsumowując, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, po niepowodzeniu zabiegu splenektomii ELT jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale działania niż BSC. Znaczące korzyści po zastosowaniu ELT obserwowano w zakresie wzrostu liczby płytek krwi, redukcji krwawień istotnych klinicznie, redukcji częstości stosowania leczenia ratunkowego przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 72.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 4.2.1; 4.2.2; 5.1 Aneks: Rozdz. 2	AK: str. 29–30; 35 Aneks: str. 11–23
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 16–22
2. Opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 3.2; 3.3	str. 24–26
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 5 Aneks: Rozdz. 1	AK: str. 35–53 Aneks: str. 7–10
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 4.1	str. 27–29
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 11	str. 98–102
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 5.2.1 Aneks: 2	AK: str. 37–41 Aneks: str. 11–23
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Aneks: Rozdz. 2	str. 11–23
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 4.1.1	str. 27–28
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 5.1; 5.2 Aneks: Rozdz. 2	AK: str. 35–47 Aneks: str. 11–23
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks: Rozdz. 1	str. 7–10
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 5.1	str. 36; Rys. 1
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks: Rozdz. 2	str. 11–23
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 6–8 Aneks: Rozdz. 4–6	AK: str. 54–89 Aneks: str. 25–55
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 10	AK: str. 93–98
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – Analiza kliniczna.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A, Bala M, Augustynowicz-Kopec E. *Interna Szczeklika*. Kraków 2012.
2. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and ... [Eur J Haematol Suppl. 2009] - PubMed result. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200301?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=9 (17.12.2009).
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, i in. 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.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, i in. Wytyczne ICR. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168–186.
5. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94(3):909–913.
6. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, i in. 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.
7. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(11):2377–2383.
8. Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa - skala problemu. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(4):843–849.
9. Niesiołbedzka-Krężel Joanna. Małopłytkowość samoistna przewlekła: postępowanie standardowe i nowe sposoby leczenia. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17381821> (17.12.2009).
10. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversit... [Blood. 2009] - PubMed result. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=12 (17.12.2009).
11. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice gu... [Blood. 1996] - PubMed result. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez> (17.12.2009).
12. Management of immune thrombocytopenic purpura in a... [Mayo Clin Proc. 2004] - PubMed result. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15065616?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=3 (17.12.2009).
13. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, i in. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European Journal of Haematology*. 2006; 76(3):210–216.
14. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion in Hematology*. 2007; 14(5):535–556.
15. George JN, Woolf SH, Raskob GE, i in. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1):3–40.
16. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, i in. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9):2549–2554.
17. Cines DB, Wilson SB, Tomaski A, i in. Platelet antibodies of the IgM class in immune thrombocytopenic purpura. *The Journal of Clinical Investigation*. 1985; 75(4):1183–1190.
18. Neunert C, Lim W, Crowther M, i in. Wytyczne ASH. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190–4207.
19. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytyczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120 (Suppl):
20. ChPL REVOLADE (Eltrombopag). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf.
21. Eltrombopag rejestracja leku; FDA. WebContent, <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm129214.htm> (8.8.2013).
22. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032785>.
23. ChPL NPLATE (Romiplostim). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf (9.3.2012).

