



**REVOLADE® (ELTROMBOPAG Z OLAMINĄ, TABLETKI
POWLEKANE) W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z
PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ
IMMUNOLOGICZNĄ**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, wrzesień 2016



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU	6
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	12
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	12
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	12
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	13
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	14
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	15
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	16
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	17
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	18
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	19
2.9. SYNTEZA DANYCH	20
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	22
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	23
4.1. WSTĘP	23
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	23
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®) WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH.....	26
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ	35
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ	48
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU STOSOWANEGO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH.....	56
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	59
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	59
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ OBSERWACYJNYCH	59
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®).....	66
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	67
7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA ELTROMBOPAGU	73
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU	81
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	82
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	82
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	82
9. DYSKUSJA.....	88
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	101
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	104
12. BIBLIOGRAFIA.....	109
13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	113
14. ANEKS	116

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	116
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	124
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	125
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	126
14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	133
14.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	135
14.7. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE	136
14.8. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY..	137
14.9. TABELY POMOCNICZE.....	137

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AUC	ang. <i>area under curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku we krwi od czasu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> ; Najlepsza opieka podtrzymująca
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (przy EMA)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTC	ang. <i>common terminology criteria</i> ; Kryteria klasyfikacji nasilenia działań niepożądanych
EBM	ang. <i>evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HRQL	ang. <i>health-related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITP	ang. <i>immune thrombocytopenic purpura</i> ; Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
ITT	ang. <i>intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Ig	Immunoglobulina
KIT	ang. <i>Kids ITP Tools</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z małopłytkowością immunologiczną
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Klasyfikacja narządów i układów według słownika terminów medycznych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NDA	ang. <i>New Drug Application</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Raport oceniający efektywność kliniczną nowego leku
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem; brytyjska agencja HTA ds. refundacyjnych
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>odds ratio</i> ; Iloraz szans
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PETIT/ PETIT2	Akronimy randomizowanych badań klinicznych oceniających efekty kliniczne eltrombopagu względem placebo u dzieci z przetrwałą i/lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
RB	ang. <i>relative benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>relative risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
TPO	Trombopoetyna
ULN	ang. <i>upper limit of normal</i> ; Powyżej górnej granicy normy
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [58]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane) stosowanego u pacjentów pediatrycznych ≥ 1 . roku życia w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wykazującej niedostateczną odpowiedź na inne sposoby terapii (m.in. glikokortykosteroidami, immunoglobulinami). Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [56], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [57] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [58].
- Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników 2 badań RCT o akronimie PETIT [1]-[5] oraz PETIT2 [6]-[8] dotyczących porównania interwencji wnioskowanej z placebo, wskazała na istotną statystycznie wyższość eltrombopagu względem placebo mierzona m.in. zwiększeniem liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w założonym okresie leczenia (osiągnięciem płytkowej odpowiedzi na leczenie), zakończeniem lub zmniejszeniem intensywności leczenia towarzyszącego (podtrzymującego), zmniejszeniem ryzyka konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej, a także redukcją ryzyka wystąpienia krwawień o nasileniu 1-4 stopnia według klasyfikacji WHO u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na standardowe leczenie.
- Wyniki badań randomizowanych wskazały na dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa eltrombopagu u dzieci i młodzieży, porównywalny do tego obserwowanego u chorych dorosłych. Wszystkie działania niepożądane obserwowane częściej w grupie chorych leczonych eltrombopagiem były odwracalne i charakteryzowały się najczęściej łagodnym nasileniem. Działania niepożądane o poważnym nasileniu (ang. *severe*) raportowano częściej (liczbowo) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych, które były przyczyną wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu była zbliżona w obu grupach. W badaniach PETIT oraz PETIT2 nie raportowano żadnego przypadku zgonu ani nie zarejestrowano żadnych działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu wśród dzieci i młodzieży.
- Długoterminowe obserwacje z badań retrospektywnych [9]-[11], [12], [82] potwierdziły, że eltrombopag stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną u dzieci i młodzieży z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.
- **Podsumowując, na podstawie wyników badań RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych można wnioskować, że eltrombopag jest lekiem istotnie statystycznie zwiększającym liczbę płytek krwi i zmniejszającym ryzyko wystąpienia krwawień, jak i konieczność zastosowania doraźnej terapii ratunkowej u pacjentów pediatrycznych tj. w wieku 1-17 lat z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na dotychczasowe standardowe leczenie oparte na podawaniu glikokortykosteroidów oraz dożylnych immunoglobulin. Analizowany preparat cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych podczas terapii.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 1 . roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (m.in. terapię glikokortykosteroidami oraz immunoglobulinami).

Metody:

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [56], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [57] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [58],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne; RCT) oraz skali NOS (badanie kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano: randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie PETIT [1]-[5] oraz randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie PETIT2 [6]-[8], w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów pediatrycznych w wieku 1-17 lat z rozpoznaniem przetrwałej lub przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP; ang. *immune thrombocytopenic purpura*).

W niniejszej analizie uwzględniono także:

- 3 obserwacyjne badania retrospektywne, w których oceniano efekty kliniczne eltrombopagu u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [9]-[11], [12], [82]
- 1 badanie RCT dotyczące oceny efektów klinicznych wzrastających dawek eltrombopagu w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji pacjentów dorosłych i dzieci [13],
- 5 publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu (opracowania agencji EMA – [14] (ChPL), [15] (EPAR), a także alerty przedstawione na stronie internetowej agencji FDA [16], [17] oraz *Health Canada* [18]),
- 1 raport (ang. *New drug evaluation*; NDA) oceniający efektywność kliniczną eltrombopagu w populacji pediatrycznej, przygotowany na potrzeby decyzyjne agencji FDA [19] oraz raport opracowany przez agencję NIHR [20],
- 4 badania nieopublikowane, opisane na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrial.gov) [21], [22], [23], [24].

Wyniki

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania RCT o akronimie PETIT wykazała, że zastosowanie eltrombopagu w bezpośrednim porównaniu do placebo, wiąże się z:

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie co najmniej raz w czasie 1-6. tygodnia trwania randomizowanej fazy badania,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- o brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku od 1. roku życia do 11 lat w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. odpowiedzi udokumentowanej w $\geq 60\%$ oznaczeń poziomu płytek krwi wykonanych pomiędzy 2., a 6. tygodniem fazy randomizowanej),
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem zastosowania doraźnej terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawień o jakimkolwiek nasileniu według klasyfikacji WHO w 7. tygodniu leczenia,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych krwawień tj. o 2-4. stopniu nasilenia według klasyfikacji WHO w 7. tygodniu leczenia,
- o brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie różnicy zmian jakości życia po upływie 6 tygodni leczenia względem stanu początkowego w randomizowanej fazie badania [1].

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania RCT o akronimie PETIT2 wykazała, że zastosowanie eltrombopagu w bezpośrednim porównaniu do placebo, wiąże się z:

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie przez co najmniej 6 tygodni w czasie 5-12. tygodnia trwania randomizowanej fazy badania,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- o brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku od 1. roku życia do 5 lat oraz w wieku od 12 do 17 lat w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 12 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na leczenie,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem trwania ciągłej odpowiedzi na leczenie w randomizowanej fazie badania,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni (analiza autorów badania PETIT2),
- o brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia krwawień o jakimkolwiek nasileniu, a także krwawień istotnych klinicznie (2-4 stopień nasilenia według WHO) w 12. tygodniu trwania randomizowanej fazy badania [6].

Dodatkowo, zastosowanie eltrombopagu przez 12 tygodni w badaniu PETIT2 wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia, a także krwawień o nasileniu 2-4 stopnia względem stanu początkowego w grupie badanej. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo, zmniejszenie częstości krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz krwawień o 2-4 stopniu nasilenia raportowane w 12. tygodniu leczenia nie było statystycznie istotne w porównaniu do wartości wyjściowych.

W odniesieniu do analizy skuteczności klinicznej wyniki agregacji (metaanalizy) danych z badania PETIT oraz badania PETIT2 wskazały, że podawanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych w czasie pierwszych 6 tygodni trwania randomizowanej fazy badań,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 12-17 lat oraz u pacjentów w wieku 6-11 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- o brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 1-5 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych w randomizowanej fazie badań tj. w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie we wszystkich kohortach wiekowych tj. u pacjentów pediatrycznych w wieku 12-17 lat, 6-11 lat oraz u dzieci w wieku 1-5 lat w randomizowanej fazie badań tj. w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawień o 1-4 stopniu nasilenia według klasyfikacji WHO w ostatnich tygodniach leczenia w ramach randomizowanej fazy badań [19].

W odniesieniu do analizy profilu bezpieczeństwa wyniki agregacji (metaanalizy) danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że podawanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa oraz wymiotów o jakimkolwiek nasileniu w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- o brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym wystąpienia: bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, biegunki, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, nudności, bólu jamy ustnej i gardła, bólu zęba, bólu w nadbrzuszu, wysypki, wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz nieżyty nosa w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia kaszlu o jakimkolwiek nasileniu w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni.
- o istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia z błony śluzowej nosa w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- o brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpienia: nieprawidłowej aktywności aminotransferazy asparaginowej lub alaninowej, anemii, gorączki neutropenicznej, zapalenia dziąseł, grypy, jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, neutropenii, zapalenia płuc (w tym o etiologii grzybiczej), gorączki, infekcji dróg oddechowych, zapalenia spojówek, krwotoków, przełomu nadciśnieniowego, a także liszajca, wybroczyn skórnych oraz ospy wietrznej w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni [19].

Badania obserwacyjne

Dodatkowa, retrospektywna analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki długoterminowych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach realnej praktyki klinicznej [9]-[11], [12], [82] potwierdziła skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo oraz dobrą tolerancję eltrombopagu stosowanego w populacji pediatrycznej z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na dotychczasowe, standardowe leczenie.

Opracowania (badania) wtórne

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [19], [20] są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się m.in. na pierwotnych badaniach klinicznych PETIT oraz PETIT2, które zostały włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

Wnioski z analizy klinicznej

Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych można wnioskować, że eltrombopag wykazuje wysoką skuteczność w terapii przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej poprzez istotne statystycznie zwiększenie względem placebo szansy osiągnięcia płytkowej odpowiedzi na leczenie, redukcji częstości występowania krwawień, jak i zmniejszenie konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej u pacjentów pediatrycznych, u których dotychczasowe standardowe leczenie było nieskuteczne. Analizowany preparat cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych podczas terapii.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 1 . roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (m.in. stosowanie glikokortykosteroidów oraz dożylnych immunoglobulin).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 roku [56], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [57] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [58]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [59].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

- oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
 - ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
 - analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
 - interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
 - dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
 - przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
 - przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
 - opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [56] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.M., J.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 20.03.2016–25.04.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2016). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt

przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.M., J.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. *American Society of Hematology* (<http://www.hematology.org>) lub *European Hematology Association* (<http://www.ehaweb.org>) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 20.03.2016–25.04.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2016). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią dzieci w wieku ≥ 1 . roku życia i młodzież w wieku < 18 lat z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wykazującej niedostateczną odpowiedź na dotychczasowe standardowe leczenie (m.in. za pomocą glikokortykosteroidów oraz dożylnych immunoglobulin),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi doustne podawanie eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane),
- komparator/ technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – stanowi standardowa opieka/ podanie

placebo/ brak długotrwałego aktywnego leczenia,

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne tj. skuteczność kliniczna (mierzona: odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi 50×10^9 /litr lub więcej w określonym czasie [hematologiczna/ płytkowa odpowiedź na leczenie], czasem trwania odpowiedzi płytkowej, zmniejszeniem objawów/ nasilenia krwawień, w tym krwawień określonych jako istotne klinicznie, zmniejszeniem intensywności lub zakończeniem stosowania standardowego leczenia towarzyszącego, koniecznością zastosowania leczenia doraźnego ("ratunkowego"), a także zmianą jakości życia) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: określonych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania nieeksperymentalne (obserwacyjne) dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, wykazujący oporność na dotychczasowe standardowe leczenie m.in. glikokortykosteroidami oraz dożylnymi immunoglobulinami,
- badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w analizowanym wskazaniu,
- randomizowane badania kliniczne, a także badania nieeksperymentalne,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub przy występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EMA (ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; table pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (K.M., J.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W ramach analizy klinicznej uwzględniono również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [56].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej [60].

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych

kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy [60].

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [61], [62], [63].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (K.M., J.K.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie

niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla negatywnych punktów końcowych z zakresu danych dychotomicznych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR), korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [64].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*; OR) obliczanego metodą Peto wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego, pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii oraz wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego w przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci i młodzieży, a także opis aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [59].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci pediatryczni w wieku ≥ 1 . roku życia z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wykazującej niedostateczną odpowiedź na dotychczasowe standardowe leczenie (oparte na stosowaniu m.in. glikokortykosteroidów oraz dożylnych immunoglobulin).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi doustne podawanie eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w postaci tabletek powlekanych.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi standardowa opieka/ podanie placebo/ brak stosowania długotrwałego, aktywnego leczenia. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [59].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi 50×10^9 /litr lub więcej w określonym czasie [hematologiczna/ płytkowa odpowiedź na leczenie],
 - czas trwania odpowiedzi płytkowej,
 - zmniejszenie objawów/ nasilenia krwawień, w tym krwawień określonych jako istotne klinicznie,
 - zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania standardowego leczenia towarzyszącego,
 - konieczność zastosowania leczenia doraźnego ("ratunkowego"),
 - zmiana jakości życia.
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań niepożądanych,

- o działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia,
- o ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych,
- o rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- o zgonu z powodu działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (K.M., J.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 2 wieloośrodkowe badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa eltrombopagu względem placebo w populacji pacjentów w wieku od 1. do 17. roku życia z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej; badanie o akronimie PETIT (opisane w 5 referencjach; publikacja pełnotekstowa [1], dane z rejestru badań klinicznych [2], abstrakty, które opublikowane zostały przed ukazaniem się publikacji pełnotekstowej [3], [4], [5]) oraz badanie o akronimie PETIT2 (opisane w 3 referencjach; publikacja pełnotekstowa [6], abstrakt [7], dane z rejestru badań klinicznych [8]).

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach

pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań o akronimie PETIT oraz PETIT2.

W trakcie przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano także 3 retrospektywne badania obserwacyjne [9]-[11], [12] oraz [82], w których oceniano efekty kliniczne stosowania eltrombopagu lub romiplostymu u dzieci z przewlekłą i ciężką postacią pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

W niniejszej analizie uwzględniono także randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano efekty kliniczne podawania wzrastających dawek eltrombopagu w bezpośrednim porównaniu do placebo w grupie pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych [13].

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu uwzględniono informacje z opracowań agencji *European Medicines Agency* (EMA) (ChPL [14] i EPAR [15]), a także alerty przedstawione na stronie internetowej agencji *Food and Drug Administration* (FDA) [16], [17] oraz *Health Canada* [18]. W niniejszej analizie uwzględnione zostały również opracowania (badania) wtórne tj. 1 raport oceniający efektywność kliniczną eltrombopagu w populacji pediatrycznej przygotowany na potrzeby decyzyjne agencji FDA [19] oraz raport opracowany przez agencję *National Institute for Health Research* (NIHR) [20], a także 4 badania nieopublikowane, które odnaleziono na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) [21], [22], [23], [24].

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczących stosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci i młodzieży.

Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	[ref]
Randomizowane badania kliniczne			
Randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem	eltrombopag vs placebo	bezpośrednie	PETIT: [1], [2], [3], [4], [5]; PETIT2: [6], [7], [8]
Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja	
Badania nierandomizowane, o niższej wiarygodności lub inne niespełniające kryteriów włączenia do właściwej analizy klinicznej			
Badania obserwacyjne, retrospektywne	eltrombopag lub romiplostym	[9]-[11], [12], [82]	
Badanie randomizowane (obejmujące chorych dorosłych i dzieci)	eltrombopag	[13]	
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Opracowania <i>European Medicines Agency</i> ; EMA	eltrombopag	ChPL [14], EPAR [15]	
Informacje agencji <i>Food and Drug Administration</i> ; FDA		[16], [17]	
Informacje agencji <i>Health Canada</i>		[18]	
Opracowania (badania) wtórne			
Raport NDA (ang. <i>New Drug Application</i>) opracowany na	eltrombopag	[19]	

Revolade® (eltrombopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



potrzeby agencji FDA		
Raport <i>National Institute for Health Research</i> ; NIHR	eltrombopag	[20]
Badania nieopublikowane		
Badania uwzględnione w rejestrze badań klinicznych; <i>www.clinical.trial.gov</i>	eltrombopag	[21], [22], [23], [24]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. EMA – europejska agencja *European Medicines Agency*. EPAR – ang. *european public assessment reports*; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające. FDA – amerykańska agencja *Food and Drug Administration*. ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna. NIHR – brytyjska agencja *National Institute for Health Research*.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®) WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem o akronimach PETIT oraz PETIT2, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa eltrombopagu względem placebo w populacji pacjentów w wieku 1-17 lat z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Badanie RCT o akronimie PETIT (Bussel i wsp., 2015) [1]-[5]

Próba kliniczna o akronimie PETIT była pierwszym randomizowanym, kontrolowanym badaniem przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem w grupie pacjentów w wieku od 1. do 17. roku życia z pierwotną małopłytkowością immunologiczną trwającą dłużej niż 6 miesięcy od rozpoznania, tj. z przetrwałą lub przewlekłą ITP. Celem badania PETIT było oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu podawanego u pacjentów pediatrycznych.

Badanie przeprowadzone zostało w 22 ośrodkach klinicznych na świecie i składało się z 3 faz:

- fazy ustalania odpowiedniej dawki eltrombopagu (ang. *open-label dose-finding*) trwającej 24 tygodnie,
- fazy randomizowanej, podwójnie zamaskowanej z grupą kontrolną przyjmującą placebo, trwającej 7 tygodni,
- fazy otwartej (ang. *open-label phase*); leczenie eltrombopagiem bez zamaskowania trwające do 24 tygodni.

Do badania włączono pacjentów: w wieku od 1. roku życia do 17 lat z potwierdzoną diagnozą pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (rozpoznanej zgodnie z obowiązującymi wytycznymi) trwającej ≥ 6 miesięcy, z liczbą płytek krwi $< 30 \times 10^9$ /litr w pierwszym dniu badania, z nawrotem lub lekooporną ITP po co najmniej jednej wcześniejszej terapii lub przeciwwskazaniami do stosowania innych metod leczenia ze względów medycznych. Konieczna była również świadoma, pisemna zgoda rodziców/prawnych opiekunów na udział dziecka w badaniu. Z badania wykluczono pacjentów z innymi zaburzeniami hematologicznymi, takimi jak: nieprawidłowa aglutynacja płytek krwi, zespół Evansa lub wtórna małopłytkowość immunologiczna. Chorzy, którzy przyjmowali stałe dawki leków w ramach dotychczasowej terapii podtrzymującej (np. glikokortykosteroidy) mogli kontynuować leczenie. Pacjentów rekrutowano do trzech kohort w zależności od wieku: 12-17 lat (1), 6-11 lat (2) oraz 1-5 lat (3).

Pierwsza faza badania tzw. *dose-finding* przeprowadzona była bez zamaskowania, a chorzy w niej

uczestniczący nie brali udziału w drugiej, randomizowanej części badania.

Do kolejnej fazy badania przeprowadzonej z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem włączono dodatkowych pacjentów, których pogrupowano według wieku (3 kohorty) i w losowy sposób przydzielono do:

- grupy badanej otrzymującej eltrombopag (n=45),
- grupy kontrolnej otrzymującej placebo (n=22).

W publikacji [1] opisano metodę zamaskowania (komputerowa, w oparciu o telefoniczny, interaktywny system odpowiedzi głosowej) i zamaskowania (identyczny wygląd badanego leku i placebo). Pacjenci, personel medyczny, a także wszystkie osoby związane z badaniem, w tym zatrudnieni przez sponsora, poddani byli zamaskowaniu.

Pacjenci stosujący eltrombopag, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej otrzymywali tę samą dawkę leku w trzeciej, otwartej fazie badania. Pacjentom, którzy otrzymywali wcześniej placebo, podawano rosnące dawki eltrombopagu w czasie pierwszych tygodni otwartej fazy badania. Przed rozpoczęciem terapii eltrombopagiem, dane pacjentów zostały ujawnione w celu określenia odpowiedniej dawki eltrombopagu podawanej chorym w otwartej fazie badania.

W czasie 24 tygodni trwania otwartej fazy *dose-finding*, po upływie 12 tygodni wykonano badania farmakokinetyczne oraz ocenę profilu bezpieczeństwa eltrombopagu, a także oznaczenie poziomu płytek krwi. Ponieważ badanie PETIT było pierwszą próbą oceniającą zastosowanie eltrombopagu u dzieci, do fazy dostosowania dawki leku początkowo włączono pacjentów z wieku 12-17 lat. Dzieci w wieku 6-11 lat nie były uwzględnione dopóki nie wykonano odpowiednich analiz bezpieczeństwa w 12. tygodniu trwania badania w grupie dzieci starszych. Najmłodszy pacjenci tj. dzieci w wieku 1-5 lat zostali uwzględnieni dopiero po ocenie profilu bezpieczeństwa eltrombopagu wśród chorych w wieku 6-17 lat dokonanej przez niezależnych ekspertów.

W randomizowanej fazie badania, dodatkowi pacjenci, którzy nie brali udziału w pierwszej fazie badania otrzymywali eltrombopag lub placebo przez 7 tygodni. Po zakończeniu fazy z podwójnym zamaskowaniem, wszyscy pacjenci otrzymywali eltrombopag w sposób niezamaskowany łącznie przez 24 tygodnie, tj. przez 17 dodatkowych tygodni w przypadku chorych otrzymujących wcześniej badany lek oraz przez 24 tygodnie w przypadku wcześniejszego otrzymywania placebo.

Zarówno w pierwszej, jak i drugiej fazie badania pacjenci monitorowani byli raz w tygodniu w czasie pierwszych 7 tygodni tj. podczas zwiększania dawki leku. Po ustaleniu stałej dawki leku, pacjentów monitorowano co 4 tygodnie. Testy wątrobowe wykonywano co 4 tygodnie, a badania okulistyczne - na początku badania, a następnie w 6., 12. oraz 24. tygodniu. W trakcie każdej wizyty kontrolnej wykonywano badania fizykalne, kompletną morfologię krwi, w tym oznaczenie liczby płytek krwi, a

także oszacowanie nasilenia krwawień według kryteriów WHO. Po zakończeniu leczenia, badania kontrolne wykonywano cotygodniowo przez pierwsze 3 tygodnie, a następnie w 3. i 6. miesiącu okresu obserwacji.

W fazie *dose-finding* pacjenci w wieku 6-17 lat rozpoczęli leczenie eltrombopagiem w dawce 25 mg raz na dobę (12,5 mg w przypadku dzieci ważących mniej niż 27 kg). Pacjenci w wieku 1-5 lat otrzymywali eltrombopag w postaci zawiesiny w dawce 0,7 mg/kg m.c./ dobę, do maksymalnie 2 mg/kg m.c. Dozwolona była modyfikacja dawkowania leku w zależności od tzw. odpowiedzi płytkowej, tj. przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej 50×10^9 /litr - do maksymalnie 75 mg eltrombopagu na dobę.

Początkowa dawka eltrombopagu podawana w fazie randomizowanej określana była na podstawie wyników uzyskanych przez pacjentów, którzy zakończyli pierwszą fazę badania i wynosiła: 37,5 mg/dobę dla dzieci w wieku 12-17 lat; 50 mg/kg dla dzieci w wieku 6-11 lat ważących ≥ 27 kg (25 mg dla chorych z Azji wschodniej) oraz 25 mg/dobę dla dzieci w wieku 6-11 lat ważących mniej niż 27 kg (lub 12,5 mg/dobę dla chorych z Azji wschodniej); 1,5 mg/kg m.c./dobę dla dzieci w wieku 1-5 lat (0,8 mg dla chorych z Azji wschodniej). Pacjenci pediatryczni z Azji wschodniej otrzymywali niższe początkowe dawki leku ze względu na zwiększone stężenie eltrombopagu w surowicy krwi.

Zgodnie z ChPL Revolade® [14] zalecana początkowa dawka eltrombopagu podawanego u dzieci w wieku 6-17 lat wynosi 50 mg raz na dobę (25 mg/ dobę w przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego), a u dzieci w wieku od 1 do 5 lat - 25 mg raz na dobę.