45. Brynes RK, Orazi A, Bakshi K. Evaluation of the effects of long-term treatment with eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) - data from the EXTEND study. *Blood*. 2013; 122(21):326.
46. NICE. Pre-operative tests. Clinical Guidelines, <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=10919> (4.1.2010).
47. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(22):2237–2247.
48. Raport NICE. Manufacturer submission - Revolade (eltrombopag). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13747/62140/62140.pdf>.
49. Raport FDA. Medical Review - Promacta (eltrombopag). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P1.pdf; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022291s000_MedR_P2.pdf.
50. Raport EMA. CHMP Assessment report for Revolade (eltrombopag). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf.
51. Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B, i in. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2013; 24(3):284–296.
52. Tarantino MD, Fogarty PF, Mayer B, i in. Hemostatic challenges in patients treated with eltrombopag. *Blood*. 2010; 116(21):
53. Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets*. 2013; (1369-1635 (Electronic)):
54. Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, i in. Efficacy and safety of eltrombopag in elderly patients with chronic immune thrombocytopenia: Analysis of five clinical trials. *Blood*. 2011; 118(21):
55. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Thromboembolic events observed in eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstracts):Abstract 2423.
56. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Incidence of thromboembolic events across eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Blood*. 2010; 116(21):
57. Cooper N, Wong R, Brainsky A, i in. Rate of Cataracts Across the Eltrombopag Clinical Studies in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118(21):
58. Maddrey WC, Cheng G, Khelif A, i in. Evaluation of hepatobiliary parameters during eltrombopag treatment in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstracts):Abstract 2410.
59. Raport GSK. TRA100773A - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=TRA100773&studyId=F6D7AB18-20E6-433F-8DC4-A4C7C655A977&compound=eltrombopag.
60. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, i in. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641–648.
61. Raport GSK. TRA100773B - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=TRA100773_B&studyId=60D1481C-B29E-41E9-BA39-C7ACF65D4675&compound=eltrombopag.
62. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, i in. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763):393–402.
63. Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, i in. A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(Suppl 2):25.
64. Stasi R, Meyer O, Brainsky A. Effect of individualized eltrombopag dosing on platelet response in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2010; 95(s2):77.
65. Stasi R, Cheng G, Saleh MN, i in. Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the raise study. *Haematologica*. 2009; 94(s2):91.
66. Pabinger I, Marcher C, Khelif A, i in. Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/ul. *Haematologica*. 2010; 95(s2):74–75.
67. Saleh MN, Bussel JB, Meyer O, i in. Results of bone marrow examinations in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag. *Blood*. 2009; 114(ASH Annual Meeting Abstracts):Abstract 1326.

68. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, i in. Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study. *Blood*. 2010; 116(21):
69. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, i in. Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study (poster). *American Society of Hematology (ASH) 52nd Annual Meeting and Exposition*. 2010;
70. Psaila B, Bussel JB, Linden MD, i in. In vivo effects of eltrombopag on platelet function in immune thrombocytopenia: no evidence of platelet activation. *Blood*. 2012; 119(1528-0020 (Electronic)):4066–4072.
71. Raport GSK. TRA102537 - Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=TRA102537&studyId=4EACDDDC-0424-493F-9078-0E8F2819858B&compound=eltrombopag.
72. Raport ClinicalTrials. NCT00370331 - Revolade (eltrombopag). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00370331?term=NCT00370331&rank=1§=X430125#ot hr>.
73. Haselboeck J, Pabinger I, Ay C, i in. Platelet activation and function during eltrombopag treatment in immune thrombocytopenia. *Annals of hematology*. 2012; 91(1):109–113.
74. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, i in. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013; 160(1365-2141 (Electronic)):538–546.
75. Bussel JB, Psaila B, Saleh MN, i in. Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment with Eltrombopag in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):3431.
76. Raport ClinicalTrials. NCT00424177 - Revolade (eltrombopag). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00424177?term=NCT00424177&rank=1§=X430125#ot hr>.
77. Raport GSK. TRA108057- Revolade (eltrombopag). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=TRA108057&studyId=BBDAB483-49C9-4DDE-8444-94933E9908F0&compound=eltrombopag.
78. Bussel J. Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment With Eltrombopag in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (poster).
79. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, i in. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; 121(1528-0020 (Electronic)):537–545.
80. Bussel J, Saleh I, Salama A, i in. 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.
81. Saleh M. Long-Term Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Oral Eltrombopag: Results From the EXTEND Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;
82. Fogarty P, Bussel JB, Cheng G, i in. Oral eltrombopag reduces the need for concomitant medications in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(suppl. 2):30.
83. Bussel JB, Bailey CK, Brainsky A. Cumulative response to eltrombopag and impact of the number of prior ITP therapies: Interim results of a long-term extension study. *Blood*. 2011; 118(21):
84. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, i in. Safety and efficacy of extended treatment with eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (itp) from June 2006 to February 2011. *Blood*. 2011; 118(21):
85. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, i in. Extend study update: Safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2010. *Blood*. 2010; 116(21):
86. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, i in. Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): Report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. *Blood*. 2012; 120(21):
87. Brynes RK, Orazi A, Verma S, i in. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) treated with eltrombopag-data from the EXTEND study. *Blood*. 2011; 118(21):
88. Grotzinger KM, Bussel JB, Saleh MN, i in. Dynamics of improvement in health-related quality of life (HRQoL) with long-term eltrombopag treatment in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) in EXTEND. *Blood*. 2012; 120(21):
89. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, i in. Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Oral Eltrombopag for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):3432.
90. Bussel J. Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Oral Eltrombopag for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Results From the EXTEND Study (poster).
91. Cheng. Eltrombopag Delivers Clinical Benefit in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Not Achieving Platelet Counts $\geq 50,000/\mu\text{L}$ —Data From the EXTEND Study (poster).