Dawki eltrombopagu modyfikowane były indywidualnie w oparciu o tzw. odpowiedź płytkową, gdzie docelowa liczba płytek krwi wynosiła $50-200 \times 10^9$ /litr. Gdy liczba płytek krwi wzrosła do $\geq 200 \times 10^9$ /litr dawkę eltrombopagu zmniejszano o 12,5 mg/dobę w 2-tygodniowych odstępach czasu. W przypadku gdy po 2 tygodniach podawania stałej dawki leku liczba płytek krwi pozostawała mniejsza od 50×10^9 /litr, dawkę zwiększano co 12,5 mg w odstępach 2-tygodniowych, do maksymalnej dawki 75 mg lub 2 mg/kg m.c. Modyfikacja dawkowania dozwolona była także w kontekście tolerancji leczenia i występowania działań niepożądanych.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania należały: zaburzenia czynności wątroby (wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej $\geq 3 \times$ górnej granicy normy (ULN), wzrost stężenia bilirubiny $\geq 2 \times$ ULN, pogorszenie lub wystąpienie objawów zapalenia wątroby lub wysypki).

Pierwszorzędownym punktem końcowym założonym przez Autorów badania PETIT był odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi co najmniej raz w czasie 1-6. tygodnia (pomiędzy 8., a 43. dniem) trwania fazy randomizowanej osiągnęła wartość 50×10^9 /litr lub więcej przy jednoczesnym braku konieczności zastosowania terapii ratunkowej (tzw. odpowiedź na leczenie). Drugorzędownym

punktem końcowym była: ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia eltrombopagiem przez okres 24 tygodni; odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w co najmniej 60% oznaczeń wykonanych w czasie 2-6. tygodnia (pomiędzy dniami 15-43) leczenia (tzw. utrzymująca się odpowiedź na leczenie); odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi osiągnęła wartość $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej raz w czasie 24 tygodni terapii eltrombopagiem; redukcja lub zaprzestanie jednoczesnej terapii podtrzymującej ITP oraz konieczność zastosowania leczenia ratunkowego; zmniejszenie nasilenia objawów krwawień związanych z trombocytopenią zgodnie z klasyfikacją WHO; wpływ terapii eltrombopagiem na jakość życia pacjentów; analiza farmakokinetyczna.

Negatywną odpowiedź na leczenie definiowano jako konieczność zastosowania leczenia ratunkowego tj.: podania jakiegokolwiek nowego leku stosowanego w małopłytkowości immunologicznej, zwiększenia dawki leku jednocześnie stosowanego w terapii podtrzymującej ITP, transfuzji płytek krwi lub wykonania splenektomii.

Działania niepożądane kodowane oraz grupowane były zgodnie z klasyfikacją *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), a ich nasilenie określano według kryteriów *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0.

Do pierwszej fazy badania tj. ustalania dawki eltrombopagu (ang. *open-label dose-finding phase*) zrekrutowano 15 pacjentów, tj. pięciu chorych do każdej z 3 grup wiekowych. Do randomizowanej fazy badania włączono pierwotnie 82 pacjentów, natomiast leczenie jako pierwsze rozpoczęły tylko dzieci w wieku 12-17 lat, a faza ta zaczęła się równoległe z fazą *dose-finding* uwzględniającą dwie młodsze kohorty pacjentów.

Populacja ITT (ang. *intention-to treat*) w randomizowanej fazie badania obejmowała 67 chorych, w tym:

- 45 dzieci otrzymywało eltrombopag (mediana wieku – 13 lat dla 16 chorych w przedziale wiekowym 12-17 lat; mediana wieku – 9 lat dla 19 dzieci w przedziale wiekowym 6-11 lat; mediana wieku – 4 lata dla 10 dzieci w przedziale wiekowym 1-5 lat),
- 22 dzieci otrzymywało placebo (mediana wieku – 15 lat dla 8 chorych w przedziale wiekowym 12-17 lat; mediana wieku – 10 lat dla 9 dzieci w przedziale wiekowym 6-11 lat; mediana wieku – 3 lata dla 5 dzieci w przedziale wiekowym 1-5 lat).

Analizę skuteczności klinicznej w randomizowanej fazie badania oceniano w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów przydzielonych w losowy sposób do porównywanych grup, a ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W przeprowadzonych analizach nie zastosowano żadnych imputacji: pacjentów z brakującymi danymi z zakresu liczby płytek krwi traktowano jako chorych nie odpowiadających na leczenie.

Łącznie 65 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę przewidzianej terapii; 43 chorych otrzymało eltrombopag, a 22 chorych otrzymało placebo w ramach randomizowanej, podwójnie zamaskowanej fazy badania. Dwóch pacjentów z grupy badanej nie otrzymało eltrombopagu ze względu na wycofanie przez rodzica zgody na udział dziecka w badaniu oraz niespełnienie dalszych kryteriów włączenia do badania, a dodatkowo jeden pacjent został utracony z okresu obserwacji. W grupie kontrolnej, w której podawano placebo, jeden pacjent otrzymał eltrombopag. Do analizy bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu włączono ostatecznie 65 pacjentów.

Porównywane grupy oraz wyodrębnione kohorty były zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym. Siedmiu (10%) pacjentów otrzymywało leki stosowane w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. U 10 (15%) pacjentów choroba trwała od 6-12 miesięcy, a u 57 (85%) pacjentów ITP trwała co najmniej 12 miesięcy. Pięcioro (11%) dzieci, które wcześniej poddane zostały splenektomii włączono do grupy badanej otrzymującej eltrombopag. Wyjściowa liczba płytek krwi u 34 (51%) pacjentów wynosiła 15×10^9 /litr lub mniej. Leczenie współistniejące otrzymywało 12 (27%) pacjentów przydzielonych do grupy badanej oraz 12 (55%) chorych z grupy kontrolnej. Dożylna immunoglobulina otrzymywało 6 (13%) chorych z grupy badanej vs. 8 (36%) chorych z grupy kontrolnej; glikokortykosteroidy: 4 (9%) vs. 7 (32%); immunoglobulinę anty-D: 3 (7%) vs. 2 (9%); winkrystynę lub winorelbinę: 0 (0%) vs. 1 (5%).

W grupie pacjentów otrzymujących eltrombopag w randomizowanej fazie badania, u 35 (78%) chorych zwiększono, a u 5 (11%) zmniejszono dawkę leku. Co najmniej jedną modyfikację dawkowania podawanego leku przeprowadzono u 58 (89%) pacjentów, a odsetek chorych, którym zmieniono dawkowanie był podobny we wszystkich kohortach wiekowych. Zwiększenie dawki do maksymalnie dopuszczonej – 75 mg/dobę konieczne było u 22 (34%) pacjentów (u 13 [30%] z 44 chorych w grupie badanej oraz 9 [43%] z 21 chorych z grupie kontrolnej), w tym: u 9 dzieci w wieku 12-17 lat, 11 dzieci w wieku 6-11 lat oraz 2 dzieci w wieku 1-5 lat.

Z 45 chorych otrzymujących eltrombopag w sposób zamaskowany w randomizowanej fazie badania, 42 (93%) włączonych zostało następnie do otwartej fazy leczenia, podobnie jak wszyscy z 22 pacjentów otrzymujących wcześniej placebo.

Badanie RCT o akronimie PETIT2 (Grainger i wsp., 2015) [6]-[8]

Próba kliniczna o akronimie PETIT2 była randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym w 38 ośrodkach klinicznych w 12 państwach na świecie.

Badanie PETIT2 składało się z 2 części:

- fazy randomizowanej z grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzonej z podwójnym zamaskowaniem i trwającej 13 tygodni,

- fazy otwartej (ang. *open-label phase*) trwającej 24 tygodnie.

Kryteria włączenia pacjentów do badania obejmowały: wiek 1-17 lat, potwierdzona diagnoza przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (trwającej dłużej niż 12 miesięcy) zgodnie z kryteriami *International Working Group*, liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/\text{litr}$, nawrót lub lekooporność choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii, przeciwwskazania do stosowania innych metod leczenia.

Jednoczesne stosowanie innych leków było dozwolone pod warunkiem, że były one przyjmowane w stałej dawce przez okres co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. Przed rozpoczęciem badania konieczne było podpisanie świadomej, pisemnej zgody rodziców/ prawnych opiekunów na udział dziecka w badaniu. Pacjenci w wieku powyżej 6. roku życia byli proszeni o podpisanie odpowiedniego formularza zgody na udział w badaniu.

W randomizowanej fazie badania, pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali w losowy sposób przydzieleni do:

- grupy badanej otrzymującej eltrombopag (n=63),
- grupy kontrolnej otrzymującej placebo (n=29).

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją; pacjentów podzielono na 3 kohorty wiekowe: 12-17 lat, 6-11 lat oraz 1-5 lat. W publikacji [6] przedstawiono opis metody randomizacji (komputerowa blokowa, w oparciu o telefoniczny, interaktywny system odpowiedzi głosowej) oraz sposób zamaskowania. Zamaskowanie w randomizowanej fazie badania obejmowało wszystkich pacjentów, personel szpitalny oraz osoby związane z badaniem, w tym sponsora. Zamaskowanie w odniesieniu do badaczy zostało odtajnione w 12. tygodniu w celu oszacowania odpowiedniej dawki eltrombopagu do stosowania w otwartej fazie badania.

Początkowe dawki eltrombopagu ustalono na podstawie wyników wcześniejszego badania o akronimie PETIT. Pacjenci o pochodzeniu wschodnio-azjatyckim otrzymywali niższe początkowe dawki leku ze względu na zwiększoną ekspozycję na lek w surowicy krwi. Pacjenci w wieku 6-11 lat, oraz 12-17 lat, którzy ważyli ≥ 27 kg rozpoczynali leczenie za pomocą dawki 50 mg/dobę (25 mg/dobę dla chorych z Azji wschodniej), a chorzy ważący mniej niż 27 kg - 37,5 mg/dobę. Pacjenci w wieku 1-5 lat otrzymywali lek w dawce 1,2 mg/kg m.c./dobę (0,8 mg/kg/dobę dla chorych z Azji wschodniej). Pacjenci w wieku 6-17 lat otrzymywali eltrombopag (lub placebo) w postaci tabletek doustnych, a dzieci w wieku 1-5 lat - w formie zawiesiny.

Zgodnie z ChPL Revolade® [14] zalecana początkowa dawka eltrombopagu podawanego u dzieci w wieku 6-17 lat wynosi 50 mg raz na dobę (25 mg/ dobę w przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego), a u dzieci w wieku od 1 do 5 lat - 25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawki tj. zwiększenie do maksymalnej dawki wynoszącej 75 mg/dobę możliwa była w oparciu o indywidualną liczbę płytek krwi. Dawkę leku zmniejszono, gdy liczba płytek krwi osiągnęła wartość 200×10^9 /litr, a w przypadku gdy poziom płytek krwi wyniósł $>400 \times 10^9$ /litr leczenie było przerywane do czasu gdy liczba płytek krwi spadła do 150×10^9 /litr.

Pomiary całkowitej liczby płytek krwi przeprowadzone były co tydzień przez pierwszych 16 tygodni, a następnie co 4 tygodnie w przypadku ustalenia stałej dawki eltrombopagu.

Pacjenci otrzymujący eltrombopag w randomizowanej fazie badania, w fazie otwartej kontynuowali leczenie taką samą dawką leku. Pacjenci z grupy kontrolnej, w której podawano placebo, na początku fazy otwartej otrzymywali eltrombopag zgodnie z ustalonym schematem. Wszyscy pacjenci mogli jednocześnie otrzymywać standardowe leczenie podtrzymujące w ITP. Zastosowanie jakiegokolwiek nowego leku, zwiększenie dawki leku dotychczas stosowanego, transfuzja płytek krwi lub wykonanie splenektomii określone były jako terapia ratunkowa.

Pierwszorzędownym punktem końcowym założonym przez Autorów badania PETIT2 był odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi osiągnęła wartość $\geq 50 \times 10^9$ /litr przez co najmniej 6 tygodni w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej przy jednoczesnym braku konieczności zastosowania terapii ratunkowej (tzw. odpowiedź na leczenie). Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w randomizowanej oraz otwartej fazie badania PETIT2 należały: profil bezpieczeństwa, konieczność zastosowania terapii ratunkowej, częstość występowania krwawień według klasyfikacji WHO, maksymalny okres czasu, w którym liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie $\geq 50 \times 10^9$ /litr. W odniesieniu do oceny odpowiedzi płytkowej w czasie fazy randomizowanej, stanowiła ona ważoną średnią zmiany liczby płytek krwi do 12. tygodnia; analizowano także odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wyniosła $\geq 50 \times 10^9$ /litr w jakimkolwiek czasie podczas pierwszych 6 oraz 12 tygodni leczenia oraz odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wyniosła $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej raz w czasie 1-12 tygodni leczenia, przy jednoczesnym braku konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Brak odpowiedzi na leczenie definiowano jako konieczność zastosowania terapii ratunkowej oraz spadek liczby płytek krwi poniżej 50×10^9 /litr. Chorzy, u których liczba płytek krwi wzrosła do poziomu powyżej 50×10^9 /litr, podczas kolejnej wizyty kontrolnej klasyfikowani byli jako odpowiadający na zastosowane leczenie.

Odpowiedź płytkowa oceniana w otwartej fazie badania definiowana była jako odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wyniosła $\geq 50 \times 10^9$ /litr w jakimkolwiek czasie oraz od 4. do 24. tygodnia, a także redukcja lub zaprzestanie jednoczesnego stosowania leków w terapii podtrzymującej ITP.

Analizę skuteczności klinicznej w fazie randomizowanej oceniano w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych losowemu przydziałowi do obu grup, a ocenę profilu bezpieczeństwa

przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W przypadku braku odpowiednich danych klinicznych pacjenta raportowanych w 5-12. tygodniu randomizowanej fazy badania (niezależnie od przyczyn), w czasie kolejnej wizyty kontrolnej traktowano to jako negatywną odpowiedź na leczenie braną pod uwagę w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego.

Działania niepożądane kodowane oraz grupowane były zgodnie z klasyfikacją *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), a ich nasilenie określano według kryteriów *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.0, z wyjątkiem trombocytopenii o 4. stopniu nasilenia, którą oceniano jako niepowodzenie leczenia.

Badania okulistyczne przeprowadzono w fazie skryningu, następnie co 12 tygodni w czasie trwania leczenia oraz w 24. tygodniu okresu obserwacji. Badania te wykonywane były w sposób zamaskowany przez niezależny komitet badaczy.

Z grupy 118 pacjentów poddanych badaniom przesiewowym (ang. *screening*) wykluczono 26 chorych, a 92 pacjentów zrandomizowano do dwóch porównywanych grup. Uwzględniono: 33 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, 39 chorych w przedziale wiekowym 6-11 lat, a 20 pacjentów znajdowało się w wieku 1-5 lat. Łącznie 72 (78%) z 92 pacjentów otrzymywało wcześniej co najmniej 2 leki w ramach terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a jedynie 4 pacjentów było wcześniej poddanych splenektomii, z których wszyscy włączeni zostali do grupy badanej, w której podawano eltrombopag. Większy odsetek pacjentów przydzielonych do grupy badanej otrzymywał jednocześnie inne leki standardowo podawane w ramach terapii podtrzymującej ITP niż w grupie kontrolnej (21% vs 3%). U 57 (62%) wszystkich pacjentów wyjściowa liczba płytek krwi wynosiła 15×10^9 /litr lub mniej.

W randomizowanej fazie leczenia, łącznie 3 pacjentów zakończyło udział w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; 2 chorych z grupy badanej wycofanych zostało w powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych, a 1 pacjent z grupy kontrolnej wycofany został z powodu krwawienia w obrębie jamy brzusznej. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania 2 pacjentów zaprzestało dalszego przyjmowania eltrombopagu z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia. Leczenie w ramach fazy podwójnie zamaskowanej zakończyło 59 (94%) pacjentów przyjmujących eltrombopag oraz 28 (97%) chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo; ww. pacjenci włączeni zostali do kolejnej, otwartej fazy leczenia, w której wszystkim chorym podawano eltrombopag. Odpowiednio, 55 (87%) oraz 25 (86%) pacjentów otrzymujących pierwotnie eltrombopag oraz placebo zakończyło udział w badaniu.

Pacjenci, którzy ukończyli zarówno randomizowaną, jak i otwartą fazę leczenia byli określani jako ci, którzy zakończyli udział w badaniu. Całkowity czas udziału w badaniu tj. od badań przesiewowych do końca okresu obserwacji wynosił 16 miesięcy.

Metaanaliza badań RCT o akronimach PETIT i PETIT2

Metody przeprowadzenia badań klinicznych o akronimach PETIT (faza II) oraz PETIT2 (faza III) były podobne. Niemniej, ze względu na różnie zdefiniowane punkty końcowe, jak i różną długość okresu leczenia w ramach randomizowanej i podwójnie zamaskowanej fazy badań, wynoszącej 7 oraz 13 tygodni, odpowiednio w badaniu PETIT oraz PETIT2, agregacja danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej eltrombopagu względem placebo była przeciwwskazana w przypadku niektórych miar efektów klinicznych.

Należy podkreślić, że definicja płytkowej odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy założony przez Autorów prób klinicznych) była różna w obu badaniach. W badaniu PETIT odpowiedź na leczenie definiowano jako osiągnięcie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej jeden raz pomiędzy 1., a 6. tygodniem trwania fazy randomizowanej (pomiędzy dniem 8., a 43.). W badaniu PETIT2 odpowiedź na leczenie określano jako osiągnięcie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr przez co najmniej 6 tygodni pomiędzy 5., a 12. tygodniem trwania fazy randomizowanej.

Dodatkowo, utrzymującą się odpowiedź na leczenie w badaniu PETIT definiowano jako osiągnięcie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w $\geq 60\%$ oznaczeń wykonanych pomiędzy 2., a 6. tygodniem fazy randomizowanej, a w badaniu PETIT2 - jako osiągnięcie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 6 oraz 12 tygodni trwania fazy randomizowanej [19].

Wspólnym punktem końcowym ocenianym w obydwu badaniach był odsetek pacjentów, u których uzyskano płytkową odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek momencie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia (w ramach fazy randomizowanej).

Uwzględniając różnice dotyczące definicji punktów końcowych ocenianych w obu randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzono metaanalizę wyników dla wybranych punktów końcowych zarówno z zakresu oceny skuteczności klinicznej, jak i oceny bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu, mając na uwadze dodatkowe ograniczenia związane z różną długością okresu leczenia.

Ilościową syntezę wyników oparto na danych wyekstrahowanych z pierwotnych badań klinicznych, które zestawione były w opracowaniu wtórnym [19], tj. raporcie *New Drug Application* opracowanym przez agencję FDA. W związku z powyższym, wyniki agregacji danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz oceny profilu bezpieczeństwa eltrombopagu przedstawiono odpowiednio w rozdziale 8.2. oraz 7.2., pomimo że obliczeń parametrów względnych/bezwzględnych dokonali ostatecznie autorzy niniejszej analizy klinicznej. Podsumowanie wyników metaanalizy danych wyekstrahowanych z randomizowanych badań PETIT i PETIT2 przedstawiono w rozdziale 5.3.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPLYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Badanie RCT o akronimie PETIT (Bussel i wsp., 2015) [1]-[5]

5.1.1. Odpowiedź na leczenie

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie w badaniu PETIT definiowano jako odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi osiągnęła wartość $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej jeden raz w czasie 1-6. tygodnia (pomiędzy 8., a 43. dniem) trwania fazy randomizowanej, przy jednoczesnym braku konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Liczba płytek krwi zaczęła wzrastać po upływie 1. tygodnia trwania fazy podwójnie zamaskowanej.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w czasie 1-6. tygodnia leczenia w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=45	Grupa kontrolna placebo N=22	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Odpowiedź na leczenie; n (%)	28 (62%)	7 (32%)	1,96 [1,10; 3,92]	<0,05	3 [2; 22]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie co najmniej raz w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem płytkowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni).

Iloraz szans uzyskania odpowiedzi na leczenie oszacowany przez autorów badania PETIT i przedstawiony w publikacji [1] wyniósł OR=4,31 (95%CI: 1,39; 13,34; $p=0,011$).

5.1.2. Odpowiedź na leczenie w kohortach wiekowych

Odpowiedź na leczenie eltrombopagiem była porównywalna we wszystkich grupach wiekowych pacjentów.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w czasie 1-6. tygodnia leczenia w randomizowanej fazie badania w kohortach wiekowych; dane z referencji [1].

Punkt końcowy		Grupa badana eltrombopag	Grupa kontrolna placebo	RB/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Odpowiedź na leczenie; n/N (%)	12-17 lat	10/16 (63%)	0/8 (0%)	11,76 [2,18; 63,40]	<0,05	2 [2; 5]
	6-11 lat	12/19 (63%)	3/9 (33%)	1,89 [0,84; 5,46]	>0,05	-
	1-5 lat	6/10 (60%)	4/5 (80%)	0,75 [0,37; 1,76]	>0,05	-

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie co najmniej raz w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat (parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo dwóm pacjentom w wieku 12-17 lat wiąże się z uzyskaniem płytkowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni),
- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie co najmniej raz w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej u pacjentów w wieku od 1. roku życia do 11 lat.

5.1.3. Utrzymująca się odpowiedź na leczenie

W trakcie randomizowanej fazy badania, odpowiedź na leczenie udokumentowaną w trakcie co najmniej 60% oznaczeń liczby płytek krwi wykonanych pomiędzy 2., a 6. tygodniem fazy randomizowanej (tzw. utrzymująca się odpowiedź na leczenie) raportowano u 16 (36%) pacjentów poddanych terapii eltrombopagiem oraz u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; utrzymująca się odpowiedź na leczenie w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=45	Grupa kontrolna placebo N=22	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie; n (%)	16 (36%)	0 (0,0%)	6,87 [2,10; 22,51]	<0,05	3 [2; 6]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie

eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie tj. pomiędzy 2., a 6. tygodniem fazy randomizowanej).

Iloraz szans osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na leczenie oszacowany przez autorów badania PETIT i przedstawiony w publikacji [1] wyniósł $OR=5,84$ (95% CI: 1,18; 28,90; $p=0,0017$).

Łącznie 13 (29%) pacjentów otrzymujących eltrombopag osiągnęło i utrzymywało odpowiedź na leczenie w 6. tygodniu terapii w porównaniu do 1 (5%) pacjenta z grupy kontrolnej. Analiza *post-hoc* wykazała, że 11 (24%) pacjentów z grupy badanej oraz 0 pacjentów z grupy kontrolnej doświadczyło odpowiedzi na leczenie trwającej dłużej niż 3 tygodnie.

5.1.4. Konieczność doraźnej terapii ratunkowej

Zastosowanie terapii ratunkowej konieczne było u 6 (13%) pacjentów otrzymujących eltrombopag (w tym u 2 [4%] chorych konieczne było podanie więcej niż jednego leku) oraz 11 (50%) pacjentów, którym podawano placebo (w tym u 8 [36%] chorych konieczne było podanie więcej niż jednego leku).

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania terapii ratunkowej w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=45	Grupa kontrolna placebo N=22	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Zastosowanie terapii ratunkowej; n (%)	6 (13%)	11 (50%)	0,27 [0,11; 0,61]	<0,05	3 [2; 8]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem** zastosowania terapii ratunkowej (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uniknięciem zastosowania terapii ratunkowej u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni).

Iloraz szans oszacowany przez autorów badania PETIT i przedstawiony w publikacji [1] wyniósł $OR=0,10$ (95%CI: 0,04; 0,49; $p=0,0020$).

5.1.5. Krwawienia

W 7. tygodniu leczenia odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek krwawienia wyniósł 31% w grupie chorych poddanych terapii eltrombopagiem oraz 82% w grupie kontrolnej przyjmującej

placebo. W grupie badanej, stosowanie eltrombopagu przez 7 tygodni wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka krwawień o jakimkolwiek (1-4) stopniu nasilenia względem stanu wyjściowego. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo, po 7 tygodniach leczenia nie raportowano zmian częstości występowania krwawień o 1-4 stopniu nasilenia względem wartości wyjściowych.

Analiza z zastosowaniem modelu regresji logistycznej, przeprowadzona przez autorów badania PETIT2 wykazała, że łącznie mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących eltrombopag doświadczył istotnych klinicznie krwawień (stopień 2-4 według klasyfikacji WHO) w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (27% vs. 59%; OR=0,21; 95%CI: 0,06; 0,72; p=0,013).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; krwawienia w skali WHO w w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy		Grupa badana eltrombopag N=45	Grupa kontrolna placebo N=22	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Wyjściowo; n (%)	Krwawienia o 1-4 stopniu nasilenia	35 (78%)	18 (82%)	0,95 [0,74; 1,30]	>0,05	-
	Krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia	9 (20%)	6 (27%)	0,73 [0,31; 1,80]	>0,05	-
W 7. tygodniu; n (%)	Krwawienia o 1-4 stopniu nasilenia	14 (31%)	18 (82%)	0,38 [0,23; 0,61]	<0,05	2 [2; 4]
	Krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia	4 (9%)	7 (32%)	0,28 [0,10; 0,81]	<0,05	5 [3; 28]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia krwawień o jakimkolwiek nasileniu według klasyfikacji WHO w 7. tygodniu leczenia (parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo dwóm pacjentom wiąże się z uniknięciem krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni),
- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia klinicznie istotnych krwawień tj. o 2-4. stopniu nasilenia według klasyfikacji WHO w 7. tygodniu leczenia (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem istotnych klinicznie krwawień u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni),
- **brakiem istotnych (p>0,05) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia krwawień o jakimkolwiek nasileniu, a także krwawień istotnych klinicznie tj. o 2-4. stopniu nasilenia według WHO na początku trwania randomizowanej fazy badania.