92. Fogarty. Oral Eltrombopag Treatment Reduces the Need for Concomitant Medications in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Results From the EXTEND Study (poster).
93. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, i in. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610):395–403.
94. Weitz I, Sanz MA, Henry D, i in. A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(1473-4877 (Electronic)):789–796.
95. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, i in. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2009; 23(8):704–709.
96. Raport FDA. Medical Review - Nplate (romiplostim). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125268s000_MedR_P1.pdf, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125268s000_MedR_P2.pdf.
97. Raport EMA. CHMP Assessment report for Nplate (romiplostim). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf.
98. Khellaf M, Michel M, Quittet P, i in. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*. 2011; 118(16):4338–4345.
99. Khellaf M, Quittet P, Viallard J-F, i in. Safety and Efficacy of Romiplostim in Immune Thrombocytopenia (ITP) in the „real-life”: Result of the French Experience in 72 Adults. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22):3519.
100. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, i in. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013; 161(1365-2141 (Electronic)):411–423.
101. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, i in. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(2):232–239.
102. Stasi R, Pagano A, Stipa E, i in. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 98(4):952–957.
103. Stasi R, Stipa E, Forte V, i in. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002; 99(10):3872–3873.
104. Alert FDA. FDA Drug Safety Communication: Modified Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Nplate (romiplostim) and Promacta (eltrombopag). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm280165.htm> (30.7.2013).
105. Food and Drug Administration. Risk Evaluation And Mitigation Strategy (REMS) PROMACTA (eltrombopag). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM144246.pdf> (6.8.2013).
106. Food and Drug Administration. Risk Evaluation And Mitigation Strategy (REMS) NPLATE (romiplostim). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm129516.pdf> (6.8.2013).
107. MHRA. Black Triangle Scheme - new medicines and vaccines subject to EU-wide additional monitoring. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/BlackTriangleproducts/index.htm> (7.8.2013).
108. MHRA. The Black Triangle List - UK marketed drugs under intensive surveillance - August 2012. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con179797.pdf> (6.8.2013).
109. MHRA. The Black Triangle List - UK marketed drugs under intensive surveillance - April 2013. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con286879.pdf> (6.8.2013).
110. Alert FDA. Notification Of Safety Information: Portal Venous System Thromboses in a Study of Patients With Chronic Liver Disease (ELEVATE). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM211801.pdf> (30.7.2013).
111. Food and Drug Administration. PIL (FDA) PROMACTA (eltrombopag). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022291s008lbl.pdf (12.7.2013).
112. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego (EMA) REVOLADE (eltrombopag). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf (12.7.2013).
113. Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on the risk of disease progression to Acute Myelogenous Leukaemia (AML) with romiplostim (Nplate®) use in patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con131855.pdf> (30.7.2013).
114. Alert URPL. Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących romiplostim (Nplate).

- http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2850/original/NPlate_final_DDL_11_0817_dh_cp_letter_pl.pdf?1323275929 (30.7.2013).
115. Alert URPL. 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 (30.7.2013).
 116. Alert MHRA. Nplate (romiplostim) - Revised Dose Adjustment in ITP patients and warnings for use in ITP patients with hepatic impairment. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con105743.pdf> (30.7.2013).
 117. Food and Drug Administration. PIL (FDA) NPLATE (romiplostim). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125268s121lbl.pdf (6.8.2013).
 118. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego (EMA) NPLATE (romiplostim). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf (30.7.2013).
 119. Alert URPL. Ważna informacja dotycząca związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) a prowadzącymi do zgonów reakcjami na wlew u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1819/original/MabThera_DDL_final.pdf (11.9.2013).
 120. Alert URPL. Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1896/original/DDL_MabThera_wersja_0_0_5_AUG2011_clean_2popr_podpis.pdf?1312448983 (11.9.2013).
 121. Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on the association of MabThera (rituximab) with fatal infusion related reactions in patients with rheumatoid arthritis. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con128968.pdf> (11.9.2013).
 122. Alert EMA. Press release on MabThera (rituximab): Reports on adverse reactions - New recommendations for use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/08/WC500095448.pdf (11.9.2013).
 123. Alert URPL. Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4315/original/DHPC_MabThera_Final.pdf?1366368930 (11.9.2013).
 124. Alert MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on the association of MabThera® (rituximab) with Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con270719.pdf> (11.9.2013).
 125. Alert FDA. Important drug warning. Updated safety information. Rituxan (rituximab). <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166522.pdf> (11.9.2013).
 126. European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego (EMA) MABTHERA (rytuksymab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (11.9.2013).
 127. Food and Drug Administration. PIL (FDA) RITUXAN (rytuksymab). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5409lbl.pdf (11.9.2013).
 128. Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, i in. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina clínica*. 2012; 139(10):421–429.
 129. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, i in. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(1):25–33.
 130. Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, i in. Risk of thromboembolism treated with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clínica*. 2012;
 131. Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, i in. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *International journal of technology assessment in health care*. 2012; 28(3):249–258.
 132. Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2011; 71(10):1333–1353.
 133. Keating GM. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2012; 72(3):415–435.
 134. Zeng Y, Duan X, Xu J, i in. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; (7):CD008235.

135. Zhang Y, Kolesar JM. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(11):1560–1576.
136. Rekomendacje PBAC w sprawie finansowania produktu leczniczego REVOLADE. [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).
137. Neunert C, Lim W, Crowther M, i in. Wytoczne ASH. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190–4207.

17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
Tabela 2.	Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej	31
Tabela 3.	Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ELT z BSC.....	40
Tabela 4.	Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ELT z BSC.....	40
Tabela 5.	Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ELT	42
Tabela 6.	Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ELT.....	42
Tabela 7.	Definicje odpowiedzi w badaniach randomizowanych i nierandomizowanych dla ELT	42
Tabela 8.	Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ROM z BSC.....	44
Tabela 9.	Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ROM z BSC	44
Tabela 10.	Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ROM.....	46
Tabela 11.	Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ROM	46
Tabela 12.	Definicje odpowiedzi w badaniach dla ROM.....	46
Tabela 13.	Podsumowanie charakterystyki badań nRCT włączonych do analizy dla rytuksymabu	49
Tabela 14.	Podsumowanie wyników wyszukiwania badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej	50
Tabela 15.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	50
Tabela 16.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie charakterystyki populacji.....	51
Tabela 17.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie interwencji i komparatora	52
Tabela 18.	Podsumowanie dostępności wyników dla analizowanych punktów końcowych	54
Tabela 19.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych	54
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja ogólna).....	57
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi (RCT; populacja ogólna).....	57
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do oceny stosowania leczenia dodatkowego (RCT; populacja ogólna).....	58
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja ogólna).....	58
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia dodatkowego ITP (nRCT; populacja ogólna).....	59
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja ogólna).....	60
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja ogólna).....	61
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (nRCT; populacja ogólna).....	61
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do konieczności stosowania leczenia ratunkowego (nRCT; populacja ogólna).....	62
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia (RCT; populacja ogólna).....	63
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia – dane szczegółowe z badania RAISE (RCT; populacja ogólna).....	63
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia – dane szczegółowe z badania EXTEND (nRCT; populacja ogólna).....	64
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja ogólna).....	65
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT; populacja ogólna).....	66
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – (RCT; populacja ogólna).....	66