5.1.6. Jakość życia

Zmiany jakości życia pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w czasie trwania badania PETIT oceniano za pomocą kwestionariusza *The Kids' ITP Tools* (KIT). Kwestionariusz oceny jakości życia KIT zawierał pytania, których odpowiedzi punktowano w skali od 0 (najgorsza możliwa ocena) do 100 (najlepsza możliwa ocena) i wypełniany był przez dzieci z 2 starszych kohort oraz przez rodziców/ opiekunów wszystkich pacjentów na początku badania, w 6., 12. oraz w 24. tygodniu trwania badania [5], [19].

W randomizowanej fazie badania wyjściowa punktacja w skali KIT była zbliżona we wszystkich analizowanych kohortach wiekowych wśród pacjentów otrzymujących eltrombopag.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; zmiana jakości życia oceniana za pomocą punktacji w skali KIT; dane z referencji [19].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=20	Grupa kontrolna placebo N=15	Średnia różnica zmian [95% CI]*	Wartość p*
Dostosowana zmiana całkowitej punktacji KIT w 6. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych; średnia (SD)	3,36 (2,0)	1,84 (2,5)	-1,52 [-8,10; 5,06]	0,641

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji [19]. KIT – ang. *Kids's ITP' Tools*.

Przeprowadzona analiza wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami odnośnie zmiany jakości życia pacjentów po upływie 6 tygodni leczenia względem stanu początkowego w czasie randomizowanej fazy badania.

Dodatkowo, analiza punktacji KIT była zbliżona pomiędzy oceną samych pacjentów oraz oceną dokonywaną przez rodziców.

Jak zaznaczono w publikacji [19] powyższe wyniki mogą także wskazywać na niewrażliwość samego kwestionariusza na zmiany jakości życia dzieci z ITP. Należy także podkreślić małą liczebność porównywanych grup, co mogło wpłynąć na obserwowane wyniki.

Otwarta faza badania

W czasie trwania otwartej fazy badania, łącznie 54 (81%) z 67 pacjentów osiągnęło liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej raz w trakcie 24-tygodniowej terapii eltrombopagiem, a u 29 (43%) pacjentów odpowiedź na leczenie trwała dłużej niż 12 tygodni podczas zastosowanego leczenia.

Z grupy 13 pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki stosowane w ITP na początku otwartej fazy badania, dzięki zastosowaniu eltrombopagu 3 (23%) chorych zrezygnowało z przyjmowania ww. leków (2 chorych zaprzestało stosowania glikokortykosteroidów, a 1 chory – dożylnych immunoglobulin), a 3 kolejnych pacjentów zredukowało dawki stosowanych leków (tj. glikokortykosteroidów i dożylnych immunoglobulin) przez okres dłuższy niż 6 tygodni [1]. Wyniki te potwierdzają skuteczność eltrombopagu.

Oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w otwartej fazie badania dokonano tylko u 15 pacjentów (pięć chorych z każdej kohorty wiekowej), którzy zakończyli 24-tygodniową, otwartą fazę leczenia eltrombopagiem [5].

Średnia, wyjściowa punktacja KIT dla 10 pacjentów z wieku 6-17 lat wynosiła 65,7 (zakres: 42,3-85,6; mediana: 66,3 punkty), a średnia wyjściowa punktacja raportowana przez rodziców wszystkich dzieci (n=15) wynosiła 66,5 (zakres: 43,0-93,3; mediana: 64,4 punkty).

W 24. tygodniu terapii, wśród 10 pacjentów pediatrycznych, którzy wypełnili kwestionariusz KIT, 9 chorych uzyskało wyższą punktację względem stanu wyjściowego (średnio 19,6-punktowa poprawa). Ośmioro z 9 pacjentów osiągnęło co najmniej 5-punktowy wzrost oceny jakości życia (średnio 21,4-punktowa poprawa), a u 1 pacjenta raportowano zwiększenie punktacji KIT o 4,8 punktów. W przypadku ostatniego pacjenta, u którego liczba płytek krwi ulegała poważnym wahaniom podczas leczenia, punktacja KIT w 24. tygodniu terapii była niższa o 12,5 punktów niż na początku otwartej fazy badania.

W ocenie rodziców/ opiekunów, u 13 z 15 pacjentów pediatrycznych doszło do poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza KIT w 24. tygodniu leczenia (średnio 17,9-punktowa poprawa). Z grupy 15 chorych, u 11 raportowano co najmniej 5-punktowy wzrost oceny jakości życia (średnio 20,5-punktowa poprawa). Po upływie 24 tygodni, u 2 pacjentów uzyskano niższą punktację w kwestionariuszu KIT oceniającym jakość życia niż na początku terapii (ocena rodziców dziecka z wahającą się liczbą płytek krwi oraz 4-letni pacjent nieodpowiadający na leczenie eltrombopagiem).

Badanie RCT o akronimie PETIT2 (Grainger i wsp., 2015) [6]-[8]

5.1.7. Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu PETIT2 była odpowiedź na zastosowane leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi osiągnęła wartość 50×10^9 /litr lub więcej przez co najmniej 6 tygodni w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej, przy jednoczesnym braku konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej w populacji ogólnej; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63	Grupa kontrolna placebo N=29	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Odpowiedź na leczenie; n (%)	25 (40%)	1 (3%)	11,51 [2,24; 66,0]	<0,05	3 [3; 6]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem płytkowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 tygodni).

Iloraz szans uzyskania odpowiedzi na leczenie oszacowany przez autorów badania PETIT2 i przedstawiony w publikacji [6] wyniósł $OR=18,0$ (95%CI: 2,3; 140,9; $p=0,0004$).

5.1.8. Odpowiedź na leczenie w subpopulacji chorych pochodzenia wschodnio-azjatyckiego

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej w subpopulacji pacjentów pochodzenia wschodnio-azjatyckiego; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag	Grupa kontrolna placebo	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Odpowiedź na leczenie w subpopulacji pochodzenia wschodnio-azjatyckiego; n/N (%)	7/20 (35%)	0/10 (0,0%)	6,63 [1,14; 38,70]	<0,05	3 [2; 30]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej u pacjentów pochodzenia wschodnio-azjatyckiego (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem płytkowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta pochodzenia wschodnio-azjatyckiego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 tygodni).

5.1.9. Odpowiedź na leczenie w kohortach wiekowych

Odpowiedź na leczenie eltrombopagiem była porównywalna we wszystkich grupach wiekowych pacjentów.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej w kohortach wiekowych; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag	Grupa kontrolna placebo	RB/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*	
Odpowiedź na leczenie; n/N (%)	12-17 lat	9/23 (39%)	1/10 (10%)	3,91 [0,84; 22,90]	>0,05	-
	6-11 lat	11/26 (42%)	0/13 (0,0%)	7,66 [1,78; 32,99]	<0,05	3 [2; 7]
	1-5 lat	5/14 (36%)	0/6 (0,0%)	6,11 [0,71; 52,57]	>0,05	-

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom w wieku 6-11 lat wiąże się z uzyskaniem płytkowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 tygodni),
- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku od 1. roku życia do 5 lat oraz u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej.

5.1.10. Odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 1-6 tygodni terapii

Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie 1-6 tygodni leczenia w fazie randomizowanej; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63	Grupa kontrolna placebo N=29	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Odpowiedź na leczenie w czasie 1-6 tygodni leczenia; n (%)	39 (62%)	5 (17%)	3,59 [1,73; 8,30]	<0,05	3 [2; 5]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej. *

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w jakimkolwiek momencie w trakcie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem płytkowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni).

Iloraz szans uzyskania odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej oszacowany przez autorów badania PETIT2 i przedstawiony w publikacji [6] wyniósł $OR=8,3$ (95%CI: 2,7; 25,1; $p=0,00018$).

5.1.11. Odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie 1-12 tygodni terapii

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie 1-12 tygodni leczenia w fazie randomizowanej; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63	Grupa kontrolna placebo N=29	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Odpowiedź na leczenie w czasie 1-12 tygodni leczenia; n (%)	47 (75%)	6 (21%)	3,61 [1,90; 7,67]	<0,05	2 [2; 4]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej. *

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 12 tygodni trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo dwóm pacjentom wiąże się z uzyskaniem płytkowej odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni).

Iloraz szans uzyskania odpowiedzi na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 12 tygodni trwania fazy randomizowanej oszacowany przez autorów badania PETIT2 i przedstawiony w publikacji [6] wyniósł $OR=11,7$ (95%CI: 4,0; 34,5; $p<0,0001$).

5.1.12. Utrzymująca się odpowiedź na leczenie

Analiza powtórzonych pomiarów odpowiedzi na leczenie w czasie 12 tygodni trwania fazy randomizowanej wykazała u pacjentów otrzymujących eltrombopag istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej ($OR=25,3$; 95%CI: 8,2; 78,7; $p<0,0001$) [6].

W randomizowanej fazie badania, u 26 (41,3%) pacjentów otrzymujących eltrombopag oraz 1 (3,4%) chory z grupy kontrolnej raportowano liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w trakcie co najmniej 75% wizyt kontrolnych pomiędzy 5., a 12. tygodniem leczenia (co zdefiniowano jako utrzymującą się odpowiedź na leczenie) [19].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; utrzymująca się odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej; dane z referencji [6], [19].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63	Grupa kontrolna placebo N=29	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie; n (%)	26* (41,3%)	1* (3,4%)	11,97 [2,33; 68,57]	<0,05	3 [2; 5]

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji pomiędzy 5., a 12. tygodniem fazy randomizowanej).

Średnia, maksymalnie ciągła odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej badania trwała istotnie statystycznie dłużej u pacjentów stosujących eltrombopag w porównaniu do grupy kontrolnej (3,3 tygodnia \pm 3,1 vs. 0,4 tygodnia \pm 1,5; $p < 0,0001$).

5.1.13. Konieczność doraźnej terapii ratunkowej

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania terapii ratunkowej w randomizowanej fazie; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63	Grupa kontrolna placebo N=29	RR/OR [95% CI]	Wartość p
Zastosowanie terapii ratunkowej; n (%)	12 (19%)	7 (24%)	RR=0,79 [0,36; 1,80]* OR=0,44 [0,2; 0,9]**	>0,05* 0,032**

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej. **dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Iloraz szans oszacowany przez autorów badania PETIT2 i przedstawiony w publikacji [6] wyniósł OR=0,44 (95%CI: 0,2; 0,9; $p = 0,032$), co wskazuje, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni.

Analiza przeprowadzona przez autorów niniejszego opracowania wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie redukcji ryzyka konieczności zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni.

5.1.14. Konieczność doraźnej terapii ratunkowej w kohortach wiekowych

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania terapii ratunkowej w randomizowanej fazie badania, w kohortach wiekowych; dane z referencji [6].

Punkt końcowy		Grupa badana eltrombopag	Grupa kontrolna placebo	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]
Zastosowanie terapii ratunkowej; n/N (%)	12-17 lat	3/23 (13%)	2/10 (20%)	0,65 [0,15; 3,02]	>0,05	-
	6-11 lat	6/26 (23%)	3/13 (23%)	1,0 [0,33; 3,33]	>0,05	-
	1-5 lat	3/14 (21%)	2/6 (33%)	0,64 [0,17; 2,83]	>0,05	-

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnej ($p > 0,05$) statystycznie różnicy** w zakresie redukcji ryzyka zastosowania terapii ratunkowej u pacjentów w każdej z analizowanych grup wiekowych w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni.

5.1.15. Krwawienia

Wśród pacjentów, u których wystąpiły istotne klinicznie krwawienia tj. o nasileniu 2-4 stopnia według klasyfikacji WHO, trzech chorych otrzymujących placebo (1 pacjent w każdej kohorcie wiekowej) doświadczyło krwawień o 3. stopniu nasilenia w czasie randomizowanej fazy badania. W tym samym czasie żaden pacjent otrzymujący eltrombopag nie zgłosił wystąpienia krwawienia o 3. stopniu nasilenia. W żadnej z grup nie raportowano krwawień o nasileniu 4. stopnia według WHO.

W grupie badanej, stosowanie eltrombopagu przez 12 tygodni wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia, a także krwawień o nasileniu 2-4 stopnia względem stanu początkowego. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo, redukcja częstości występowania krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz krwawień o 2-4 stopniu nasilenia raportowana w 12. tygodniu leczenia nie była statystycznie istotna względem wartości wyjściowych.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; krwawienia w skali WHO w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].

Punkt końcowy		Grupa badana eltrombopag N=63	Grupa kontrolna placebo N=29	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]
Wyjściowo; n (%)	Krwawienia o 1-4 stopniu nasilenia	45 (71%)	20 (69%)	1,04 [0,79; 1,45]	>0,05	-
	Krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia	16 (25%)	6 (21%)	1,23 [0,57; 2,84]	>0,05	-
W 12. tygodniu; n (%)	Krwawienia o 1-4 stopniu nasilenia	23 (37%)	16 (55%)	0,66 [0,42; 1,07]	>0,05	-
	Krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia	3 (5%)	2 (7%)	0,69 [0,15; 3,36]	>0,05	-

*Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia krwawień o jakimkolwiek nasileniu, a także krwawień istotnych klinicznie (2-4 stopień nasilenia według WHO), zarówno na początku, jak i w 12. tygodniu trwania randomizowanej fazy badania.

Otwarta faza badania

W czasie otwartej fazy leczenia eltrombopagiem, większość oznaczeń wykazała, że liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła co najmniej 50×10^9 /litr, a 70 (80%) z 87 chorych osiągnęło liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej raz w czasie 24 tygodni. W otwartej fazie badania, czas trwania odpowiedzi na leczenie pozostawał zgodny z wcześniejszymi obserwacjami i był zbliżony we wszystkich kohortach wiekowych.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna eltrombopagu; wyniki z zakresu skuteczności klinicznej raportowane w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych kohortach wiekowych w otwartej fazie badania; dane z referencji [6].

Punkt końcowy		Grupa badana eltrombopag			
		12–17 lata (n=31)	6–11 lata (n=37)	1–5 lata (n=19)	Wszyscy pacjenci N=87
Odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek momencie leczenia; n (%)		24 (77%)	28 (76%)	18 (95%)	70 (80%)
Skumulowane tygodnie z odpowiedzią na leczenie; tygodnie 4-24; średnia (SD) [tygodnie]		10,0 (8,1)	9,9 (7,8)	10,1 (7,1)	10,0 (7,7)
Najdłuższa ciągła odpowiedź na leczenie; tygodnie 1-24; średnia (SD) [tygodnie]		8,5 (7,7)	8,6 (8,0)	8,6 (8,1)	8,6 (7,8)
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej; n (%)		3 (10%)	6 (16%)	2 (10,5%)	11 (13%)
Jednoczesne stosowanie innych leków w terapii ITP; n (%)	jakikolwiek	5 (16%)	9 (24%)	6 (32%)	20 (23%)
	glikokortykosteroidy	5 (16%)	8 (22%)	5 (26%)	18 (21%)
	dożylne immunoglobuliny	2 (6%)	4 (11%)	0 (0,0%)	1 (1%)
	cyklosporyna	0 (0,0%)	1 (3%)	0 (0,0%)	1 (1%)
	mykofenolan mofetylu	1 (3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1%)
	dapson	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5%)	1 (1%)

Odsetek pacjentów, który wymagał zastosowania leczenia ratunkowego uległ zmniejszeniu w otwartej fazie leczenia i wyniósł 13% (11 z 87 chorych).

Z grupy 87 pacjentów, na początku otwartej fazy leczenia 15 chorych przyjmowało jednocześnie inne leki stosowane w ITP. Łącznie 7 pacjentów na stałe zrezygnowało z dalszego stosowania leków i nie wymagało terapii ratunkowej, a 1 chory zredukował przyjmowane dawki glikokortykosteroidów bez konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Jeden pacjent podjął próbę zaprzestania jednoczesnej terapii, niemniej konieczne okazało się podanie mu leków ratunkowych.

W czasie otwartej fazy leczenia eltrombopagiem, odsetek pacjentów raportujących incydenty jakichkolwiek krwawień uległ zmniejszeniu względem randomizowanej fazy badania.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu; krwawienia w skali WHO w otwartej fazie badania; dane z referencji [6].

Punkt końcowy		Grupa badana eltrombopag
Wyjściowo	Krwawienia o nasileniu 1-4 stopnia; n/N (%)	55/87 (63%)
	Krwawienia o nasileniu 2-4 stopnia; n/N (%)	17/87 (20%)
w 24. tygodniu	Krwawienia o nasileniu 1-4 stopnia; n/N (%)	19/79 (24%)
	Krwawienia o nasileniu 2-4 stopnia; n/N (%)	5/79 (6%)

W otwartej fazie leczenia eltrombopagiem nie obserwowano żadnego przypadku istotnego klinicznie krwawienia, tj. o 3. lub 4. stopniu nasilenia według WHO.

Dawkowanie eltrombopagu

W randomizowanej fazie badania mediana średniej dobowej dawki eltrombopagu wynosiły: 69,0 mg, 50,7 mg oraz 26,7 mg, odpowiednio w kohorcie pacjentów w wieku 12-17 lat, 6-11 lat oraz 1-5 lat. W otwartej fazie leczenia, mediana dobowej dawki eltrombopagu wynosiły odpowiednio: 67,7 mg, 56,9 mg oraz 42,8 mg. Zarówno w randomizowanej, jak i otwartej fazie badania średnie maksymalne dawki eltrombopagu podawanego we wszystkich kohortach nie przekraczały 75 mg/dobę, co pozostaje zgodne z ChPL Revolade®.

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Badanie RCT o akronimie PETIT (Bussel i wsp., 2015) [1]-[5]

5.2.1. Jakiegokolwiek działania niepożądane

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych w grupie badanej otrzymującej eltrombopag w randomizowanej fazie badania należały: ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz biegunka.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag; n (%) N=44	Grupa kontrolna placebo; n (%) N=21	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	36 (82%)	20 (95%)	0,86 [0,71; 1,08]	>0,05	-
Ból głowy	13 (30%)	9 (43%)	0,69 [0,36; 1,38]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	11 (25%)	2 (10%)	2,625 [0,76; 10,14]	>0,05	-
Biegunka	7 (16%)	1 (5%)	3,34 [0,60; 20,37]	>0,05	-
Nudności	6 (14%)	6 (29%)	0,48 [0,18; 1,28]	>0,05	-
Gorączka	6 (14%) [^]	3 (14%)	0,95 [0,29; 3,30]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	5 (11%)	1 (5%)	2,39 [0,41; 15,08]	>0,05	-
Wymioty	4 (9%)	6 (29%)	0,32 [0,11; 0,96]	<0,05	6 [3; 185]
Ból brzucha	3 (7%)	2 (10%) [^]	0,72 [0,15; 3,45]	>0,05	-
Zmęczenie	3 (7%)	2 (10%)	0,72 [0,15; 3,45]	>0,05	-
Kaszel	3 (7%)	0 (0,0%)	4,59 [0,39; 53,70]	>0,05	-
Ból zęba	3 (7%)	0 (0,0%)	4,59 [0,39; 53,70]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^]obejmuje 1 działanie niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże**

się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek nasileniu (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z uniknięciem wymiotów o jakimkolwiek stopniu nasilenia u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni),
- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym wystąpienia: bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, biegunki, nudności, gorączki, bólu jamy ustnej i gardła, bólu brzucha, zmęczenia, kaszlu oraz bólu zęba w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni.

5.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Częstość występowania ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych była zbliżona w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej (9% vs. 10%). W badaniu nie raportowano żadnych działań niepożądanych zakończonych zgonem.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag; n (%) N=44	Grupa kontrolna placebo; n (%) N=21	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane	4 (9%)	2 (10%)	0,95 [0,22; 4,28]	>0,05	-
Niedokrwistość	1 (2%) [^]	0 (0,0%)	4,38 [0,07; 289,56]	>0,05	-
Gorączka neutropeniczna	1 (2%) [^]	0 (0,0%)	4,38 [0,07; 289,56]	>0,05	-
Neutropenia	1 (2%) [^]	0 (0,0%)	4,38 [0,07; 289,56]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych, gorączka	1 (2%) ^{^^}	0 (0,0%)	4,38 [0,07; 289,56]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	0 (0,0%)	1 (5%) [^]	0,045 [0,001; 2,992]	>0,05	-
Liszajec, ospa wietrzna, zapalenie spojówek	0 (0,0%)	1 (5%) [#]	0,045 [0,001; 2,992]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^]obejmuje 1 działanie niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia. ^{^^}obydwa działania niepożądane o 3. stopniu nasilenia. [#] liszajec oraz ospa wietrzna o 3. stopniu nasilenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpienia: niedokrwistości, gorączki neutropenicznej, neutropenii, infekcji dróg moczowych, krwawienia z nosa, a także liszajca, ospy wietrznej oraz zapalenia spojówek w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni.

5.2.3. Działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=44	Grupa kontrolna placebo N=21	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia; n (%)	5 (11%)	4 (19%)	0,60 [0,19; 1,92]	>0,05	-
Gorączka neutropeniczna o 4. stopniu nasilenia	1 (2%)^	0 (0,0%)	4,38 [0,07; 289,56]	>0,05	-
Neutropenia o 4. stopniu nasilenia	1 (2%)^	0 (0,0%)	4,38 [0,07; 289,56]	>0,05	-
Ból brzucha o 4. stopniu nasilenia	0 (0,0%)	1 (5%)^	0,045 [0,001; 2,992]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, w tym wystąpienia: gorączki neutropenicznej, neutropenii oraz bólu brzucha o 4. stopniu nasilenia w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni.

Otwarta faza leczenia

Do otwartej fazy badania włączono 64 pacjentów; łącznie 57 pacjentów ukończyło otwartą fazę leczenia eltrombopagiem, a 7 chorych zrezygnowało z terapii. Przyczynami wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu były: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej o 3. stopniu nasilenia (2 chorych), niewystarczająca skuteczność terapii (2 chorych), wycofanie zgody na udział w badaniu (1 chory) oraz utrata z okresu obserwacji (2 chorych).

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane raportowane w otwartej fazie leczenia; dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=65
Działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów; n (%)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	62 (95%)
Ból głowy	28 (43%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	24 (37%)
Biegunka	17 (26%)
Nudności	15 (23%)
Gorączka	15 (23%)
Ból jamy ustnej i gardła	9 (14%)
Wymioty	10 (15%)
Ból brzucha	15 (23%)
Zmęczenie	8 (12%)
Kaszel	9 (14%)
Ból zęba	4 (6%)
Ciężkie działania niepożądane; n (%)	
Ciężkie działania niepożądane	8 (12%)
Niedokrwistość	1 (2%)
Gorączka neutropeniczna	1 (2%)
Neutropenia	1 (2%) [^]
Infekcja dróg moczowych, gorączka	1 (2%)
Krwawienie z nosa	1 (2%)

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^]obejmuje 1 działanie niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia.

W czasie otwartej fazy leczenia eltrombopagiem u dwóch pacjentów raportowano wystąpienie działań niepożądanych (wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej), które były przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia w fazie stosowania samego eltrombopagu; zaburzenia te ustąpiły po zaprzestaniu stosowania leku.

U 3 pacjentów stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $\geq 3x$ górnej granicy normy, z których 2 zostało wycofanych z dalszego udziału w badaniu, a u trzeciego chorego stan taki utrzymywał się do 2. tygodnia od przyjęcia ostatniej dawki leku.

U żadnego pacjenta nie raportowano nowego przypadku lub pogorszenia objawów jaskry ani wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w czasie trwania badania. Nie obserwowano także wystąpienia nowotworów oraz zakrzepicy [1].

Badanie RCT o akronimie PETIT2 (Grainger i wsp., 2015) [6]-[8]

5.2.4. Jakikolwiek działania niepożądane

W randomizowanej fazie badania, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, które obserwowano częściej (różnica nie była istotna statystycznie) w grupie badanej otrzymującej eltrombopag niż w grupie kontrolnej należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie błony śluzowej nosa, infekcje górnych dróg oddechowych oraz kaszel. Profil działań niepożądanych wśród pacjentów o pochodzeniu wschodnio-azjatyckim był podobny do ogólnej populacji chorych.

Do najczęstszych działań niepożądanych raportowanych u większego odsetka (różnica nie była istotna statystycznie) pacjentów stosujących placebo niż w grupie badanej należały: krwawienie z nosa, ból w nadbrzuszu, ból głowy oraz wymioty.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych określonych jako związane z zastosowanym leczeniem należały zaburzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, które raportowano u 4 pacjentów przyjmujących eltrombopag.