Tabela 35. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – (nRCT; populacja ogólna)	68
Tabela 36. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla ELT w populacji ogólnej (z zachowaną śledziona, jak i po splenektomii).....	69
Tabela 37. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii).....	71
Tabela 38. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)	72
Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do częstości stosowania terapii dodatkowych (RCT; populacja po splenektomii)	72
Tabela 40. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja po splenektomii).....	72
Tabela 41. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja po splenektomii).....	73
Tabela 42. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja po splenektomii).....	73
Tabela 43. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja po splenektomii).....	74
Tabela 44. Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych (RCT; populacja po splenektomii).....	74
Tabela 45. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla ELT w populacji pacjentów po splenektomii.....	75
Tabela 46. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii).....	77
Tabela 47. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja po splenektomii)	78
Tabela 48. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do zmiany sposobu dawkowania terapii dodatkowej (RCT; populacja po splenektomii).....	78
Tabela 49. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja po splenektomii).....	78
Tabela 50. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja po splenektomii)	79
Tabela 51. Wyniki analizy klinicznej dla romiplostymu w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja po splenektomii).....	80
Tabela 52. Wyniki analizy klinicznej dla romiplostymu w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja po splenektomii).....	80
Tabela 53. Wyniki analizy klinicznej dla romiplostymu w odniesieniu do ryzyka krwawień - analiza <i>post-hoc</i> (RCT; populacja po splenektomii)	80
Tabela 54. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do konieczności stosowania leczenia ratunkowego (nRCT; populacja po splenektomii).....	81
Tabela 55. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja po splenektomii).....	81
Tabela 56. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT; populacja po splenektomii).....	82
Tabela 57. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (RCT; populacja po splenektomii).....	82
Tabela 58. Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (nRCT; populacja po splenektomii)	83
Tabela 59. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla romiplostymu w populacji pacjentów po splenektomii	84
Tabela 60. Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do odpowiedzi sumarycznej (nRCT – populacja po splenektomii).....	86
Tabela 61. Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej (nRCT – populacja po splenektomii).....	87
Tabela 62. Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi (nRCT – populacja po splenektomii).....	87
Tabela 63. Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi (nRCT – populacja po splenektomii).....	88
Tabela 64. Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do ryzyka nawrotu (nRCT – populacja po splenektomii).....	88

Tabela 65. Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT - populacja po splenektomii).....	89
Tabela 66. Wyniki analizy klinicznej dla RTX w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (nRCT – populacja po splenektomii).....	90
Tabela 67. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla RTX w populacji pacjentów po splenektomii	91
Tabela 68. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla ELT i ROM.....	93
Tabela 69. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania terapii z użyciem agonistów TPO-R i RTX.....	99
Tabela 70. Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	102
Tabela 71. Podsumowanie wyników analizy klinicznej.....	107
Tabela 72. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	113

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Podsumowanie oceny wiarygodności badań włączonych do analizy dla rytuksymabu	48
----------------------------------------------------------------------------------------------	----