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=29; n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Jakikolwiek działania niepożądane [^]	51 (81%)	21 (72%)	1,12 [0,89; 1,52]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	11 (17%)	2 (7%)	2,53 [0,70; 9,90]	>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej nosa	10 (16%)	2 (7%)	2,30 [0,63; 9,08]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	8 (13%)	6 (21%)	0,61 [0,25; 1,59]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	7 (11%)	1 (3%)	3,22 [0,56; 19,77]	>0,05	-
Kaszel	7 (11%)	0 (0%)	4,78 [0,92; 24,86]	>0,05	-
Ból głowy	6 (10%)	3 (10%)	0,92 [0,27; 3,23]	>0,05	-
Ból brzucha	6 (10%)	0 (0%)	4,69 [0,80; 27,57]	>0,05	-
Gorączka	4 (6%)	1 (3%)	1,84 [0,30; 12,07]	>0,05	-
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej	4 (6%)	0 (0%)	4,53 [0,53; 38,67]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	3 (5%)	4 (14%)	0,35 [0,09; 1,32]	>0,05	-
Wymioty	2 (3%)	3 (10%)	0,31 [0,06; 1,48]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^] działania niepożądane o jakiegokolwiek częstotliwości występowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych, w tym wystąpienia: zapalenia jamy nosowo-gardłowej,

zapalenia błony śluzowej nosa, krwawienia z nosa, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, bólu brzucha, bólu głowy, gorączki, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginowej, bólu nadbrzusza oraz wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni.

5.2.5. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane raportowano u większego odsetka pacjentów przyjmujących placebo niż u dzieci otrzymujących eltrombopag (różnica nie była istotna statystycznie).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 5 (8%) chorych leczonych eltrombopagiem (infekcje, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) oraz u 4 (14%) pacjentów otrzymujących placebo (incydenty krwawień oceniane według NCI CTCAE).

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; ciężkie działania niepożądane, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=29; n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane	5 (8%)	4 (14%)	0,58 [0,18; 1,87]	>0,05	-
Zapalenie dziąseł	1 (2%)	0 (0,0%)	4,31 [0,06; 292,63]	>0,05	-
Grypa	1 (2%)	0 (0,0%)	4,31 [0,06; 292,63]	>0,05	-
Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1 (2%)	0 (0,0%)	4,31 [0,06; 292,63]	>0,05	-
Zapalenie płuc	1 (2%)	0 (0,0%)	4,31 [0,06; 292,63]	>0,05	-
Grzybicze zapalenie płuc	1 (2%)	0 (0,0%)	4,31 [0,06; 292,63]	>0,05	-
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej	1 (2%) [^]	0 (0,0%)	4,31 [0,06; 292,63]	>0,05	-
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginowej	1 (2%) [^]	0 (0,0%)	4,31 [0,06; 292,63]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	0 (0,0%)	1 (3%)	0,042 [0,001; 2,847]	>0,05	-
Wybroczyny	0 (0,0%)	1 (3%)	0,042 [0,001; 2,847]	>0,05	-
Krwawienia	0 (0,0%)	1 (3%)	0,042 [0,001; 2,847]	>0,05	-
Przełom nadciśnieniowy	0 (0,0%)	1 (3%)	0,042 [0,001; 2,847]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [^]określone przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpienia: zapalenia dziąseł, grypy, jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, grzybiczego zapalenia płuc, nieprawidłowej aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej, krwawienia z nosa, wybroczyn na skórze, krwawień oraz przełomu nadciśnieniowego w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni.

5.2.6. Działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia

Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniu PETIT2 charakteryzowała się 1. lub 2. stopniem nasilenia według CTCAE, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Działania niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 3 (5%) z 63 pacjentów przyjmujących eltrombopag oraz 8 (28%) z 29 pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Żaden pacjent z grupy badanej nie zgłaszał wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego o 4. stopniu nasilenia, a u jednego chorego otrzymującego placebo wystąpił krwotok o 4. stopniu nasilenia.

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=63	Grupa kontrolna placebo N=29	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia; n (%)	3 (5%)	8 (28%)	0,17 [0,05; 0,56]	<0,05	5 [3; 13]
Krwawienie o 4. stopniu nasilenia; n (%)	0 (0,0%)	1 (3%)	0,042 [0,001; 2,847]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem działania niepożądanego o 3. lub 4. stopniu nasilenia u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni),
- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia krwawień o 4. stopniu nasilenia, w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni.

Otwarta faza leczenia

Częstość występowania działań niepożądanych w otwartej fazie badania była zbliżona do wyników raportowanych w fazie randomizowanej. Łącznie 69 (79%) z 87 pacjentów pediatrycznych zgłosiło wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych, a ich charakter i częstość występowania były podobne jak w przypadku stosowania eltrombopagu w ramach fazy randomizowanej.

U 9 (10%) pacjentów raportowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, a u 8 (9%) chorych wystąpiły działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia. U jednego pacjenta wystąpiła neutropenia o 4. stopniu nasilenia, która została określona jako niezwiązana z zastosowaniem eltrombopagu.

W czasie trwania badania nie raportowano żadnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, przypadków nowotworów oraz żadnego zgonu. Z grupy 92 pacjentów w badaniu PETIT2, u 2 chorych otrzymujących eltrombopag niezależny komitet ekspertów stwierdził okulistyczne działania niepożądane, tj. nowy przypadek zaćmy (1 pacjent) oraz nasilenie objawów zaćmy wcześniej istniejącej (1 pacjent). Obydwoje chorych otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy.

Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych oceniane w randomizowanej, jak i otwartej fazie badania PETIT2 miały najczęściej łagodne nasilenie, były odwracalne i nie wiązały się z istotnymi klinicznie objawami mogącymi sugerować uszkodzenie wątroby.

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych w trakcie leczenia; dane z referencji [6] - Appendix.

Faza podwójnie zamaskowana (randomizowana)						
Działanie niepożądane; n (%)	Kohorta 1 (12-17 lat)		Kohorta 2 (6-11 lat)		Kohorta 3 (1-5 lat)	
	eltrombopag N=23	placebo N=10	eltrombopag N=26	placebo N=13	eltrombopag N=14	placebo N=6
Jakiegokolwiek	2 (9%)	0 (0,0%)	5 (19%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zwiększenie aktywności AspAT	1 (4%)	0 (0,0%)	3 (12%)*	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zwiększenie aktywności AIAT	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (12%)*	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	1 (4%)	0 (0,0%)	1 (4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nieprawidłowy poziom AspAT	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nieprawidłowy poziom AIAT	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Otwarta faza leczenia eltrombopagiem						
Działanie niepożądane; n (%)	Eltrombopag, N=31		Eltrombopag, N=37		Eltrombopag, N=19	
Jakiegokolwiek	3 (10%)		6 (16%)		2 (11%)	
Zwiększenie aktywności AspAT	2 (7%)		4 (11%)		1 (5%)	
Zwiększenie aktywności AIAT	2 (7%)		3 (8%)		1 (5%)	
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	0 (0,0%)		1 (3%)		0 (0,0%)	
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	0 (0,0%)		1 (3%)		0 (0,0%)	
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	0 (0,0%)		0 (0%)		1 (5%)	
Zwiększenie wskaźnika INR	0 (0,0%)		1 (3%)		0 (0,0%)	

AspAT – aminotransferaza asparaginowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa, INR – ang. *international normalized ratio*; wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego.

** trzech pacjentów wykazało zwiększenie zarówno AspAT oraz AIAT, z których 2 chorych było pochodzenia wschodnioazjatyckiego, a 1 chory – rasy kaukaskiej.

W czasie randomizowanej fazy badania, u 5 (8%) z 63 pacjentów otrzymujących eltrombopag (3 pacjentów rasy białej oraz 2 pochodzenia wschodnio-azjatyckiego) raportowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (>3x ULN), z czego u 2 pacjentów stanowiło to kryterium zaprzestania terapii. U 2 z 3 pozostałych chorych, zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych

ustąpiły i kontynuowali oni udział w badaniu, a 1 pacjent po zakończeniu terapii w ramach fazy randomizowanej zrezygnował z dalszego udziału w otwartej fazie leczenia.

W otwartej fazie leczenia, u 6 (7%) z 87 pacjentów, którzy otrzymywali eltrombopag (1 pacjent rasy białej, a 5 chorych pochodzenia wschodnio-azjatyckiego) raportowano wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (>3x ULN), z czego u 3 pacjentów stanowiło to kryterium zakończenia udziału w badaniu.

5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU STOSOWANEGO W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH

Skuteczność kliniczna terapii eltrombopagiem mierzona zwiększeniem liczby płytek krwi u pacjentów pediatrycznych udokumentowana została w dwóch międzynarodowych badaniach klinicznych RCT (o akronimach PETIT oraz PETIT2), do których włączono łącznie 159 pacjentów biorących udział w randomizowanej fazie ww. badań (w tym 108 pacjentów otrzymywało eltrombopag).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu PETIT był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej raz w okresie pomiędzy 1., a 6. tygodniem leczenia. Z kolei, pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu o akronimie PETIT2 był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr utrzymującą się przez co najmniej 6 tygodni pomiędzy 5., a 12. tygodniem leczenia. Zagregowane wyniki z obu randomizowanych badań RCT wskazały, że u 62% pacjentów liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9$ /litr w jakimkolwiek momencie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia, a łącznie 38% pacjentów osiągnęło utrzymującą się odpowiedź na leczenie.

Wyniki agregacji danych z zakresu skuteczności klinicznej z badania PETIT oraz PETIT2 (przedstawione szczegółowo w rozdz. 8.2.) wykazały, że podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w czasie pierwszych 6 tygodni trwania randomizowanej fazy badania oraz osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie w randomizowanej fazie badań trwającej 7 lub 13 tygodni.

Stosowanie eltrombopagu przez 7 lub 12 tygodni, odpowiednio w badaniu PETIT oraz PETIT2 wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia względem stanu początkowego. W grupach kontrolnych otrzymujących placebo, redukcja

częstości krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia raportowana w 7. lub 12. tygodniu leczenia nie była statystycznie istotna względem wartości wyjściowych. Wyniki agregacji danych z obu badań potwierdziły, że podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawień o 1-4 stopniu nasilenia w ostatnich tygodniach leczenia w ramach randomizowanej fazy badań oraz z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 7 lub 13 tygodni (patrz. rozdz. 8.2.).

W czasie otwartej fazy badań tj. w trakcie 24-tygodniowej terapii eltrombopagiem, w przybliżeniu 80% chorych (54 [81%] pacjentów w badaniu PETIT oraz 70 [80%] pacjentów w badaniu PETIT2) osiągnęło przynajmniej raz liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej 50×10^9 /litr.

Analiza profilu bezpieczeństwa terapii obejmowała 157 pacjentów biorących udział w randomizowanej fazie badań PETIT oraz PETIT2 i eksponowanych na co najmniej jedną dawkę leku (w tym 107 pacjentów otrzymywało eltrombopag). Łącznie 128 pacjentów otrzymywało eltrombopag przez okres ≥ 24 tygodnie. Do działań niepożądanych raportowanych częściej (liczbowo) wśród pacjentów poddanych terapii eltrombopagiem niż w grupie kontrolnej należały: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, kaszel, biegunka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, wysypka lub zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Wszystkie ww. działania niepożądane były odwracalne i charakteryzowały się najczęściej łagodnym nasileniem.

Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 (przedstawione szczegółowo w rozdz. 7.2.) wskazały, że podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiązało się z: istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa oraz wymiotów o jakimkolwiek nasileniu; brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych ogółem, w tym wystąpienia: bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, biegunki, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, nudności, bólu jamy ustnej i gardła, bólu zęba, bólu w nadbrzuszu, wysypki, wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz nieżyty nosa, a także z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia kaszlu w okresie obserwacji wynoszącym 7 lub 13 tygodni.

Wyniki agregacji danych z obu badań wskazały również, że podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia z błony śluzowej nosa, a także z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych ogółem (patrz rozdz. 7.2.).

Działania niepożądane o poważnym nasieniu (ang. *severe*) raportowano częściej (liczbowo) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość jakichkolwiek działań niepożądanych, które były

przyczyną wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu była zbliżona w obu grupach (2,8% vs. 2,0%, odpowiednio w grupach badanych oraz kontrolnych). Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia terapii występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów otrzymujących placebo (2,0%) niż w grupie leczonej eltrombopagiem (0,9%).

W badaniach PETIT oraz PETIT2 nie raportowano żadnego przypadku zgonu ani nie zarejestrowano żadnych działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu wśród dzieci i młodzieży. Ogólnie, profil bezpieczeństwa eltrombopagu w analizowanej populacji pediatrycznej był porównywalny do tego obserwowanego wśród pacjentów dorosłych.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W niniejszej analizie klinicznej zidentyfikowano i uwzględniono:

- 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie przeprowadzone w 2 ośrodkach klinicznych w USA, w którym pacjenci pediatryczni stosowali eltrombopag lub romiplostym *off-label* (poza zarejestrowanym wskazaniem) [9]-[11],
- 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie przeprowadzone w 5 ośrodkach klinicznych, a wśród pacjentów pediatrycznych poddanych terapii eltrombopagiem lub romiplostymem znajdowali się chorzy, którzy brali wcześniej udział w badaniach klinicznych PETIT lub PETIT2 [12],
- 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie przeprowadzone w 12 ośrodkach klinicznych w USA, w którym pacjenci pediatryczni stosowali eltrombopag lub romiplostym [82].

W niniejszym rozdziale przedstawiono także wyniki badania [13], które przeprowadzone zostało z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, niemniej nie spełniło kryteriów włączenia do zasadniczej części bieżącej analizy klinicznej.

Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań klinicznych zostały omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ OBSERWACYJNYCH

Ramaswamy i wsp., 2014 [9]-[11]

Niniejsza retrospektywna analiza obejmowała 33 dzieci (pacjenci ≤ 21 . roku życia) z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, które otrzymywały romiplostym lub eltrombopag w 2 ośrodkach klinicznych w USA w okresie od 2009 do 2013 roku; w jednym ośrodku 10 chorych otrzymywało romiplostym, a 12 – eltrombopag; w drugim ośrodku 11 pacjentów otrzymywało romiplostym. Żaden z pacjentów pediatrycznych nie otrzymywał agonistów receptora dla trombopoetyny w ramach sponsorowanych badań klinicznych, niemniej 3 chorych uczestniczyło wcześniej w innym badaniu klinicznym.

W badaniu uwzględniono pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną tj. trwającą >6 miesięcy, rozpoznaną zgodnie z kryteriami *American Society of Hematology*.

Zakres wieku chorych wynosił 19 miesięcy – 19 lat. Średnia wieku 12 pacjentów otrzymujących eltrombopag wynosiła 14,5 lat (zakres: 3-19 lat). Średnia wieku 21 pacjentów poddanych terapii romiplostymem wynosiła 11,4 lat (zakres: 19 miesięcy – 19 lat). Dziewczynki stanowiły 34% wszystkich chorych. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii agonistami receptora dla

trombopoetyny stosowali wcześniej 1-7 różnych terapii, w tym: glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, immunoglobulinę anty-D lub/i rytuksymab. Liczba wcześniejszych terapii wynosiła średnio 3,6 w obu grupach. Przed włączeniem do badania u chorych nie raportowano większych krwawień. W badaniu uwzględniono troje dzieci po splenektomii, w tym 1 chory otrzymywał eltrombopag, a 2 – romiplostym. Mediana początkowej liczby płytek krwi wynosiła 20×10^9 /litr oraz 25×10^9 /litr, odpowiednio u pacjentów otrzymujących romiplostym oraz eltrombopag. Mediana czasu do rozpoznania ITP do rozpoczęcia terapii eltrombopagiem wynosiła 3,6 lat.

Początkowe i kolejne dawki agonistów receptora dla TPO ustalane były przez lekarzy prowadzących; dawki zwiększano w celu uzyskania liczby płytek krwi $>50 \times 10^9$ /litr aż do osiągnięcia maksymalnej dawki dopuszczonej do stosowania przez agencję FDA (w przypadku eltrombopagu – 75 mg/dobę, dla romiplostymu – 10 mg/ kg/tydzień).

Do 3 głównych punktów końcowych ocenianych w badaniu obserwacyjnym należały: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w czasie 2 kolejnych tygodni leczenia; wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9$ /litr względem wartości wyjściowych w czasie 2 kolejnych tygodni leczenia, a także liczba tygodni, w czasie których liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła $\geq 50 \times 10^9$ /litr niezależnie od zastosowania terapii ratunkowej. Celem leczenia było osiągnięcie u pacjentów liczby płytek krwi w zakresie $50-100 \times 10^9$ /litr.

Leczenie ratunkowe definiowano jako konieczność podania dożylnych immunoglobulin, zwiększenie dawki stosowanych glikokortykosteroidów lub przetoczenie płytek krwi. W przypadku zastosowania leczenia ratunkowego, pacjenci nie byli poddani ocenie liczby płytek krwi przez kolejne 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii. Wystąpienie krwawień określano jako działanie niepożądane. Pacjenci poddani leczeniu eltrombopagiem byli monitorowani dodatkowo za pomocą testów wątrobowych wykonywanych co miesiąc.

Odsetek pacjentów, u których obserwowano 3 główne punkty końcowe nie różnił się w sposób istotny statystycznie pomiędzy kohortą chorych poddanych leczeniu romiplostymem, a grupą otrzymującą eltrombopag, a wszystkie odpowiedzi na zastosowane leczenie zawierały się w przedziale 67-86%.

Tabela 27. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem romiplostymu; wyniki z zakresu 3 głównych punktów końcowych; dane z referencji [9].

Punkt końcowy	eltrombopag N=12	romiplostym N=21	RR [95% CI]*	Wartość p*
Liczba płytek krwi $>50 \times 10^9$ /litr w czasie 2 kolejnych tygodni leczenia; n (%)	9* (75%)	18* (86%)	0,875 [0,53; 1,23]	>0,05
Wzrost liczby płytek krwi o $>20 \times 10^9$ /litr względem wartości wyjściowych; n (%)	9* (75%)	18* (86%)	0,875 [0,53; 1,23]	>0,05
Liczba płytek krwi $>50 \times 10^9$ /litr przez co najmniej 50% czasu trwania leczenia; n (%)	8* (67%)	18* (86%)	0,78 [0,45; 1,14]	>0,05

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Leczenie eltrombopagiem trwało od 23 do 53 miesięcy. Wśród 9 pacjentów odpowiadających na terapię, 1 poddany był wcześniej splenektomii, a 1 – przyjmował uprzednio romiplostym. Siedmiu pacjentów odpowiadających na leczenie otrzymywało tylko eltrombopag, a pozostałych 2 chorych przyjmowało jednocześnie prednizon oraz immunoglobulinę anty-D, z których jeden po rozpoczęciu terapii eltrombopagiem mógł zaprzestać stosowania prednizonu. Wśród wszystkich opowiadających na leczenie eltrombopagiem, 5 chorych nie odpowiadało na wcześniejszą terapię rytuksymabem.

Średni czas do uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{litr}$ wynosił 2,3 tygodnie u pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 2,8 tygodnie w grupie chorych poddanych leczeniu eltrombopagiem; mediana czasu do osiągnięcia ww. liczby płytek krwi wynosiła 2 tygodnie w obu grupach. W badaniu nie raportowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu od stopnia wzrostu liczby płytek krwi w zależności od wieku pacjentów.

Początkowa dawka eltrombopagu wynosiła 50 mg/dobę. Ośmiu pacjentów (67%) wymagało zwiększenia dawki leku do 75 mg/dobę. Średnia, maksymalna dobowo dawka eltrombopagu wynosiła 66,7 mg, a najlepszą odpowiedź obserwowano przy zastosowaniu dawki 75 mg (mediana).

W kohorcie pacjentów stosujących eltrombopag obserwowano wystąpienie krwawienia z nosa oraz krwawienia z odbytnicy o łagodnym nasileniu u jednego pacjenta, u którego liczba płytek krwi wynosiła $35 \times 10^9/\text{litr}$. Ww. incydenty krwawień zostały ocenione na 2. stopień według klasyfikacji WHO. Raportowano także ból głowy. U żadnego pacjenta otrzymującego eltrombopag nie obserwowano zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

W przypadku stosowania romiplostymu, do obserwowanych działań niepożądanych należały: wysypka, nudności oraz ból głowy. Nie raportowano żadnych przypadków krwawień.

W całkowitej grupie 33 chorych nie raportowano także żadnego incydentu zakrzepowo-zatorowego, żadnego przypadku działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych ani jakichkolwiek działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

Podsumowując, wyniki obserwacyjnego badania [9]-[11] wykazały, że stosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u dzieci i młodzieży z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na dotychczasowe standardowe leczenie.

Grainger i wsp., 2014 [12]

W niniejszej publikacji będącej abstraktem konferencyjnym przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania agonistów receptora dla trombopoetyny u 34 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 17 lat z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy leczeni byli w 5 referencyjnych ośrodkach klinicznych w Wielkiej Brytanii w okresie obserwacji wynoszącym do 5 lat (okresie od 2009 do 2014 roku).

Większość pacjentów leczona była pierwotnie w ramach badań klinicznych (PETIT – 25 chorych; PETIT2 – 2 chorych), a jedynie 7 pacjentów nie brało wcześniej udziału w ww. badaniach.

W badaniu uwzględniono 14 dziewczynek oraz 20 chłopców. Mediana wieku, w którym rozpoczęto terapię agonistami receptora dla trombopoetyny wynosiła 10 lat (zakres: 2 – 17 lat). Wszyscy pacjenci poddani byli wcześniej co najmniej 1 terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a 14 (41%) chorych otrzymało uprzednio co najmniej 3 terapie (stosowano glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, immunoglobulinę anty-D, rytuksymab). Jeden pacjent poddany był splenektomii.

Łącznie 28 pacjentów pediatrycznych otrzymywało eltrombopag, 5 chorych otrzymywało romiplostym, a 1 pacjent – obydwie leki. Mediana czasu trwania terapii eltrombopagiem wynosiła 30 miesięcy (zakres: 6-55 miesięcy), a leczenia romiplostymem – 13 miesięcy (zakres: 1- 32 miesiące). Leczeniu trwającemu ≥ 6 miesięcy poddanych było 32 pacjentów, ≥ 12 miesięcy – 28 pacjentów, ≥ 2 lat – 20 pacjentów oraz ≥ 4 lat – 4 chorych. Mediana podtrzymującej dawki eltrombopagu wynosiła 0,94 mg/kg, a romiplostymu – 7,92 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała.

W momencie publikacji niniejszego abstraktu, 53% pacjentów nadal przyjmowało badane preparaty. Jeden pacjent nieodpowiadający na leczenie eltrombopagiem, uzyskał odpowiedź na leczenie romiplostymem. Łącznie 4 chorych zrezygnowało z dalszego leczenia z obawy o potencjalne działania niepożądane (w publikacji nie podano informacji o rodzaju leku), 4 pacjentów - z powodu braku odpowiedzi na zastosowaną terapię, 3 chorych nie stosowało się do zaleceń lekarskich, a 1 pacjent został wycofany z badania z powodu wystąpienia subklinicznego zmętnienia soczewki oka.

Biopsję szpiku kostnego przed rozpoczęciem oraz w czasie stosowania eltrombopagu lub romiplostymu wykonano u 8 pacjentów pediatrycznych. W tej grupie, u 5 chorych stwierdzono podwyższony poziom retikuliny w szpiku kostnym po rozpoczęciu terapii agonistami receptora dla trombopoetyny.

Podsumowując, obserwacje z retrospektywnego badania wskazują, że eltrombopag oraz romiplostym są skuteczne w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych. Zarówno eltrombopag, jak i romiplostym były dobrze tolerowane w trakcie leczenia wynoszącego odpowiednio 5 oraz 2 lata. W relatywnie długim okresie obserwacji nie zidentyfikowano

żadnych nowych działań niepożądanych towarzyszących terapii eltrombopagiem jak i romiplostymem.

Neunert i wsp., 2016 [82]

Niniejsza retrospektywna analiza została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące z 12 ośrodków klinicznych zrzeszonych w *Pediatric Immune Thrombocytopenia Consortium of North America* (ICON). Do badania kwalifikowano pacjentów pediatrycznych w wieku do 18 lat z nowo rozpoznaną, przetrwałą lub przewlekłą, pierwotną lub wtórną małopłytkowością immunologiczną, którzy poddani byli terapii eltrombopagiem lub romiplostymem w okresie od 1 stycznia 2009 roku do 30 listopada 2014 roku. Kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze stosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny w ramach badań klinicznych.

W badaniu oceniano tzw. płytkową odpowiedź na leczenie, która definiowana była na dwa sposoby, co umożliwiało porównanie obserwowanych wyników z danymi z innych badań klinicznych. Stałą odpowiedź na leczenie stwierdzano w przypadku wzrostu liczby płytek krwi $\geq 20 \times 10^9$ /litr względem wartości wyjściowych w czasie 2 kolejnych tygodni leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem, bez jednoczesnej konieczności zastosowania nowych lub zwiększenia dawki standardowych leków stosowanych w ITP. Pojedynczą odpowiedź na leczenie definiowano jako zwiększenie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr bez konieczności zastosowania leków ratunkowych w czasie wcześniejszych 7 dni.

W analizie uwzględniono łącznie 79 pacjentów pediatrycznych: 28 dzieci otrzymywało tylko eltrombopag, 43 – tylko romiplostym, a 8 chorych otrzymywało zarówno eltrombopag, jak i romiplostym w monoterapii. Pacjenci poddani leczeniu romiplostymem byli statystycznie istotnie młodsi od pacjentów otrzymujących eltrombopag (10,9 vs 13,8 lat), a pacjenci z nowo zdiagnozowaną ITP częściej przyjmowali romiplostym niż eltrombopag (13 vs 1 pacjent). Łącznie u 15 (19%) dzieci rozpoznano wtórną małopłytkowość immunologiczną. W momencie rozpoczęcia terapii agonistami receptora dla trombopoetyny większość chorych (61%) miała przewlekłą postać pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Trzydzieścioro sześciu pacjentów otrzymywało eltrombopag przez okres 7,4 miesięcy (mediana, zakres: 0,6-46,9 miesięcy), a 20 (56%) nadal pozostawało w trakcie leczenia w momencie zbierania danych do niniejszego badania. Mediana dawki początkowej eltrombopagu wynosiła 50 mg/dobę (zakres: 12,5-50 mg/dobę).

Uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych terapii agonistami receptora dla trombopoetyny, w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia łącznie 71% chorych osiągnęło stałą odpowiedź na leczenie, a u 84% pacjentów pediatrycznych raportowano pojedynczą odpowiedź na leczenie. W kohorcie 36 pacjentów stosujących eltrombopag, stałą odpowiedź na leczenie w trakcie pierwszych 3 miesięcy obserwowano u 26 (72%) chorych, natomiast w grupie 51 pacjentów otrzymujących romiplostym

liczba ta wynosiła 37 (73%). Średni czas do osiągnięcia stałej odpowiedzi na leczenie wynosił 7,0 (SD=11,4) oraz 6,4 (SD=9,8) tygodni, odpowiednio w przypadku stosowania eltrombopagu oraz romiplostymu. Pojedynczą odpowiedź na leczenie w czasie pierwszych 3 miesięcy trwania terapii raportowano u 29 (81%) chorych przyjmujących eltrombopag oraz u 44 (86%) chorych otrzymujących romiplostym.

Brak odpowiedzi na zastosowanie leczenia stwierdzono łącznie u 13% chorych, w tym u 14% pacjentów poddanych terapii eltrombopagiem oraz 12% pacjentów, którzy otrzymywali romiplostym.

Działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania agonistów receptora dla trombopoetyny obejmowały zakrzepicę u chorych otrzymujących eltrombopag oraz pojawienie się przeciwciał neutralizujących po zastosowaniu romiplostymu. Raportowano 2 przypadki zatoru tętnicy płucnej, niezwiązane z nadpłytkowością; jeden u 17-letniej pacjentki z przetrwałą ITP w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia terapii eltrombopagiem, a drugi również u 17-letniej chorej z przewlekłą ITP po upływie 3 miesięcy po zmianie romiplostymu na eltrombopag.

Podsumowując, wyniki badania retrospektywnego wykazały, że agoniści receptora dla trombopoetyny stosowane u pacjentów pediatrycznych z ITP o różnej etiologii, jak i różnym nasileniu objawów i czasie ich trwania wykazują skuteczność w odniesieniu do co najmniej chwilowego zwiększenia liczby płytek krwi. Autorzy badania podkreślają dobry profil bezpieczeństwa eltrombopagu oraz romiplostymu, szczególnie względem rytuksymabu lub splenektomii, a także wskazują na możliwość szybkiego rozpoczęcia, jak i zakończenia terapii ww. lekami.

Keefe i wsp., 2015 [13]

Niniejsze badanie, dostępne tylko na stronie internetowej czasopisma *Blood*, przeprowadzone zostało z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem i miało na celu oszacowanie, czy zwiększenie dawki eltrombopagu do 150 mg/dobę będzie wiązało się ze wzrostem liczby płytek krwi u pacjentów nieodpowiadających na dawkę 75 mg/dobę.

Do badania włączono pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną z wieku powyżej 1. roku życia, u których liczba płytek krwi wynosiła <50 000/ μ l po ponad 3-tygodniowej terapii eltrombopagiem w dawce 75 mg/dobę.

Badanie to zostało opisane w niniejszym rozdziale ze względu na brak możliwości dokładnego wyekstrahowania z publikacji danych dotyczących tylko pacjentów pediatrycznych oraz zastosowane dawkowanie eltrombopagu niezgodne z ChPL Revolade® [14].

W randomizowanej fazie badania, wszyscy chorzy otrzymywali 75 mg eltrombopagu na dobę. Grupa I dodatkowo otrzymywała 25 mg eltrombopagu, grupa II 25 mg placebo. Co 2 tygodnie, dawki

preparatów podawanych w badaniu były zwiększane o 25 mg, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 150 mg/dobę. Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek wcześniej stosowanych leków. Po 8 tygodniach leczenia podwójne zamaskowanie zostało odkodowane (randomizowaną fazę badania zakończyło 26 chorych), a pacjenci zostali włączeni do otwartej fazy badania, w której podawano tylko eltrombopag w maksymalnej dawce wynoszącej 150 mg/dobę.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; mediana liczby płytek krwi w czasie randomizowanej fazy badania trwającej 8 tygodni (łącznie pacjenci pediatryczni oraz dorośli); dane z referencji [13].

Łączna populacja	Dzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 4.	Tydzień 6.	Tydzień 8.
Eltrombopag	14 000/ μ l N=27	32 000/ μ l N=26	36 000/ μ l N=26	50 000/ μ l N=26	48 000/ μ l N=26
Placebo; N=9	15 000/ μ l	22 000/ μ l	18 000/ μ l	26 000/ μ l	14 000/ μ l

Liczba płytek krwi (mediana) u pacjentów stosujących eltrombopag lub placebo zaczęła różnicować się w 2. tygodniu leczenia, a raportowana różnica między grupami ulegała stopniowemu zwiększeniu do 8. tygodnia terapii ($p < 0,07$), co odzwierciedla trombopoetyczne działanie wzrastających dawek eltrombopagu.

Tabela 29. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) eltrombopagu; mediana liczby płytek krwi w czasie randomizowanej fazy badania trwającej 8 tygodni; dane z referencji [13].

Eltrombopag	Dzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 4.	Tydzień 6.	Tydzień 8.
Pacjenci pediatryczni; N=11	16 000/ μ l	27 000/ μ l	69 000/ μ l	66 000/ μ l	69 000/ μ l
Pacjenci dorośli	13 000/ μ l N=16	36 000/ μ l N=15	28 000/ μ l N=15	42 000/ μ l N=15	46 000/ μ l N=15

Zwiększenie dawek eltrombopagu wywierało większy efekt w populacji pediatrycznej (średni wiek – 13 lat) niż u chorych dorosłych (średni wiek – 51 lat). Obserwacje te mogą odzwierciedlać szybszy metabolizm leku lub/i względną niewrażliwość na zastosowanie niższych dawek eltrombopagu u dzieci i młodzieży, co obserwowano już w badaniach RCT o akronimach PETIT oraz PETIT2.

Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniu należały incydenty niewielkich krwawień. U 2 pacjentów dorosłych oraz 2 dzieci stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, co u jednego chorego stosującego dawkę eltrombopagu 100 mg/dobę stanowiło działanie niepożądane zagrażające życiu. W badaniu nie raportowano żadnych udarów, incydentów zakrzepowo-zatorowych ani wystąpienia/pogorszenia objawów zaćmy. U 3 pacjentów poddanych badaniu szpiku kostnego nie stwierdzono objawów zwłóknienia o 2-3. stopniu nasilenia.

Do kolejnej, otwartej i długotrwałej fazy badania włączono 26 pacjentów. Trzech z nich zrezygnowało z terapii eltrombopagiem przed upływem 24 tygodni ze względu na zwiększenie aktywności

aminotransferazy u 1. pacjenta oraz brak odpowiedzi na leczenie u 2 chorych. Sześciu pacjentów w trakcie terapii eltrombopagiem stosowało jednocześnie inne leki, m.in. dożylnie immunoglobuliny. Łącznie 10 pacjentów kontynuowało stosowanie eltrombopagu przez okres dłuższy niż 24 tygodnie. W tej grupie pacjentów, u 72% chorych liczba płytek krwi wynosiła $>50 \times 10^9$ /litr, a u 40% chorych – powyżej 100×10^9 /litr. Sześciu pacjentów przyjmowało 150 mg/dobę eltrombopagu przez okres dłuższy od 24 tygodnie, natomiast 4 chorych zredukowało dobową dawkę leku, która wynosiła jednak nie mniej niż 75 mg/dobę. Powyższe wyniki z otwartej fazy badania odnoszą się do ogólnej populacji pacjentów obejmującej zarówno chorych dorosłych, jak i pediatrycznych.

Podsumowując, wyniki uzyskane w niniejszym badaniu wskazały, że eltrombopag w dawkach 100-150 mg/dobę wpływa na zwiększenie liczby płytek krwi u większości dzieci i dorosłych, którzy wcześniej nie odpowiadali na terapię dawką 75 mg/dobę. Dzieci i młodzież charakteryzowały się lepszą odpowiedzią na wzrastające dawki eltrombopagu niż pacjenci dorośli. Obserwowane wyniki sugerują, że wysokie dawki eltrombopagu mogą być bezpiecznie stosowane przez dłuższy okres czasu bez ryzyka wystąpienia ząmy, udaru oraz innych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, niemniej wysokodawkowa terapia może wiązać się także ze zwiększoną częstością występowania zaburzeń funkcji wątroby i dróg żółciowych.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU (PRODUKT LECZNICZY REVOLADE®)

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu klinicznym, poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade® (ChPL) [14]

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania eltrombopagu w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (N=550), a także w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci (N=107), jak i w zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$; częstość nieznana - nie można ustalić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 30. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, raportowane w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [14].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zapalenie części nosowej gardła [^] , zakażenie górnych dróg oddechowych [^]
	Często	nieżyt nosa [^]
	Niezbyt często	zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, grypa, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie dziąseł, zakażenie skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	niedokrwistość, anizocytoza, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukocytoza, mielocytoza, małopłytkowość, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	jadłowstręt, hipokalemia, zmniejszenie apetytu, dna moczanowa, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia snu, depresja, apatia, zaburzenia nastroju, płaczliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	parestezje
	Niezbyt często	niedoczulica, senność, migrena, drżenia, zaburzenia równowagi, dyzestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, bóle głowy pochodzenia naczyniowego
Zaburzenia oka	Często	zespół suchego oka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	niewyraźne widzenie, zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, ból oka, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epiteliopatia barwnikowa siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia wzroku, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek oraz suche zapalenie rogówki i spojówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	ból ucha, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	zakrzepica żył głębokich, zator, uderzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zacerwienie, krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	kaszel [^] , ból części ustnej gardła [^] , wodnisty wyciek z nosa [^]
	Niezbyt często	zatorowość płucna, zawał płuca, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności, biegunka ^{**} , owrzodzenie jamy ustnej, ból zębów [^]
	Niezbyt często	suchość w jamie ustnej, wymioty, ból brzucha, glosodynia, krwawienie z jamy ustnej, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [*] , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [*] , hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby
	Niezbyt często	cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, łysienie
	Niezbyt często	nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, bóle pleców
	Niezbyt często	osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, białkomocz, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka [^]
	Niezbyt często	ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, osłabienie, podenerwowanie, stan zapalny rany, zmęczenie, gorączka, uczucie obecności ciała obcego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	krwotok miesięczkowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie całkowitego stężenia białka, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	rak odbytnicy i esicy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	oparzenie słoneczne

^Dodatkowe działania niepożądane obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1. roku życia do 17 lat). *Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej.

**Bardzo często w populacji dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania eltrombopagu

Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopagu z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i stężenia bilirubiny w surowicy.

Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1-2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u 1. pacjenta w grupie placebo oraz u 1. pacjenta w grupie eltrombopagu stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby w stopniu 4. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, wartości AIAT ≥ 3 -krotności górnej granicy normy zgłaszano odpowiednio u 4,7% i 0% pacjentów z grupy eltrombopagu i placebo [14].

Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych eltrombopagu stosowanego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe występowały zarówno u pacjentów ze zmniejszoną, jak i prawidłową liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym między innymi z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór antytrombiny III, zespół antyfosfolipidowy), w podeszłym wieku, z przedłużonym okresem immobilizacji, z nowotworami złośliwymi, stosujących środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, po operacjach lub urazach, z otyłością i palących tytoń. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≥ 5 w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, trzeba zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby [14].

Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

Eltrombopag może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retykulinowych w szpiku kostnym. Do chwili obecnej nie ustalono znaczenia tego faktu, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora dla trombopoetyny [14].

U pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby, zdefiniowaną jako małe stężenie albumin ≤ 35 g/l lub wynik ≥ 10 w skali MELD (ang. *model for end stage liver disease*), leczonych eltrombopagiem w skojarzeniu z terapią opartą na interferonie, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby potencjalnie prowadzącej do zgonu oraz incydentów zakrzepowozatorowych [14].

Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy. W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, otrzymujących leczenie interferonem (n=1439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo [14].

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa eltrombopagu

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych, eltrombopag podawano u 171 dzieci i młodzieży z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 171 dni. Profil działań niepożądanych był porównywalny do profilu tych działań obserwowanego u osób dorosłych, przy czym wystąpiły pewne dodatkowe działania niepożądane oznaczone symbolem (^) w powyższej tabeli. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku 1. roku i starszych ($\geq 3\%$ lub więcej względem placebo) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, kaszel, biegunka, gorączka, nieżyt nosa, ból brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, wysypka, wzrost aktywności AST i wodnisty wyciek z nosa [14].

W 4 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych, eltrombopagiem leczono 530 dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Średni czas trwania

ekspozycji na eltrombopag wyniósł 260 dni. Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były toksyczne działania na wątrobę i zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów należały: ból głowy, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe [14].

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopag podawano 955 pacjentom z małopłytkowością i wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 183 dni. Najcięższymi stwierdzonymi działaniami niepożądanymi były: toksyczny wpływ na wątrobę oraz zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów należały: ból głowy, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe [14].

Bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej było oceniane w jednoramiennym, otwartym badaniu (n=43), w którym 12 dorosłych pacjentów (28%) leczono przez >6 miesięcy, a 9 pacjentów (21%) leczono przez >1 rok. Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna i posocznica/zakażenie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, były: ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, kaszel, duszność, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, nudności, biegunka, ból brzucha, wzrost aktywności transaminaz, wybroczyny, ból stawów, skurcze mięśni, ból kończyn, uczucie zmęczenia, gorączka neutropeniczna i gorączka [14].

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania eltrombopagu liczba płytek krwi może się nadmiernie zwiększyć, co może prowadzić do powikłań zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych. W przypadku przedawkowania należy rozważyć doustne podanie preparatu zawierającego kationy metali, takiego jak preparaty wapnia, glinu czy magnezu, w celu chelatowania eltrombopagu i ograniczenia jego wchłaniania. Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi. Leczenie eltrombopagiem należy wznowić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania [14].

Właściwości farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat

Farmakokinetykę eltrombopagu oceniano u 168 dzieci i młodzieży z małopłytkowością immunologiczną, którym lek podawano raz na dobę w trakcie dwóch badań PETIT i PETIT2. Pozorny klirens eltrombopagu z osocza po doustnym podaniu leku (CL/F) wzrastał wraz ze wzrostem masy ciała. Wpływ rasy i płci pacjenta na szacunkowe wartości CL/F eltrombopagu z osocza był zgodny pomiędzy populacją dzieci i młodzieży a populacją pacjentów dorosłych. U dzieci i młodzieży

pochodzenia wschodnioazjatyckiego z małopłytkowością immunologiczną wartości $AUC(0-\tau)$ ¹ eltrombopagu w osoczu były o około 43% większe niż u pacjentów pochodzenia newschodnioazjatyckiego. U dziewcząt z małopłytkowością immunologiczną wartości $AUC(0-\tau)$ eltrombopagu w osoczu były o około 25% większe niż u chłopców [14].

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa (ang. *European public assessment report*)

[15]

W niniejszym dokumencie będącym streszczeniem Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczącego produktu leczniczego Revolade® przedstawiono najważniejsze informacje z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu. Podkreślono, że najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania eltrombopagu u dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną obejmowały: przeziębienie, zapalenie nosogardzieli (stan zapalny nosa i gardła), nieżyt nosa (zapalenie śluzówki nosa), ból brzucha lub jamy ustnej i gardła, ból zębów, wysypkę, wyciek z nosa i nieprawidłowe stężenie niektórych enzymów wątrobowych we krwi [15].

Informacje (alerty) o bezpieczeństwie stosowania eltrombopagu dostępne na stronie internetowej agencji FDA [16], [17]

Informacje publikowane na stronie internetowej amerykańskiej agencji *Food and Drug Administration* [16] dotyczyły ostrzeżeń z zakresu bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u pacjentów dorosłych i wskazują na ryzyko wystąpienia: zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, zmian w szpiku kostnym (włóknienia), a także hepatotoksyczności manifestującej się m.in. zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych lub, u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C – ryzykiem dekompensacji wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania eltrombopagu z interferonem oraz rybawiryną.

Kolejne ostrzeżenie z zakresu bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu [17] dotyczyło ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów dorosłych z małopłytkowością w przebiegu przewlekłych chorób wątroby o różnej etiologii. W badaniu RCT o akronimie ELEVATE uwzględniono pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg/dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych. U sześciu (4%) dorosłych pacjentów przyjmujących eltrombopag wystąpiły incydenty zakrzepowo-zatorowe w obrębie układu żyły wrotnej, a u 2 (1%) pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej placebo wystąpiły odpowiednio: incydent zakrzepowo-zatorowy w obrębie układu żyły wrotnej oraz zawał mięśnia sercowego. Podkreślono, że eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [17].

¹ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu

Informacje (alerty) o bezpieczeństwie stosowania eltrombopagu dostępne na stronie internetowej agencji Health Canada [18]

Agencja informuje (wrzesień 2015 r.) o zgłoszeniu 2 przypadków wystąpienia ciężkich reakcji skórnych u dorosłych pacjentów stosujących eltrombopag. Zaznaczono niemniej, że na wystąpienie skórnych działań niepożądanych mogły mieć wpływ inne czynniki, w tym jednocześnie stosowane innych leków przez pacjentów. Raportowane działania miały charakter inny niż zespół Stevens-Johnsona, zespół toksycznej nekrolizy naskórka oraz skórna reakcja polekowa z eozynofilią i zespołem uszkodzenia wielonarządowego, których to wystąpienia w trakcie stosowania eltrombopagu nie obserwowano zarówno w Kanadzie, ani na świecie. Podkreślono ponadto, że ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Revolade® dostępnego w Kanadzie zawiera ostrzeżenia o możliwości wystąpienia wysypki oraz nieprawidłowego złuszczenia skóry w trakcie leczenia [18].

Inne

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu eltrombopagu u dzieci i młodzieży w analizowanym wskazaniu klinicznym.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA ELTROMBOPAGU

Raport NDA (ang. *New Drug Application*) opracowany na potrzeby decyzyjne agencji FDA [19]

Niniejszy raport stanowi zestawienie najważniejszych informacji oraz wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu stosowanego u pacjentów pediatrycznych, w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach PETIT oraz PETIT2.

Kryteria włączenia pacjentów pediatrycznych do randomizowanych badań klinicznych o akronimie PETIT oraz PETIT2 były takie same, za wyjątkiem czasu od rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (6 miesięcy w badaniu PETIT oraz 12 miesięcy w badaniu PETIT2). Populacje pacjentów włączonych do badań były porównywalne pod względem cech demograficznych oraz klinicznych.

Pomimo, że czas leczenia w ramach fazy randomizowanej oraz podwójnie zamaskowanej wynosił 7 tygodni w badaniu PETIT oraz 13 tygodni w badaniu PETIT2, zagregowane wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa wykazały, że częstość występowania działań niepożądanych nie zmieniła się istotnie w okresie 6 tygodni, jakie stanowiły różnicę pomiędzy trwaniem leczenia w fazie randomizowanej w obu badaniach [19].

Ogólna ekspozycja na leczenie

Dane z zakresu ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa eltrombopagu w populacji pediatrycznej obejmowały 171 pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną poddanych terapii eltrombopagiem (liczba pacjentów włączonych do fazy *dose-finding* w badaniu PETIT oraz zrandomizowanych do fazy podwójnie zamaskowanej w badaniu PETIT oraz PETIT2). Populacja, w której oceniano bezpieczeństwo eltrombopagu obejmowała 157 pacjentów z randomizowanych faz badań PETIT oraz PETIT2, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przydzielonego preparatu, w tym 107 chorych otrzymujących eltrombopag. Łącznie 128 pacjentów leczonych było eltrombopagiem przez okres ≥ 24 tygodni.

Wszyscy pacjenci byli poddani obserwacji przez okres co najmniej 30 dni od zakończenia udziału w badaniach RCT, niemniej 30/67 pacjentów z badania PETIT oraz 58/92 chorych z badania PETIT2 kontynuowało przyjmowanie eltrombopagu po zakończeniu ww. badań [19].

Zgony

W czasie trwania randomizowanych badań o akronimach PETIT oraz PETIT2 nie raportowano żadnego przypadku zgonu z jakichkolwiek przyczyn [19].

Ciężkie działania niepożądane (ang. *serious adverse events*)

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych raportowano u większego (nieistotnie statystycznie) odsetka pacjentów otrzymujących placebo niż poddanych terapii eltrombopagiem. Za wyjątkiem krwawienia z nosa zgłoszonego przez 2 pacjentów z grupy kontrolnej, żadnego innego ciężkiego działania niepożądanego nie obserwowano u więcej niż jednego chorego w każdej z porównywanych grup. Ciężkie działania niepożądane raportowane w grupie badanej otrzymującej eltrombopag związane były z infekcjami [19].

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu względem placebo; ciężkie działania niepożądane raportowane w randomizowanej fazie badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=107; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=50; n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Liczba pacjentów z jakimkolwiek ciężkim działaniem niepożądanym	9 (8,4%)	6 (12,0%)	0,70 [0,28; 1,82]	>0,05
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Anemia	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginowej	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Gorączka neutropeniczna	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Zapalenie dziąseł	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Grypa	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Jałowe zapalenie opon mózgowo-	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=107; n (%)	Grupa kontrolna placebo N=50; n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
rdzeniowych				
Neutropenia	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Zapalenie płuc	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Grzybicze zapalenie płuc	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Gorączka	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Infekcje dróg oddechowych	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4,34 [0,06; 291,28]	>0,05
Zapalenie spojówek	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,043 [0,001; 2,91]	>0,05
Krwawienie z nosa	0 (0,0%)	2 (4,0%)	0,042 [0,002; 0,84]	<0,05**
Krwotoki	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,043 [0,001; 2,91]	>0,05
Przełom nadciśnieniowy	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,043 [0,001; 2,91]	>0,05
Liszajec	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,043 [0,001; 2,91]	>0,05
Wybroczyny	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,043 [0,001; 2,91]	>0,05
Ospa wietrzna	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,043 [0,001; 2,91]	>0,05

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ** NNT=25 [8; 240].

Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia ciężkiego krwawienia z błony śluzowej nosa (parametr NNT wyniósł 25, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo dwudziestu pięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem krwawienia z nosa określonego jako ciężkie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni),
- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpienia: nieprawidłowej aktywności aminotransferazy asparaginowej lub alaninowej, anemii, gorączki neutropenicznej, zapalenia dziąseł, grypy, jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, neutropenii, zapalenia płuc (w tym o etiologii grzybiczej), gorączki, infekcji dróg oddechowych, zapalenia spojówek, krwotoków, przełomu nadciśnieniowego, a także liszajca, wybroczyn skórnych oraz ospy wietrznej w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni.

Istotne działania niepożądane (ang. *significant adverse events*)

W badaniach RCT o akronimach PETIT oraz PETIT2 raportowano dodatkowo 2 przypadki działań niepożądanych istotnych z medycznego punktu widzenia.

U jednego pacjenta z badania PETIT, 70 dni po rozpoczęciu terapii eltrombopagiem rozpoznano układowy toczень rumieniowaty. Zdarzenie to zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem, a pacjentka kontynuowała przyjmowanie eltrombopagu przez kilka miesięcy.

Jeden pacjent z badania PETIT2 doświadczył anemii hemolitycznej o 2. stopniu nasilenia w czasie otwartej fazy badania. Działanie to nie było jeszcze wyleczone w momencie zbierania danych i zostało określone jako związane z zastosowanym leczeniem [19].

Specyficzne kwestie bezpieczeństwa terapii u dzieci

Do działań niepożądanych prospektywnie określonych jako istotne dla oceny w populacji pacjentów pediatrycznych należały: incydenty krwawień, zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych, incydenty zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia funkcji nerek, zaćma, nowotwory złośliwe oraz zwłóknienie szpiku kostnego [19].

Incydenty krwawień

Występowanie krwawień było jednym z punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej eltrombopagu względem placebo ocenianych w obu badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej tj. PETIT oraz PETIT2.

W grupie badanej otrzymującej eltrombopag w randomizowanej fazie badań obserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpiły krwawienia niż u chorych z grupy kontrolnej otrzymujących placebo (16,8% vs 36,0%). Do incydentów krwawień najczęściej raportowanych w obu porównywanych grupach należały: krwawienie z błony śluzowej nosa, krwawienie z dziąseł, krwotok miesięczkowy oraz wybroczyny skórne. Wszystkie te działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z grupy kontrolnej, w której podawano placebo.

Jedna pacjentka z badania PETIT2 włączona do grupy kontrolnej otrzymującej placebo doświadczyła krwawienia w obrębie jamy brzusznej, które wymagało hospitalizacji. Chora ta została wycofana z dalszego udziału w badaniu na życzenie rodziców [19].

Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych

W badaniach rejestracyjnych dla eltrombopagu w populacji chorych dorosłych, w przybliżeniu 5% pacjentów otrzymujących eltrombopag doświadczyło zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrostu stężenia bilirubiny [76], [77]. W populacji pacjentów pediatrycznych w badaniach PETIT oraz PETIT2, u chorych poddanych terapii eltrombopagiem obserwowano umiarkowane zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych w porównaniu z grupą kontrolną. W populacji bezpieczeństwa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $\geq 3x$ górnej granicy normy w randomizowanej fazie badań raportowano u 5 (4,7%) pacjentów otrzymujących eltrombopag i u żadnego chorego z grupy kontrolnej. Wśród ww. 5 pacjentów, u dwóch chorych stwierdzono AIAT $\geq 5x$ ULN, co wiązało się z wycofaniem ich z dalszego udziału w badaniu. U trzech pozostałych pacjentów, zwiększona aktywność enzymów ustąpiła w czasie kontynuacji lub po zakończeniu leczenia.

W otwartej fazie badań klinicznych u 7 dodatkowych pacjentów raportowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $\geq 3x$ górnej granicy normy. Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz asparaginowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzących z Azji wschodniej. U dwóch pacjentów stwierdzono jednoczesny wzrost aktywności AIAT $\geq 3x$ ULN oraz wzrost stężenia bilirubiny $\geq 1,5x$ ULN. Wyniki te nie wskazały na uszkodzenie wątroby, niemniej chorzy zaprzestali dalszej terapii eltrombopagiem, a zaburzenia ustąpiły [19].

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów dorosłych z trombocytopenią oraz zapaleniem wątroby typu C, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe raportowano u 3% chorych poddanych terapii eltrombopagiem oraz u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków stanowiła zakrzepica żyły wrotnej. W populacji pediatrycznej nie obserwowano żadnych incydentów zakrzepowo-zatorowych w czasie trwania badań PETIT oraz PETIT2 [19].

Zaburzenia funkcji nerek

W populacji bezpieczeństwa w badaniach PETIT oraz PETIT2 raportowano kilka przypadków wzrostu stężenia kreatyniny, z których wszystkie były przejściowe, charakteryzowały się niewielkim nasileniem, a częstość ich występowania była zbliżona w obu porównywanych grupach.

Wszystkie zaburzenia czynności nerek ustąpiły w trakcie trwania badań i nie stanowiły przyczyny zmiany dawkowania lub przerwania leczenia. Jeden pacjent z grupy badanej doświadczył zwiększenia stężenia kreatyniny, co było przyczyną wycofania go z dalszego udziału w otwartej fazie badania PETIT2.

Raportowano jeden przypadek przełomu nadciśnieniowego o 3. stopniu nasilenia u pacjenta z grupy kontrolnej, który otrzymywał placebo. W grupie chorych poddanych leczeniu eltrombopagiem nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z funkcjonowaniem nerek [19].

Zaćma

Przedkliniczne badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wskazały na ryzyko wystąpienia zaćmy w wyniku stosowania eltrombopagu. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów dorosłych, częstość występowania zaćmy była porównywalna w grupie badanej oraz kontrolnej i wynosiła w przybliżeniu 7%. W populacji pacjentów pediatrycznych w badaniach PETIT oraz PETIT2, w grupie otrzymującej eltrombopag raportowano: pogorszenie ostrości widzenia z powodu rozwoju zaćmy w fazie stosowania samego eltrombopagu u jednego chorego oraz wystąpienie obustronnej zaćmy potwierdzonej w 24. tygodniu trwania badania w trakcie badań okulistycznych u drugiego chorego. Obydwaj pacjenci przyjmowali jednocześnie glikokortykosteroidy, co stanowiło czynnik ryzyka rozwoju zaćmy [19].

Nowotwory złośliwe

Nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia nowotworów w czasie trwania badań PETIT oraz PETIT2. U jednego pacjenta stwierdzono wystąpienie nowotworu w okresie 20 miesięcy po zakończeniu terapii eltrombopagiem. U chorego zdiagnozowano raka brodawkowego tarczycy. Zdarzenie to zostało określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem [19].

Zwłóknienie szpiku kostnego

W badaniach PETIT oraz PETIT2 nie obserwowano żadnych działań niepożądanych mogących wskazywać na zwłóknienie lub inne dysfunkcje szpiku kostnego [19].

Jakiegokolwiek działania niepożądane

Ogólna częstość występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych w randomizowanej fazie badań PETIT oraz PETIT2 była taka sama wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem, jak i u chorych otrzymujących placebo.

Do działań niepożądanych, które raportowano częściej (liczbowo) u pacjentów otrzymujących eltrombopag niż w grupie kontrolnej należały: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, kaszel, biegunka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, ból jamy ustnej oraz gardła, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz nieżyt nosa. Wszystkie powyższe działania niepożądane były przejściowe i generalnie charakteryzowały się łagodnym nasileniem [19].

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane raportowane u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych eltrombopagiem w randomizowanej fazie badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag; n (%) N=107	Grupa kontrolna placebo; n (%) N=50	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Liczba pacjentów z jakimkolwiek działaniem niepożądanym	87 (81,3%)	41 (82%)	0,99 [0,85; 1,19]	>0,05	-
Ból głowy	19 (17,8%)	12 (24,0%)	0,74 [0,40; 1,14]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	18 (16,8%)	3 (6,0%)	2,80 [0,95; 8,71]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	13 (12,2%)	2 (4,0)	3,04 [0,82; 11,84]	>0,05	-
Kaszel	10 (9,4%)	0 (0,0%)	4,75 [1,21; 18,68]	<0,05	11 [7; 52]
Biegunka	10 (9,4%)	1 (2,0%)	4,67 [0,82; 28,07]	>0,05	-
Gorączka	10 (9,4%)	4 (8,0%)	1,17 [0,41; 3,42]	>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej nosa	10 (9,4%)	3 (6,0%)	1,56 [0,49; 5,13]	>0,05	-
Ból brzucha	9 (8,4%)	2 (4,0%)	2,10 [0,54; 8,49]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	9 (8,4%)	10 (20,0%)	0,42 [0,19; 0,96]	<0,05	9 [4; 179]
Nudności	8 (7,5%)	6 (12,0%)	0,62 [0,24; 1,66]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	8 (7,5%)	1 (2,0%)	3,74 [0,64; 22,82]	>0,05	-
Ból zęba	6 (5,6%)	0 (0,0%)	4,55 [0,79; 26,09]	>0,05	-
Wymioty	6 (5,6%)	9 (18,0%)	0,31 [0,12; 0,80]	<0,05	9 [4; 44]
Ból w nadbrzuszu	5 (4,7%)	5 (10,0%)	0,47 [0,15; 1,46]	>0,05	-
Wysypka	5 (4,7%)	1 (2,0%)	2,34 [0,38; 14,95]	>0,05	-
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej	4 (3,7%)	0 (0,0%)	4,46 [0,53; 37,34]	>0,05	-
Nieżyt nosa/ katar	4 (3,7%)	0 (0,0%)	4,46 [0,53; 37,34]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa o jakimkolwiek nasileniu (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem krwawienia z nosa u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek nasileniu (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo dziewięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem wymiotów u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni),
- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym wystąpienia: bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, biegunki, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, nudności, bólu jamy ustnej i gardła, bólu zęba, bólu w nadbrzuszu, wysypki, wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz nieżyty nosa w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia kaszlu (parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo jedenastu pacjentom wiąże się z wystąpieniem kaszlu u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni).

Profil działań niepożądanych związanych z terapią eltrombopagiem był zbliżony we wszystkich kohortach wiekowych pacjentów i zgodny z profilem obserwowanym w ogólnej populacji chorych [19].

Badania laboratoryjne

Nieprawidłowości parametrów hematologicznych w randomizowanej fazie badań PETIT oraz PETIT2 były rzadko raportowane, a większość z nich cechowała się 1-2. stopniem nasilenia. W grupie badanej otrzymującej eltrombopag obserwowano więcej przypadków neutropenii oraz limfopenii o 3-4. stopniu nasilenia niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 5/107 vs 2/50 oraz 2/107 vs. 0/50). Anemię o 3. stopniu nasilenia raportowano częściej w grupie kontrolnej niż u chorych otrzymujących eltrombopag (3/50 vs. 1/107) [19].

Zależność działań niepożądanych od czasu

Randomizowane fazy badań PETIT oraz PETIT2 były relatywnie krótkie (odpowiednio; 7 oraz 13 tygodni), w związku z czym możliwość oszacowania zależności występowania działań niepożądanych w funkcji czasu była ograniczona. Ogólnie, profil działań niepożądanych analizowanych w 1., 6. oraz 12. tygodniu trwania badań był podobny, niemniej występowanie biegunki, bólu brzucha oraz bólu głowy

obserwowano rzadziej w 12. tygodniu leczenia [19].

Interakcje

Nie stwierdzono istotnych interakcji pomiędzy bezpieczeństwem stosowania leku, a wiekiem, płcią lub masą ciała pacjentów z badań PETIT oraz PETIT2. W odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych nie wykazano znamienych różnic pomiędzy chorymi z Azji wschodniej, a pozostałymi pacjentami o innym pochodzeniu, za wyjątkiem wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych, które obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia azjatyckiego [19].

Obserwacje postmarketingowe

Działania niepożądane opisane w doniesieniach po wprowadzeniu produktu Revolade® do obrotu obejmowały 10 020 zdarzeń raportowanych w okresie od 20 listopada 2008 roku do 31 marca 2014 roku u 4 458 chorych. W raportach tych nie podano zakresu wieku pacjentów, niemniej prawdopodobnie zdecydowana większość przypadków dotyczyła chorych dorosłych. Dane przedstawione w ww. raportach pozostają zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa eltrombopagu. Nie stwierdzono zmian charakteru, nasilenia lub częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych względem zdarzeń obserwowanych wcześniej w ramach badań klinicznych [19].

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie zdarzenia, które raportowano u $\geq 1\%$ chorych. Należy podkreślić, że autorzy raportu [19] wskazując na oryginalne dane przesłane przez wnioskodawcę, w przedstawionej tabeli opisali także przypadki odnoszące się do braku skuteczności leku, w tym obniżenie liczby płytek krwi lub trombocytopenię, których oczywiście nie należy interpretować w kontekście bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem.

Tabela 33. Podsumowanie zdarzeń u $\geq 1\%$ przypadków w obserwacjach postmarketingowych; dane z referencji [19].

Określenie zdarzenia zgodne z klasyfikacją MedDRA	Liczba zdarzeń (%)
Jakiegokolwiek zdarzenia	10 020 (100%)
Brak skuteczności leku	1057 (10,5%)
Zgon	288 (2,9%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	287 (2,9%)
Zastosowanie leku poza wskazaniem rejestracyjnym	227 (2,3%)
Zmęczenie	154 (1,5%)
Ból głowy	148 (1,5%)
Zwiększenie liczby płytek krwi	142 (1,4%)
Nudności	126 (1,3%)
Anemia	110 (1,1%)
Zakrzepica żył głębokich	103 (1,0%)
Trombocytopenia	98 (1,0%)
Zator tętnicy płucnej	96 (1,0%)

Spośród 4 458 pacjentów raportujących działania niepożądane, u 769 raportowano zgon. Liczba ta nie zgadza się z całkowitą liczbą zgonów przedstawioną w powyżej tabeli, ponieważ nie wszystkie zgony klasyfikowane były jako działanie niepożądane; raportowane zgony miały miejsce przede wszystkim wśród pacjentów w starszym wieku (>60 lat) z licznymi chorobami współistniejącymi [19].

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU

Dane z zakresu oceny bezpieczeństwa ocenianej terapii obejmowały 157 pacjentów pediatrycznych uczestniczących w randomizowanych fazach badań PETIT oraz PETIT2 i eksponowanych na co najmniej 1 dawkę leku (w tym 107 pacjentów otrzymywało eltrombopag). Łącznie 128 pacjentów otrzymywało eltrombopag przez okres ≥ 24 miesięcy.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, które występowały częściej (liczbowo) u pacjentów otrzymujących eltrombopag niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo należały: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, kaszel, biegunka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, ból jamy ustnej/gadła, ból zęba, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz nieżyt nosa/ katar. Wszystkie powyższe działania niepożądane były przejściowe i charakteryzowały się łagodnym nasileniem.

Występowanie ciężkich działań niepożądanych raportowano częściej (różnica nie była istotna statystycznie) w grupie kontrolnej, w której podawano placebo niż wśród chorych otrzymujących eltrombopag. Częstość występowania działań niepożądanych, które stanowiły przyczynę wycofania z dalszego udziału w badaniu była podobna w obu porównywanych grupach (2,8% oraz 2,9%, odpowiednio w przypadku stosowania eltrombopagu oraz placebo). Ciężkie działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów otrzymujących eltrombopag niż wśród chorych, którym podawano placebo (0,9% vs. 2,0%).

W czasie trwania badań PETIT oraz PETIT2 nie raportowano żadnego przypadku zgonu, a wśród chorych poddanych terapii eltrombopagiem nie obserwowano działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu w populacji pediatrycznej, takich jak: hepatotoksyczność, zaćma, incydenty zakrzepowozatorowe oraz zwłóknienie szpiku kostnego [19].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 raport NDA (ang. *New Drug Application*) opracowany na potrzeby decyzyjne agencji *Food and Drug Administration* [19],
- 1 raport agencji *National Institute for Health Research* (NIHR) [20].

Podsumowanie wyników i wniosków z uwzględnionych przeglądowych opracowań wtórnych bez metaanalizy zostało omówione poniżej, a częściowo także w innych fragmentach Analizy.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Raport NDA (ang. *New Drug Application*) [19]

W niniejszym raporcie przedstawiono szczegółowe dane z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu, które raportowano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych o akronimach PETIT oraz PETIT2.

W obu randomizowanych badaniach klinicznych wykazano istotną skuteczność eltrombopagu mierzoną zwiększeniem liczby płytek krwi u pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 17 lat z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Ocena pozostałych punktów końcowych analizowanych w powyższych badaniach również wskazała na korzystne efekty stosowania eltrombopagu względem placebo w analizowanej populacji chorych.

W raporcie NDA zestawiono dane wyekstrahowane z badań PETIT oraz PETIT2 i dotyczące podobnie zdefiniowanych punktów końcowych. Mając na uwadze ograniczenia związane z różnym okresem leczenia wynoszącym 7 tygodni w badaniu PETIT oraz 13 tygodni w badaniu PETIT2, autorzy niniejszej analizy klinicznej dokonali obliczeń w ramach agregacji dostępnych danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej eltrombopagu względem placebo w analizowanym wskazaniu.

Analizowano populację ITT obejmującą łącznie 159 pacjentów, w tym 67 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu PETIT oraz 92 chorych poddanych randomizacji w badaniu PETIT2. Większość pacjentów ukończyła udział w badaniach i założonym okresie obserwacji. Łącznie 19 (11,9%) pacjentów zostało przedwcześnie wycofanych z badań, przy czym większy odsetek stanowili chorzy z grupy badanej otrzymującej eltrombopag.

Jak podkreślono w rozdziale 5. niniejszej analizy klinicznej, przeprowadzenie metaanalizy wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego założonego przez Autorów badań było przeciwwskazane ze względu na jego różną definicję w obu badaniach RCT.

Podjęto próbę agregacji danych dla innych punktów końcowych poddanych ocenie w badaniach PETIT oraz PETIT2, np. odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w czasie pierwszych 6 tygodni trwania randomizowanej fazy badań, a także odsetka pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w czasie fazy randomizowanej.

Zagregowane dane dla podobnie definiowanych punktów końcowych potwierdzają wyniki raportowane w obu pierwotnych badaniach klinicznych. W obu badaniach, w kohorcie 1. (12-17 lat) obserwowano największy odsetek odpowiedzi na leczenie, a mniejszy odsetek odpowiedzi raportowano w kohortach obejmujących młodsze dzieci, jakkolwiek eltrombopag był skuteczny niezależnie od wieku pacjentów.

W najmłodszej kohorcie (1-5 lat) większy odsetek pacjentów otrzymujących placebo osiągnął liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{litr}$ niż u pacjentów starszych, a zmiany liczby płytek krwi były bardziej zróżnicowane, niemniej odpowiedź obserwowana w grupie placebo nie utrzymywała się w okresie obserwacji.

Odpowiedź na leczenie w czasie pierwszych 6 tygodni terapii

Tabela 34. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w czasie pierwszych 6 tygodni randomizowanej fazy badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].

Populacja	Grupa badana eltrombopag; n/ N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/ N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Ogólna	68/108 (63,0%)	12/51 (23,5%)	2,68 [1,67; 4,57]	<0,05	3 [2; 5]
Kohorta 1. (12-17 lat)	26/40 (65,0%)	2/18 (11,1%)	5,85 [1,92; 21,27]	<0,05	2 [2; 4]
Kohorta 2. (6-11 lat)	29/44 (65,9%)	6/22 (27,3%)	2,42 [1,29; 5,14]	<0,05	3 [2; 8]
Kohorta 3. (1-5 lat)	13/24 (54,2%)	4/11 (36,4%)	1,49 [0,71; 3,78]	>0,05	-

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni),

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 12-17 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo dwóm pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-11 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni),
- **brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 1-5 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej.

Utrzymująca się odpowiedź na leczenie

W obu randomizowanych badaniach u znamienne większego odsetka pacjentów z grup badanych obserwowano utrzymującą się odpowiedź na leczenie w porównaniu do chorych stosujących placebo. Różnice w definicji utrzymującej się odpowiedzi na leczenie opisano w rozdziale 5.

Tabela 35. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; utrzymująca się odpowiedź na leczenie w czasie randomizowanej fazy badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].

Populacja	Grupa badana eltrombopag; n/ N (%)	Grupa kontrolna placebo; n/ N (%)	RB/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Ogólna	42/108 (38,9%)	1/51 (2,0%)	19,83 [3,72; 113,22]	<0,05	3 [3; 4]
Kohorta 1. (12-17 lat)	16/40 (40,0%)	1/18 (5,6%)	7,2 [1,46; 41,55]	<0,05	3 [2; 10]
Kohorta 2. (6-11 lat)	18/44 (40,9%)	0/22 (0,03%)	7,62 [2,44; 23,85]	<0,05	3 [2; 5]
Kohorta 3. (1-5 lat)	8/24 (33,3%)	0/11 (0,0%)	6,27 [1,18; 33,50]	<0,05	3 [2; 24]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych w randomizowanej fazie badań (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni),

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 12-17 lat w randomizowanej fazie badań (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-11 lat w randomizowanej fazie badań (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 1-5 lat w randomizowanej fazie badań (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo trzem pacjentom wiąże się z uzyskaniem utrzymującej się odpowiedzi na leczenie u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni).

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Czas do wystąpienia płytkowej odpowiedzi na leczenie definiowany był jako czas do pierwszego oznaczenia liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Zagregowana mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących eltrombopag wynosiła 16 dni (zakres: 7-44 dni), a u chorych z grup kontrolnych – 28 dni (zakres: 7-43 dni) [19].

Zastosowanie doraźnej terapii ratunkowej

Zastosowanie doraźnej terapii ratunkowej definiowano jako podanie nowego leku, zwiększenie dawki leku jednocześnie stosowanego, przetoczenie płytek krwi lub wykonanie splenektomii.

W grupach badanych otrzymujących eltrombopag mniejszy odsetek chorych wymagał zastosowania terapii ratunkowej niż w grupach kontrolnych. W większości przypadków leczenie ratunkowe polegało na dołączeniu lub zwiększeniu dawki glikokortykosteroidów.

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania doraźnej terapii ratunkowej w czasie randomizowanej fazy badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=108	Grupa kontrolna placebo N=51	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Zastosowanie terapii	14 (13,0%)	16 (31,4%)	0,41 [0,22; 0,78]	<0,05	6 [4; 20]

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=108	Grupa kontrolna placebo N=51	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
ratunkowej; n (%)					

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** konieczności zastosowania terapii ratunkowej (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z uniknięciem leczenia ratunkowego u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni).

Krwawienia

W odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia, jak i krwawień istotnych klinicznie (tj. o 2-4. stopniu nasilenia według WHO) w badaniu PETIT w 7. tygodniu leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść eltrombopagu, natomiast w badaniu PETIT2 różnica pomiędzy stosowaniem eltrombopagu, a placebo raportowana w 12. tygodniu leczenia nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Niemniej w obu badaniach, w wyniku zastosowania eltrombopagu obserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia krwawień o 2-4. stopniu nasilenia według WHO w ostatnich tygodniach trwania fazy randomizowanej względem stanu początkowego [19].

Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; krwawienia o nasileniu 1-4 stopnia według klasyfikacji WHO, raportowane w ostatnim tygodniu trwania fazy randomizowanej badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].

Punkt końcowy	Grupa badana eltrombopag N=108	Grupa kontrolna placebo N=51	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95%CI]*
Krwawienia o 1-4 stopniu nasilenia; n (%)	37 (34,3%)*	34 (66,7%)*	0,51 [0,37; 0,76]	<0,05	4 [3; 7]

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że **podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia krwawień o 1-4 stopniu nasilenia według klasyfikacji WHO w ostatnich tygodniach leczenia w ramach fazy randomizowanej (parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podawanie eltrombopagu zamiast placebo czterem pacjentom wiąże się z uniknięciem krwawienia o nasileniu 1-4 stopnia u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni).

Jak podkreślono w opracowaniu [19] w obu badaniach RCT wszyscy pacjenci po wcześniejszej splenektomii (5 oraz 4 pacjentów, odpowiednio w badaniu PETIT oraz PETIT2) zrandomizowani byli do grup badanych otrzymujących eltrombopag. W tej grupie, 7 (77,8%) chorych uzyskało odpowiedź na leczenie co najmniej raz w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia, a 3 (33,3%) osiągnęło utrzymującą się odpowiedź na leczenie. Proporcje te pozostawały zbliżone do wyników raportowanych u pacjentów z zachowaną śledzioną i leczonych eltrombopagiem (odpowiednio: 61,6% oraz 23,5%). Wpływ splenektomii na skuteczność eltrombopagu pozostaje trudny do przewidzenia, ale usunięcie śledziony odzwierciedla oporność pacjentów na leczenie ukierunkowane na zmniejszenie procesu niszczenia płytek krwi. W takim przypadku, zwiększenie produkcji płytek krwi dzięki eltrombopagowi może nie przełamać ich niszczenia, niemniej w analizowanej małej subpopulacji chorych po splenektomii eltrombopag wydaje się wykazywać skuteczność kliniczną zbliżoną do tej obserwowanej u pacjentów z zachowaną śledzioną.

Podsumowując, w opracowaniu wtórnym [19] podkreślono, że zarówno wyniki badania 2 fazy o akronimie PETIT, jak i wyniki badania 3 fazy o akronimie PETIT2:

- wskazały na istotną skuteczność kliniczną eltrombopagu mierzoną m.in. zwiększeniem liczby płytek krwi w określonym okresie leczenia, zmniejszeniem częstości krwawień, a także redukcją konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej, w tym transfuzji płytek krwi u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną,
- wskazały na dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa eltrombopagu podawanego pacjentom pediatrycznym.

Na podstawie zagregowanych wyników dwóch wiarygodnych badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją o akronimach PETIT oraz PETIT2 określono, że profil bezpieczeństwa eltrombopagu stosowanego u pacjentów pediatrycznych jest zbliżony do tego obserwowanego w populacji chorych dorosłych. W ww. badaniach RCT nie raportowano żadnych nowych i niespodziewanych działań niepożądanych [19].

W odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem eltrombopagu, a placebo w żadnej z analizowanych kohort wiekowych. Do działań niepożądanych, które raportowano częściej (liczbowo) w grupie pacjentów poddanych terapii eltrombopagiem należały: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, kaszel, biegunka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, ból zęba, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej oraz nieżyt nosa/katar. Powyższe zdarzenia charakteryzowały się łagodnym nasileniem, a ciężkie działania niepożądane (ang. *serious adverse reactions*) były rzadko obserwowane. W badaniach nie raportowano żadnego przypadku zgonu, a dodatkowa analiza wskazała na brak ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu dla bezpieczeństwa terapii

eltrombopagiem u dzieci i młodzieży [19].

Raport agencji *National Institute for Health Research (NIHR)* 2014 [20]

W niniejszym opracowaniu przedstawiono/ podsumowano najważniejsze informacje dotyczące: mechanizmu działania oraz wskazań rejestracyjnych do stosowania eltrombopagu, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci, w tym epidemiologii oraz dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu. W publikacji zestawiono kluczowe informacje o metodzie przeprowadzenia i założeniach badań klinicznych o akronimach PETIT oraz PETIT2 dotyczących zastosowania eltrombopagu u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. W tabelarycznym zestawieniu uwzględniono także wstępne wyniki (raport ukazał się przed opublikowaniem badań w postaci pełnotekstowych artykułów) oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu stosowanego w analizowanym wskazaniu.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u pacjentów pediatrycznych powyżej 1. roku życia, wykazujących niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie za pomocą glikokortykosteroidów i dożylnych immunoglobulin.

Częstość występowania ostrej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej szacuje się na 2,5-5,3 na 100 000 dzieci, a największą zachorowalność obserwuje się pomiędzy 1., a 7. rokiem życia (średnio w wieku 5,7 lat). W przybliżeniu 15-30% przypadków ostrej ITP u dzieci przechodzi w przewlekłą postać choroby, definiowaną jako trombocytopenia tj. obniżenie liczby płytek krwi $<100 \times 10^9$ /litr utrzymujące się ≥ 12 miesięcy. Częstość występowania przewlekłej ITP jest wyższa u dzieci niż u młodzieży [19], [28]. Według innych źródeł, w przybliżeniu u 1/3 dzieci rozwinięta/ przewlekła ITP z trombocytopenią trwającą dłużej niż 6 miesięcy od momentu rozpoznania, a w 5-10% przypadków dojdzie do rozwoju ciężkiej, przewlekłej i/lub lekoopornej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [73].

Postępowanie w nowo rozpoznanej ITP u dzieci obejmuje uważną obserwację bez względu na liczbę płytek krwi. Wdrożenie leczenia farmakologicznego ma na celu zwiększenie liczby płytek krwi oraz zapobieżenie wystąpieniu poważnych i/lub zagrażających życiu krwawień, w szczególności krwotoków wewnątrzczaszkowych. Ciężkie incydenty krwawień występujące jedynie u 3-5% pacjentów pediatrycznych wymagają zastosowania terapii glikokortykosteroidami lub/i dożylnymi immunoglobulinami, a w przypadku krwawień zagrażających życiu – także transfuzji płytek krwi [27].

W przybliżeniu 80% pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną będzie odpowiadało na monoterapię lub leczenie skojarzone pierwszego rzutu, które obejmuje obserwację, podawanie glikokortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin lub immunoglobuliny anty-D. W przypadku pozostałych pacjentów tj. z utrzymującymi się objawami krwawień pomimo stosowania standardowych dawek glikokortykosteroidów oraz dożylnych immunoglobulin lub ze znaczną trombocytopenią utrzymującą się dłużej niż 6-12 miesięcy konieczne będzie zastosowanie drugiej linii leczenia.

Metody leczenia w analizowanym wskazaniu uwzględniają wszystkie mechanizmy stanowiące przyczynę rozwoju trombocytopenii w przebiegu ITP, takie jak m.in. immunologiczne niszczenie płytek krwi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, stąd też splenektomia (usunięcie śledziony) stanowi opcję terapeutyczną umożliwiającą osiągnięcie długotrwałej poprawy u chorych z ciężką i/lub lekooporną postacią ITP [27], [73]. W przypadku dzieci wykonywanie nieodwracalnego zabiegu splenektomii nie jest jednak wskazane ze względu na ryzyko rozwoju sepsy, jak i innych powikłań, a także ze względu na wysoki wskaźnik spontanicznych remisji choroby w tej grupie wiekowej [79], [81].

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci ukierunkowane są na zmniejszenie procesu niszczenia płytek krwi głównie za pomocą modulacji immunologicznej. Niemniej, supresja układu immunologicznego związana z takim leczeniem również może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem występowania infekcji. Schematy postępowania w przewlekłej ITP u dzieci i młodzieży są zróżnicowane i zależą od ciężkości objawów krwawień, nadiru płytek krwi, oszacowanego ryzyka wystąpienia krwawień oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Poza standardowym podawaniem glikokortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin lub immunoglobuliny anty-D w ramach leczenia pierwszej linii, w przypadku terapii drugiego rzutu można stosować rytuksymab oraz inne leki immunosupresyjne, takie jak np. cyklosporyna lub mykofenolan mofetylu. Wiele z ww. leków stosowanych jest parenteralnie, co wiąże się z potencjalnymi komplikacjami w trakcie podawania, a czasem także z koniecznością dodatkowych wizyt w przychodni/ szpitalu oraz zwiększonym ryzykiem infekcji [19], [73].

Należy także podkreślić, że immunoglobulina anty-D została wyrejestrowana i nie jest aktualnie dostępna w wielu krajach europejskich ze względu na ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu wewnątrznaczyniowej hemolizy, jakkolwiek nadal ujmowana jest w zaleceniach postępowania terapeutycznego [73].

Co istotne, potrzeby w zakresie leczenia pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na dotychczasowe standardowe leczenie lub w przypadku złej tolerancji takiego leczenia pozostają wciąż niezaspokojone, a brak adekwatnej odpowiedzi na różne opcje terapeutyczne wiąże się jednocześnie z brakiem poprawy jakości życia chorych. Dowody naukowe z zakresu zasad postępowania terapeutycznego w przewlekłej ITP pozostają nadal ograniczone.

Trombopoetyna powstająca w wątrobie jest najważniejszym czynnikiem wzrostu w procesie wytwarzania płytek krwi czyli megakariopoezy. Trombopoetyna wspomaga różnicowanie komórek krwiotwórczych w kierunku komórek określonej linii, przyspiesza dojrzewanie megakariocytów, a także ułatwia fragmentację megakariocytów i tworzenie propłytek. Stężenie trombopoetyny regulowane jest poprzez stopień wiązania z receptorami dla trombopoetyny, które znajdują się na powierzchni komórek macierzystych, megakariocytów i płytek krwi. Uwolniona do krążenia trombopoetyna w znacznej mierze ulega wiązaniu do receptorów na płytkach krwi i razem z nimi podlega eliminacji w śledzienie. Pozostała część wiąże się z receptorami na komórkach prekursorowych w szpiku kostnym i stymuluje wczesny rozwój różnych linii hematopoetycznych oraz wzrost i różnicowanie megakariocytów [27], [72].

Pomimo, że liczba płytek krwi pozostaje obniżona w przebiegu ITP, stężenie endogennej trombopoetyny wydaje się być normalne lub niższe w odpowiedzi na zmniejszenie liczby płytek krwi. Zastosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny stanowi nową opcją terapeutyczną umożliwiającą ukierunkowane i skuteczne leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Preparaty z tej grupy wiążą się z receptorami dla trombopoetyny na macierzystych komórkach hematopoetycznych i megakariocytach oraz stymulują wytwarzanie megakariocytów i płytek krwi. Agoniści receptora dla trombopoetyny nie wpływają natomiast na proces destrukcji płytek w mechanizmie immunologicznym [27], [72].

Pierwszą generację agonistów receptora dla trombopoetyny stanowiły rekombinowane formy ludzkiej trombopoetyny. Zaprojektowane zostały w celu leczenia trombocytopenii wywołanej chemioterapią, niemniej ich podawanie zakończyło się niepowodzeniem ze względu na wytwarzanie autoprzeciwciał reagujących z endogenną trombopoetyną, co u niektórych pacjentów prowadziło do wydłużenia czasu trwania trombocytopenii.

Preparaty będące agonistami receptora dla trombopoetyny drugiej generacji zaprojektowano tak by nie posiadały żadnych sekwencji aminokwasowych homologicznych do endogennej trombopoetyny w celu uniknięcia wytwarzania neutralizujących przeciwciał [27].

Eltrombopag oraz romiplostym są agonistami receptora dla trombopoetyny, które uzyskały rejestrację w leczeniu drugiego rzutu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej. Obydwa leki oddziałują na odmienne fragmenty przezbłonowej domeny ludzkiego receptora dla trombopoetyny i indukują wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, co ostatecznie warunkuje dojrzewanie komórek prekursorowych w szpiku do megakariocytów odszczepiających płytki krwi [72]. Obydwa preparaty zarejestrowane są do stosowania u pacjentów dorosłych, przy czym tylko eltrombopag uzyskał dotychczas rejestrację do stosowania u dzieci powyżej 1. roku życia [14].

Pierwszym agonistą receptora dla trombopoetyny wprowadzonym do badań klinicznych był romiplostym, który jest białkiem fuzyjnym zbudowanym z dwóch krótkich łańcuchów peptydowych sprzężonych z domeną Fc immunoglobuliny klasy IgG i uzyskanym za pomocą inżynierii genetycznej z wykorzystaniem rekombinowanego DNA w komórkach E.coli. Peptydy budujące cząsteczkę leku nie wykazują żadnej homologii do endogennej trombopoetyny, niemniej romiplostym łączy się z receptorami dla TPO na megakariocytach i aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcyjne, co ostatecznie pobudza megakariocyty do proliferacji i różnicowania. Za łączenie się z receptorem dla TPO odpowiadają łańcuchy peptydowe, natomiast domena Fc ludzkiej IgG odpowiada za przedłużony okres półtrwania leku. Romiplostym podawany jest podskórnym w schemacie cotygodniowym w zakresie dawek 1-10 µg/kg masy ciała. Eltrombopag będący drugim zarejestrowanym agonistą dla trombopoetyny wskazanym do stosowania w terapii drugiego rzutu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest niskocząsteczkowym preparatem niepeptydowym, który wiąże się z domeną transbłonową receptora dla TPO na megakariocytach a nie w miejscu wiązania endogennej trombopoetyny. Dzięki temu niekompetywnemu wiązaniu eltrombopag oraz trombopoetyna wykazują addytywny efekt indukujący wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji powodujący ostatecznie dojrzewanie komórek prekursorowych w szpiku do megakariocytów odszczepiających płytki krwi. Co istotne, eltrombopag jest podawany w sposób doustny w dawce wynoszącej do maksymalnie 75 mg na dobę [27], [72], [73].

Zastosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny badane jest w innych zaburzeniach i chorobach przebiegających z obniżoną liczbą płytek krwi. Aktualnie, eltrombopag zarejestrowany jest także w leczeniu trombocytopenii w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C (WZW C) w celu umożliwienia rozpoczęcia terapii opartej na interferonie oraz w leczeniu ciężkiej postaci anemii plastykowej. Skuteczność eltrombopagu w zakresie zwiększenia liczby płytek krwi obserwowano także u pacjentów z zespołem Wiskott-Aldricha oraz innych dziedzicznych postaciach trombocytopenii [27]. Należy podkreślić, że agoniści receptora dla trombopoetyny nie powodują wyleczenia choroby, a po zakończeniu leczenia liczba płytek krwi prawdopodobnie spadnie. Niemniej, u pacjentów dorosłych obserwowano długotrwałą remisję po wydłużonej terapii lekami z tej grupy [72], [78].

Wyniki randomizowanego badania o akronimie PETIT wykazały, że eltrombopag jest skutecznym preparatem zwiększającym liczbę płytek krwi u dzieci i młodzieży z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania założony przez Autorów badania został spełniony tj. istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów otrzymujących eltrombopag osiągnął liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr (płytkowa odpowiedź na leczenie) w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Stopień odpowiedzi na leczenie (60%) był porównywalny we wszystkich kohortach wiekowych pacjentów. Korzyści kliniczne terapii eltrombopagiem obejmowały także redukcję występowania krwawień, zmniejszenie intensywności

jednoczesnego leczenia ITP innymi preparatami oraz niewielkie ryzyko konieczności zastosowania terapii ratunkowej [1].

W przeciwieństwie do badań dotyczących zastosowania eltrombopagu [77] oraz romiplostymu u pacjentów dorosłych, w badaniu PETIT nie udało się wykazać istotnej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów w czasie 24 tygodni terapii eltrombopagiem, co prawdopodobnie wynikało z małej liczebności porównywanych grup. W pierwszym badaniu oceniającym wpływ romiplostymu na jakość życia pacjentów pediatrycznych z wykorzystaniem kwestionariusza KIT [80], analiza odpowiedzi wykazała, że terapia agonistą receptora dla trombopoetyny wiązała się z redukcją obciążenia rodziców chorych dzieci, pomimo małej liczebności badanej populacji. Należy podkreślić, że ogromną zaletą eltrombopagu jest podawanie preparatu w formie tabletek lub zawiesiny doustnej. Z drugiej strony, u najmłodszych dzieci zastosowanie się do reżimu terapii może być utrudnione ze względu na ograniczenia dietetyczne podczas przyjmowania eltrombopagu (lek należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po posiłku zawierającym m.in. nabiał lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń).

Eltrombopag został dopuszczony do obrotu i zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych w USA oraz kilku innych państwach jedynie na rok przed rozpoczęciem badania II fazy o akronimie PETIT. W tym czasie lek ten stanowił zupełnie innowacyjną opcję terapeutyczną u dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stąd też metody przeprowadzenia badania PETIT były tak opracowane aby wszystkim pacjentom zapewnić bezpieczeństwo w czasie terapii (3 fazy badania, 3 grupy wiekowe itp.). Konieczność zakończenia udziału w badaniu pacjentów z dwóch starszych kohort wiekowych (12-17 lat oraz 6-11 lat) przez włączeniem do badania kohorty najmłodszych pacjentów (1-5 lat) wpłynęło na wydłużenie czasu trwania całego badania PETIT, co ostatecznie spowodowało, że zostało ono ukończone mniej więcej w tym samym czasie co badanie III fazy o akronimie PETIT2 [1].

Ostrożność nieodłącznie związana z badaniami klinicznymi obejmującymi dzieci prowadzi często do bardzo konserwatywnego podejścia w początkowym dawkowaniu leku. Początkowe dawki eltrombopagu zdefiniowane w protokole badania PETIT były niższe w porównaniu do średniej dobowej dawki leku podawanej w randomizowanej fazie badania oraz maksymalnej dawki podawanej na końcu badania. Mogło to przyczynić się do wolniejszej i mniejszej odpowiedzi na zastosowane leczenie u niektórych pacjentów. Z tego powodu skuteczność kliniczna eltrombopagu u dzieci mogła być niedoszacowana w randomizowanej fazie leczenia. W przybliżeniu 81% pacjentów z badania PETIT oraz PETIT2 co najmniej raz uzyskało odpowiedź na leczenie w randomizowanej lub otwartej fazie badania po kolejnym zwiększeniu dawki leku. Wyniki te sugerują, że około 15-20% dodatkowych chorych mogło uzyskać odpowiedź na leczenie w randomizowanej fazie leczenia gdyby otrzymywali wyższą początkową dawkę leku, skoro w przybliżeniu o 20% więcej pacjentów otrzymujących

eltrombopag odpowiedziało na terapię w czasie otwartej fazy leczenia niż w czasie fazy randomizowanej [1].

W grupie pacjentów otrzymujących placebo w czasie randomizowanej fazy badania PETIT [1]-[5], żaden chory w wieku 12-17 lat, 3 pacjentów w wieku 6-11 lat oraz 4 chorych w wieku 1-5 lat osiągnęło odpowiedź na leczenie. Obserwacje te mogą sugerować, że mniejszy odsetek najmłodszych dzieci uzyskał rzeczywistą/ prawdziwą odpowiedź na terapię, niemniej analiza pozostałych punktów końcowych wykazała, że obserwowane odpowiedzi na leczenie były jednorazowymi wzrostami liczby płytek krwi mogącymi mieć związek m.in. z infekcjami. Wykazano, że pacjenci poddani terapii eltrombopagiem, w przeciwieństwie do chorych otrzymujących placebo, uzyskiwali odpowiedź na leczenie, która w wielu przypadkach trwała przez kilka kolejnych tygodni. Prawie 50% pacjentów odpowiadało na leczenie przez połowę czasu trwania otwartej fazy leczenia eltrombopagiem, co wskazuje, że lek ten w stały sposób zwiększa liczę płytek krwi, a obserwowane efekty nie świadczyły o spontanicznej remisji [1].

W badaniu o akronimie PETIT2 [6]-[8], gdzie odpowiedź na leczenie definiowano jako osiągnięcie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr przez co najmniej 6 tygodni w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej, raportowano tylko jedną odpowiedź na leczenie w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [6].

Podawane, dostosowane dawki eltrombopagu były relatywnie najwyższe u najmłodszych pacjentów. Dane farmakokinetyczne wykazały, że dzieci w wieku 1-5 lat były narażone na 41% większą ekspozycję na lek niż pacjenci w wieku 12-17 lat otrzymujący taką samą dawkę eltrombopagu. Kwestia czy dzieci z najmłodszej kohorty wiekowej są mniej wrażliwe na eltrombopag pozostaje do wyjaśnienia [1].

Eltrombopag był dobrze tolerowany przez pacjentów przez cały okres trwania badania PETIT, co znajduje odzwierciedlenie w niskiej częstości występowania działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych oraz niewielkim ryzyku wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych. Profil działań niepożądanych w populacji pacjentów pediatrycznych był zbliżony do obserwowanego wśród chorych dorosłych [74], [75], [76], za wyjątkiem braku jakichkolwiek incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz nowotworów w populacji dziecięcej.

Wskaźniki odpowiedzi na leczenie raportowane w drugim badaniu RCT o akronimie PETIT2 [6]-[8] były spójne z obserwacjami z badania PETIT [1]-[5].

W badaniu PETIT2 utrzymującą się odpowiedź na leczenie raportowano u 40% pacjentów otrzymujących eltrombopag, co definiowano jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr przez co najmniej 6 tygodni w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej (bez jednoczesnej terapii ratunkowej). W otwartej fazie badania skuteczność eltrombopagu udokumentowana została w postaci

odpowiedzi na leczenie u 80% pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr co najmniej raz w czasie 24 tygodni leczenia.

Kliniczna odpowiedź na leczenie manifestowała się również redukcją nasilenia krwawień (stopień 1-4 według WHO) z początkowych 71% do 24% raportowanych w 24. tygodniu terapii. Co istotne, większość pacjentów, którzy rozpoczęli terapię eltrombopagiem mogło zrezygnować z jednoczesnego przyjmowania innych leków standardowo przyjmowanych w leczeniu immunologicznej małopłytkowości [6].

Podobnie jak w badaniu PETIT, również wyniki badania PETIT2 wskazały na dobrą tolerancję eltrombopagu u dzieci i młodzieży, pomimo że podawane dawki były w dużym stopniu zbliżone do tych stosowanych u chorych dorosłych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych wiązało się z wycofaniem z dalszego udziału w badaniu 5 z 92 pacjentów i było częściej raportowane u pacjentów pochodzenia wschodnio-azjatyckiego. Nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych ustępowały po zaprzestaniu przyjmowania eltrombopagu. U 2 chorych wykazano wczesne zmiany w soczewce oka, niemniej jednoczesne przyjmowanie przez nich glikokortykosteroidów mogło stanowić tu istotny czynnik sprzyjający wystąpieniu tych zaburzeń [6].

W odniesieniu do subpopulacji pacjentów pochodzenia wschodnio-azjatyckiego, którzy stanowili 33% wszystkich pacjentów włączonych do badania PETIT2, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak i profil bezpieczeństwa, za wyjątkiem zwiększonej częstości zaburzeń funkcji wątroby, były zbliżone do ogólnej populacji chorych [6].

Podsumowując, wyniki randomizowanych badań PETIT oraz PETIT2 wskazały, że terapia eltrombopagiem wywołuje dobrą odpowiedź płytkową u dzieci i młodzieży. Obserwacje z ww. badań klinicznych wraz z wynikami badań dotyczących zastosowania romiplostymu w populacji pediatrycznej [74], [75] stanowią dowody naukowe wskazujące na zasadność stosowania agonistów receptora dla trombopoetyny u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Badanie autorstwa Bussel i wsp. [74] opublikowane w 2011 roku było wieloośrodkową próbą kliniczną przeprowadzoną z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w której oceniano efektywność kliniczną romiplostymu w populacji pediatrycznej. Do badania włączono 22 dzieci z wieku 1-18 lat z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej trwającej dłużej niż 6 miesięcy. U 88% pacjentów z grupy badanej nastąpiło zwiększenie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr przez 2 kolejne tygodnie, podczas gdy w grupie kontrolnej przyjmującej placebo nie obserwowano żadnego efektu klinicznego. Poziom płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr utrzymywał się przez 7 tygodni u pacjentów przyjmujących romiplostym oraz 0 tygodni wśród chorych otrzymujących placebo. Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w ww. badaniu należał ból głowy i krwawienie z nosa; w

czasie trwania badania nie wystąpiły żadne poważne (ang. *serious*) działania niepożądane. W 2015 roku opublikowano wyniki długotrwałego leczenia romiplosty mem u 20 pacjentów, którzy ukończyli pierwszą fazę badania i przyjmowali lek przez maksymalnie 109 tygodni [75]. U wszystkich pacjentów raportowano wzrost liczby płytek krwi powyżej 50×10^9 /litr. Wyniki obu badań wskazały, że romiplosty mem charakteryzuje się dobrą skutecznością kliniczną oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa u dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 50-88%, co było porównywalne do wyników raportowanych w badaniach przeprowadzonych u pacjentów dorosłych [74], [75].

Retrospektywna analiza dotycząca zastosowania *off-label* agonistów receptora dla trombopoetyny u 33 dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [9]-[11] wskazała na zwiększenie liczby płytek krwi u więcej niż 4 na 5 pacjentów poddanych terapii eltrombopagiem lub romiplosty mem. Obserwacje z długotrwałego podawania romiplosty mem lub eltrombopagu tj. do 53 miesięcy bez występowania zjawiska tachyfilaksji (utruty wrażliwości na lek w przypadku jego częstego podawania), potwierdziły skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo oraz dobrą tolerancję obu preparatów w populacji pediatrycznej.

Kolejna retrospektywna analiza [12] obejmowała 34 pacjentów pediatrycznych z przewlekłą ITP, którzy otrzymywali preparaty z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny *off-label* w 5 ośrodkach klinicznych, i z których – 27 chorych brało wcześniej udział w badaniu klinicznym PETIT lub PETIT2. Obserwowane wyniki również wskazały, że zastosowanie eltrombopagu lub romiplosty mem jest skuteczną opcją terapeutyczną u dzieci i młodzieży z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Obydwa leki były dobrze tolerowane w czasie ekspozycji trwającej ponad 5 lat w przypadku terapii eltrombopagiem oraz 2 lata w przypadku stosowania romiplosty mem.

Podejście do zastosowania nowych metod leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci opiera się głównie na wynikach badań przeprowadzonych u pacjentów dorosłych, a dodatkowo istnieje niewiele randomizowanych badań oceniających stopień odpowiedzi na zastosowane leczenie w populacji pediatrycznej. Efekty kliniczne eltrombopagu stosowanego u dzieci i młodzieży z przetrwałą oraz przewlekłą ITP w ramach badań PETIT oraz PETIT2 są spójne z wynikami raportowanymi w badaniach klinicznych przeprowadzonych u chorych dorosłych otrzymujących eltrombopag [76], [77], [78].

W wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy [76] uwzględniono 114 dorosłych pacjentów z przewlekłą i lekooporną pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy przez 6 tygodni otrzymywali eltrombopag w dawce 50 mg/dobę lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym podanym ocenie była odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wzrosła do $\geq 50 \times 10^9$ /litr w 43. dnia terapii. Wykazano, że stosowanie eltrombopagu wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo

(59% vs. 16%; OR=9,61; 95%CI: 3,31; 27,86; p=0,0001). Średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w grupie badanej była dwukrotnie większa niż w grupie kontrolnej już w 8. dniu leczenia, a kilkukrotnie większa różnica pomiędzy grupami utrzymywała się do końca trwania badania. Odpowiedź na leczenie nie była prognozowana przez żaden z parametrów zastosowanych w stratyfikacji (splenektomia, zastosowanie standardowej terapii, wyjściowa liczba płytek krwi). Częstość występowania krwawień o 2-4 stopniu nasilenia według klasyfikacji WHO była istotnie statystycznie niższa w wyniku stosowania eltrombopagu względem placebo w jakimkolwiek czasie trwania badania (16% vs. 36%; OR=0,49; 95%CI: 0,26; 0,89; p=0,021).

W innym międzynarodowym badaniu RCT III fazy [77] o akronimie RAISE oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu przez okres 6 miesięcy. W czasie tego okresu, szansa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (liczba płytek krwi $\geq 50-400 \times 10^9/\text{litr}$) w grupie pacjentów otrzymujących eltrombopag była 8 razy większa niż wśród chorych przyjmujących placebo (95%CI: 3,59; 18,73; p=0,0001). Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii eltrombopagiem raportowano w przypadku oceny odsetka pacjentów mogących przerwać lub zredukować dawkę jednocześnie stosowanych leków podtrzymujących (p=0,02), konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej (p=0,001), a także mniejszego ryzyka wystąpienia istotnych klinicznie (2-4 stopnia według WHO) krwawień (p=0,0008), jak i poprawy jakości życia względem stanu początkowego [77].

Do otwartego badania o akronimie EXTEND (*Eltrombopag Extended Dosing*) włączono pacjentów, którzy uczestniczyli wcześniej w dwóch ww. badaniach randomizowanych i zdecydowali się na kontynuację terapii eltrombopagiem. Wstępne wyniki niniejszego badania dotyczące 229 pacjentów podanych leczeniu przez okres do 3 lat [78] wykazały, że 80% oraz 88% pacjentów, odpowiednio po splenektomii oraz z zachowaną śledzioną osiągnęło co najmniej raz liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{litr}$. Utrzymujący się wzrost liczby płytek krwi, redukcję ryzyka krwawień oraz jednoczesnego stosowania innych leków w terapii ITP obserwowano u wielu pacjentów przez długi okres obserwacji. Niepowodzenie wcześniejszej terapii nie miało wpływu na wystąpienie odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem. U ponad 70% pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia lub nawrotu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem nastąpiło zwiększenie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{litr}$ po rozpoczęciu przyjmowania eltrombopagu. W przybliżeniu połowa pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 4 linie leczenia ITP, osiągała liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/\text{litr}$ w trakcie więcej niż 50% wizyt/ badań kontrolnych. Hematologiczna odpowiedź na leczenie eltrombopagiem nie ulegała osłabieniu w czasie, co manifestowało się stabilnym poziomem płytek krwi oraz stałą dawką podawanego leku w trakcie całego okresu leczenia.

W analizie *post-hoc*, przedłużoną odpowiedź na leczenie tj. trwającą ≥ 12 tygodni od podania ostatniej dawki eltrombopagu bez jednoczesnej konieczności terapii ratunkowej raportowano u 5% pacjentów. Przypadki wydłużonej odpowiedzi na leczenie obserwowano także w trakcie terapii romiplostimem.

Aktualnie trwają badania nad rolą regulatorowych limfocytów T CD4+ w mechanizmie utrzymującej się płytkowej odpowiedzi na zastosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny [78].

Eltrombopag w leczeniu przewlekłej ITP u pacjentów dorosłych został zarejestrowany po raz pierwszy w 2008 roku, a wstępna analiza bezpieczeństwa 3-letniej terapii badanym lekiem przeprowadzona w trwającym badaniu EXTEND [78] (kwiecień 2016 r.) nie wykazała żadnych nowych działań niepożądanych, za wyjątkiem obserwowanego wcześniej ryzyka wystąpienia: najczęściej odwracalnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby i dróg żółciowych, incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz przypadków włóknienia szpiku kostnego.

Do działań niepożądanych najczęściej raportowanych w czasie stosowania agonistów receptora dla trombopoetyny zarówno u dzieci, jak i u pacjentów dorosłych należały: ból głowy, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i zmęczenie w przypadku podawania romiplostymu oraz nudności i wymioty w wyniku leczenia eltrombopagiem [27], [73]. Działania niepożądane o klinicznie istotnym znaczeniu obejmowały tętnicze i żylnie zaburzenia zakrzepowo-zatorowe oraz włóknienie szpiku kostnego obserwowane w przypadku stosowaniu zarówno romiplostymu, jak i eltrombopagu, a także hepatotoksyczność występującą w czasie terapii eltrombopagiem. Incydenty zakrzepowo-zatorowe u pacjentów dorosłych obserwowano głównie u chorych z zakrzepicą w wywiadzie [27]. W populacji pediatrycznej raportowano tylko jeden taki przypadek tj. w badaniu retrospektywnym [9]-[11] stwierdzono zakrzepicę żył głębokich w wyniku złamania kostki (w publikacjach nie podano czy zdarzenie to wystąpiło w czasie terapii romiplostymem czy eltrombopagiem).

Włóknienie szpiku kostnego obserwowano zarówno w populacji chorych dorosłych, jak i dzieci. W przybliżeniu u jednej piątej pacjentów dorosłych rozwinie się mielofibroza 2/3 stopnia, która jest najczęściej odwracalna po zaprzestaniu terapii agonistami receptora dla trombopoetyny [26], [27]. U dzieci mielofibroza występuje rzadziej; w badaniu [9]-[11] potwierdzono prawidłowość 23 z 24 próbek pobranych od pacjentów pediatrycznych, stosujących romiplostym lub eltrombopag, w niektórych przypadkach ponad rok. W retrospektywnym badaniu [26], w którym uwzględniono także 16 dzieci leczonych za pomocą agonistów receptora dla trombopoetyny, raportowano niewielki stopień zwłóknienia szpiku kostnego w czasie terapii. Zarówno w badaniu PETIT, jak i PETIT2 nie wykonywano badania szpiku kostnego u dzieci. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów dorosłych i oceniających wpływ agonistów receptora dla trombopoetyny na funkcjonowanie szpiku kostnego stwierdzono niewielkie ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego w czasie leczenia trwającego dłużej niż 2-5 lat [1].

Stosowanie eltrombopagu może wiązać się ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. W grupie pacjentów dorosłych stosujących eltrombopag w czasie 6 tygodni terapii w badaniu Bussel i wsp. [76], w trwającym 6 miesięcy badaniu o akronimie RAISE [77], a także w trakcie przedłużonej fazy leczenia o akronimie EXTEND [78], u 10% chorych raportowano 3-krotne zwiększenie aktywności

aminotransferazy alaninowej powyżej górnej granicy normy, podczas gdy w grupie kontrolnej otrzymującej placebo wzrost AlAT stwierdzono u 3% chorych. W części przypadków poziom aminotransferazy alaninowej wracał do normy po zaprzestaniu przyjmowania eltrombopagu. Podobne efekty leczenia obserwowano u pacjentów pediatrycznych w trakcie trwania badania PETIT. W związku z powyższym, przed rozpoczęciem terapii agonistami receptora dla trombopoetyny należy wykonać u pacjentów testy wątrobowe, a pracę wątroby monitorować regularnie w trakcie leczenia [27].

Zbliżona częstość występowania i nasilenie wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz brak incydentów zakrzepowo-zatorowych mogą sugerować, że tolerancja eltrombopagu jest lepsza u dzieci niż u chorych dorosłych [1]. Niemniej wykonywanie testów wątrobowych oraz badań okulistycznych może być konieczne w trakcie stosowania badanego leku, szczególnie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Ponieważ czas leczenia w badaniach PETIT oraz PETIT2 ograniczony był do 6-9 miesięcy, w celu pełnego, dokładniejszego oszacowania bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji u dzieci i młodzieży konieczne będzie przeprowadzenie badań z dłuższym okresem obserwacji.

Wiele dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazuje minimalne objawy krwawień i raportuje dobrą jakość życia związaną ze zdrowiem. Niemniej, dostępne opcje terapeutyczne w analizowanej populacji są ograniczone i mogą nie wykazywać adekwatnej skuteczności u dzieci z ITP o cięższym przebiegu lub przebiegającej z różnymi komplikacjami. Jak podkreślono w publikacji [6], w ciężkich postaciach choroby lub w przypadku oporności na standardowe leczenie, najczęściej stosuje się leki immunosupresyjne, rytuksymab lub splenektomię [59], [79] [81]. Jednocześnie, mimo że leki immunosupresyjne są stosowane od dawna zarówno u dorosłych, jak i dzieci, terapia nimi obarczona jest dużym ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych. Splenektomia jest alternatywnym sposobem postępowania w przewlekłej ITP, niemniej metaanalizy oraz obserwacje długoterminowe wskazały, że zabieg ten wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji lub powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ponieważ przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów pediatrycznych może ulegać spontanicznej remisji, długoterminowe ryzyko związane z usunięciem śledziony pozostaje nie do zaakceptowania dla wielu lekarzy prowadzących, jak i rodzin chorych dzieci. Obrazuje to niski odsetek pacjentów po splenektomii włączonych do badania PETIT (7%) oraz PETIT2 (4%) [6].

Badania kliniczne odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych i włączone do bieżącej analizy stanowiły odpowiednio: badania eksperymentalne z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem fazy II o akronimie PETIT [1]-[5] oraz fazy III o akronimie PETIT2 [6]-[8] (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych) oraz dwa obserwacyjne badania retrospektywne [9]-[11], [12] (podtyp IVC według klasyfikacji doniesień naukowych), a także badanie randomizowane

obejmujące zróżnicowaną populację pacjentów [13] (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych). Badania RCT o akronimach PETIT oraz PETIT2 uzyskały po 4 punkty w 5-stopniowej skali *Jadad*, m.in. ze względu na zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją. Badania PETIT oraz PETIT2 zaprojektowano jako *superiority* tj. weryfikujące hipotezę o wyższości jednej interwencji nad drugą (eltrombopag vs. placebo).

Ocena wiarygodności badania [13] w skali *Jadad* była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak w referencyjnej publikacji odpowiednich danych dotyczących metodologii (opis badania dostępny jest tylko na stronie internetowej czasopisma *Blood*). Randomizowane badanie [13] również stanowiło próbę kliniczną typu *superiority* (eltrombopag vs. placebo).

W skali GRADE poziom dowodów naukowych z badań o akronimach PETIT [1]-[5] oraz PETIT2 [6]-[8] określono jako wysoki (w stopniu A według trzystopniowej skali A-B-C) ze względu na zastosowanie randomizacji, zamaskowania oraz wielośrodkowy, międzynarodowy charakter badań. Jakość metodologiczną oraz jakość raportowanych wyników z ww. badań RCT oceniano wysoko. Poziom dowodów naukowych z badania [13] pomimo randomizacji oraz podwójnego zamaskowania jest aktualnie niemożliwy do oszacowania ze względu na brak w referencyjnej publikacji informacji o wykonujących ośrodkach klinicznych, niemniej jakość raportowanych wyników określono jako średnią. Poziom dowodów naukowych z retrospektywnych badań obserwacyjnych [9]-[11], [12] oraz [82] został oceniony jako średni (B), niemniej jakość metod ich przeprowadzenia oraz jakość wyników była niska.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie PETIT2 stanowiącym podstawę do rejestracji produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w populacji pediatrycznej, jak i w badaniu RCT II fazy o akronimie PETIT oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (tak zwane wyniki pośrednie przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m.in.: zmiany liczby płytek krwi w założonym okresie leczenia, redukcję częstości i/lub nasilenia krwawień, zmniejszenie intensywności lub zaprzestanie stosowania terapii podtrzymującej, konieczność zastosowania doraźnej terapii ratunkowej oraz zmiany jakości życia.

Zwiększenie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w danym okresie leczenia zostało określone jako pierwszorzędowy punkt końcowy przez autorów badań RCT o akronimach PETIT oraz PETIT2. Pozostałe punkty końcowe poddane ocenie w ww. badaniach określane były jako drugorzędowe. Z punktu widzenia *Evidence Base Medicine* (EBM) pierwszorzędowym czyli istotnym klinicznie punktem końcowym w analizie skuteczności klinicznej eltrombopagu powinno być zmniejszenie częstości występowania krwawień oraz zmiany jakości życia.

Pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mają obniżoną liczbę płytek krwi co wiąże się

ze zwiększonym ryzykiem krwawień, jakkolwiek dzieci z ITP doświadczają najczęściej łagodnych oraz niepowikłanych incydentów krwawień manifestujących się wybroczynami lub łatwym siniaczeniem skóry. Celem leczenia pierwotnej małopłytkowości jest utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie zapobiegającym wystąpieniu krwawienia, która standardowo wynosi $\geq 50 \times 10^9$ /litr. Wcześniejsze badania przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniały zbliżone punkty końcowe dotyczące utrzymującego się wzrostu liczby płytek krwi. Punkty końcowe poddane ocenie w badaniach PETIT oraz PETIT2 były wcześniej przedyskutowane oraz zatwierdzone przez komitet badawczy (*Pediatric Written Request*).

Należy również podkreślić, że zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych w badaniach PETIT oraz PETIT2, brali udział pacjenci, którzy stosowali jednocześnie inne leczenie podtrzymujące, np. przyjmowali stałe dawki glikokortykosteroidów (od pewnego czasu przed rozpoczęciem badań). Umożliwiło to dodatkową ocenę skuteczności klinicznej eltrombopagu, dzięki oszacowaniu szansy zaprzestania lub zmniejszenia intensywności stosowanego jednocześnie leczenia podtrzymującego, jak i określenia ryzyka konieczności zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego polegającego na podaniu m.in. wysokich dawek glikokortykosteroidów lub/i immunoglobulin. Jednocześnie, sytuacja taka uniemożliwiała uwzględnienie standardowych dawek glikokortykosteroidów lub/i dożylnych immunoglobulin jako komparatorów (interwencji alternatywnych) do porównania z eltrombopagiem. Co istotne, wskazaniem do stosowania eltrombopagu jest niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze leczenie m.in. glikokortykosteroidami lub dożylnymi immunoglobulinami, stąd też w badaniach RCT PETIT oraz PETIT2, komparatorem dla eltrombopagu było placebo, a w obu porównywanych grupach możliwe było stosownie standardowego leczenia podtrzymującego.

Oceniana w ramach niniejszej analizy populacja chorych obejmowała pacjentów pediatrycznych tj. w wieku od 1. roku życia do 17 lat z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej odpornej na co najmniej jedno dotychczasowe leczenie, zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Revolade® [14]. Jednocześnie, w badaniu PETIT poza dziećmi z przewlekłą ITP. tj. trwającą >12 miesięcy od rozpoznania uwzględniono także pacjentów z przetrwałą postacią choroby tzn. trwającą >6 miesięcy.

Można zatem uznać, że subpopulacja oceniana w wiarygodnym badaniu fazy II (PETIT) oraz rejestracyjnym badaniu fazy III (PETIT2) w pełni odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania eltrombopagu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Co istotne, w obu badaniach posługiwano się ogólnym terminem „*immune thrombocytopenia*”, ale kryterium wykluczenia stanowiła wtórna małopłytkowość immunologiczna oraz zespół Evansa, w związku z powyższym populacja obejmowała tylko pierwotną (samoistną) małopłytkowość immunologiczną.

Schemat podawania i dawkowania eltrombopagu zastosowany w badaniach RCT włączonych do analizy tj. PETIT oraz PETIT2, pozostawał w większości zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade®, który dostępny jest w postaci tabletek powlekanych (do stosowania u dzieci w wieku 6-17 lat), jak i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (formulacja odpowiednia dla dzieci w wieku 1-5 lat). **Zatem, reprezentatywność interwencji była wysoka ze względu na testowanie efektywności klinicznej odpowiedniego schematu podawania eltrombopagu, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym do stosowania preparatu Revolade® w analizowanym wskazaniu klinicznym u dzieci i młodzieży.**

Należy jednocześnie podkreślić, że w retrospektywnym badaniu [9]-[11], zarówno początkowa, jak i maksymalna dawka eltrombopagu były zgodne z ChPL Revolade®, podczas gdy w badaniu RCT [13] eltrombopag podawano w dawce wyższej niż maksymalna dawka dobową określona w ChPL.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych próbach klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji oraz interwencji.

Podsumowując, wyniki raportowane w randomizowanych badaniach PETIT oraz PETIT2 wskazują, że zastosowanie eltrombopagu stanowi racjonalną opcję terapeutyczną mającą na celu zwiększenie liczby płytek krwi u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP w czasie oczekiwania na potencjalną spontaniczną remisję choroby. Co istotne, eltrombopag jest dobrze tolerowany przez pacjentów pediatrycznych. W ramach ww. randomizowanych badań klinicznych ocenę efektów klinicznych eltrombopagu przeprowadzono względem placebo.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono dwa badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności tj. przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem: badanie fazy II o akronimie PETIT oraz badanie fazy III o akronimie PETIT2 dotyczące oceny efektów klinicznych eltrombopagu względem placebo w leczeniu przetrwałej/przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych (w wieku 1-17 lat),
- autorzy niniejszej analizy przeprowadzili metaanalizę wyników badania PETIT oraz PETIT2 raportowanych dla wybranych punktów końcowych (podobnie definiowanych) na podstawie zestawienia danych przedstawionych w opracowaniu wtórnym [19] (raport NDA),

- kryteria włączenia pacjentów do obu badań RCT były bardzo zbliżone, niemniej do badania PETIT włączono pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą ITP, tj. trwającą dłużej niż 6 miesięcy, a w badaniu PETIT2 uwzględniono pacjentów z przewlekłą ITP – trwającą dłużej niż 12 miesięcy,
- czas trwania leczenia w ramach fazy randomizowanej był różny w obu badaniach i wynosił odpowiednio: 7 tygodni w badaniu PETIT oraz 13 tygodni w badaniu PETIT2. W związku z powyższym, wyniki metaanalizy jaką przeprowadzono dla wybranych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznych oraz bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu względem placebo należy interpretować mając na uwadze, że czas trwania terapii różnił się o 6 tygodni,
- pierwszorzędowy punkt końcowy założony przez Autorów badań tj. odpowiedź na zastosowane leczenie był różnie definiowany w obu randomizowanych badaniach klinicznych, w związku z czym agregacja danych z zakresu odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie była przeciwwskazana,
- definicja utrzymującej się odpowiedzi na leczenie również była nieco odmienna w obu randomizowanych badaniach klinicznych, niemniej za autorem opracowania wtórnego [19] zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy wyników dla ww. punktu końcowego,
- w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa eltrombopagu uwzględniono publikacje zawierające dane, które częściowo lub całkowicie dotyczyły pacjentów dorosłych (niektóre informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego [14], obserwacje postmarketingowe z raportu NDA [19]), alerty o bezpieczeństwie stosowania eltrombopagu wydane przez agencję FDA [16], [17] oraz *Health Canada* [18]),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- badanie obserwacyjne [9]-[11] miało charakter analizy retrospektywnej i obejmowało niewielką populację pacjentów (n=33) leczonych w dwóch ośrodkach klinicznych,
- w retrospektywnych badaniach [9]-[11], [12] oraz [82] pacjenci poddani byli terapii eltrombopagiem lub romiplostymem (*off-label*), niemniej metodyka ww. badań nie zakładała istnienia równoległych grup kontrolnych. Autorzy badania [9]-[11] jako jego ograniczenie opisali brak grupy kontrolnej. W związku z powyższym, autorzy niniejszej analizy również określili ww. badania jako próby bez grupy kontrolnej (np. nie przeprowadzono oceny ich wiarygodności w skali NOS), a raportowane wyniki przedstawiono w sposób opisowy podkreślając dane dotyczące stosowania eltrombopagu, za wyjątkiem analizy porównawczej wykonanej w odniesieniu do 3 głównych punktów końcowych ocenianych w badaniu [9]-[11],
- retrospektywne analizy [9]-[11] oraz [12] obejmowały niewielką liczbę pacjentów; odpowiednio 33 oraz 34 dzieci z przewlekłą ITP,

- do retrospektywnego badania [82] włączono pacjentów zarówno z pierwotną, jak i wtórną małopłytkowością immunologiczną, a także z nowo zdiagnozowaną, przetrwałą lub przewlekłą ITP, a wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji,
- retrospektywne badanie obserwacyjne [12] nie jest aktualnie (kwiecień/ maj 2016 r.) dostępne w postaci pełnotekstowej; ocena jego wiarygodności/ poziomu dowodów naukowych na podstawie abstraktu konferencyjnego jest aktualnie niemożliwa,
- ze względu na mało szczegółowy opis metod przeprowadzenia randomizowanego badania [13] dostępnego tylko na stronie internetowej czasopisma *Blood*, pełna ocena wiarygodności ww. badania w skali *Jadad*, jak i określenie poziomu dowodów naukowych według GRADE jest aktualnie niemożliwe; brak jest informacji dotyczących metody randomizacji oraz sposobu zamaskowania, jak i liczby ośrodków wykonujących (badanie jedno- lub wieloośrodkowe),
- do randomizowanego badania [13] włączono zarówno pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych (>1. roku życia), niemniej większość wyników przedstawiono dla ogólnej populacji chorych, nie wyodrębniając efektów stosowania eltrombopagu względem placebo u dzieci i młodzieży (stąd też jakość wyników ww. badania w skali GRADE oceniono jako średnią). W związku z powyższym, badanie to nie zostało włączone do głównej części analizy, ale opisane w rozdziale 6.,
- w publikacji [13] dostępnej tylko na stronie internetowej czasopisma *Blood* nie przedstawiono charakterystyki włączonej populacji pacjentów, oraz co istotne nie podano jaką część badanej populacji stanowili pacjenci pediatryczni,
- dawkowanie eltrombopagu w badaniu [13] nie było zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade®,
- do randomizowanych badań klinicznych włączono relatywnie niewielką liczbę pacjentów; w badaniu o akronimie PETIT zrandomizowano łącznie 67 pacjentów, a w badaniu PETIT2 – 92 pacjentów,
- w randomizowanym badaniu PETIT utracono więcej danych dotyczących pacjentów zrandomizowanych do grupy badanej otrzymującej eltrombopag, nie utracono natomiast żadnych danych raportowanych u pacjentów w grupie kontrolnej. Niezależnie od przyczyny utraty danych, ww. pacjenci kwalifikowani byli jako nieodpowiadający na zastosowane leczenie. W związku z powyższym, brak techniki imputacji oraz brakujące dane, potencjalnie zmniejszające efekty stosowania eltrombopagu, miały bardzo mały wpływ na wyniki badania,
- w momencie projektowania badania PETIT oraz PETIT2, jedyną skalą oceny krwawień, jaka mogłaby zostać zastosowana w międzynarodowym badaniu była klasyfikacja WHO, która nie jest dostosowana do oceny krwawień u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP (w odniesieniu do skal, które mogłyby być zastosowane u dzieci ówczesnie: skala *Adix Buchanan* cechowała się ograniczeniem dotyczącym niemożności uwzględniania wcześniejszych krwawień, skala *Page* była relatywnie nowa, a skala *Bleeding Assessment Tool* nie została jeszcze opracowana).

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania RCT o akronimie PETIT wykazała, że zastosowanie eltrombopagu względem placebo, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie co najmniej raz w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku od 1-11 lat w czasie 1-6. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. stwierdzanej w czasie $\geq 60\%$ oznaczeń poziomu płytek krwi),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 7 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawień o jakimkolwiek nasileniu według klasyfikacji WHO w 7. tygodniu leczenia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych krwawień tj. o 2-4. stopniu nasilenia według klasyfikacji WHO w 7. tygodniu leczenia,
- brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie zmian jakości życia po upływie 6 tygodni leczenia względem stanu początkowego w randomizowanej fazie badania.

Tabela 38. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PETIT – skuteczność kliniczna.

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[1]-[5]	Odpowiedź na leczenie	RB=1,96 [1,10; 3,92]	0,011	Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami na korzyść stosowania eltrombopagu
	Utrzymująca się odpowiedź na leczenie	Peto OR=6,87 [2,10; 22,51]	0,0017	
	Zastosowanie terapii ratunkowej	RR=0,27 [0,11; 0,61]	0,002	
	Krwawienia o 1-4 stopniu nasilenia w 7. tygodniu leczenia	RR=0,38 [0,23; 0,61]	<0,05	
	Krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia w 7. tygodniu leczenia	RR=0,28 [0,10; 0,81]	<0,05	

RR – ryzyko względne. RB – korzyść względna. Peto OR – iloraz szans obliczany metodą Peto.

Dodatkowo, w grupie badanej w badaniu PETIT, stosowanie eltrombopagu przez 7 tygodni wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia względem stanu wyjściowego. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo, po 7 tygodniach leczenia nie stwierdzono zmian częstości występowania krwawień w odniesieniu do wartości wyjściowych.

B. Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników badania RCT o akronimie PETIT2 wykazała, że zastosowanie eltrombopagu względem placebo, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie przez co najmniej 6 tygodni w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów w wieku od 1. roku życia do 5 lat oraz u pacjentów w wieku 12-17 lat w czasie 5-12. tygodnia trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie pierwszych 12 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania utrzymującej się odpowiedzi na leczenie,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem trwania ciągłej odpowiedzi na leczenie w randomizowanej fazie badania,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 13 tygodni (analiza autorów badania PETIT2),
- brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia krwawień o jakimkolwiek nasileniu, a także krwawień istotnych klinicznie (2-4 stopień nasilenia według WHO) w 12. tygodniu trwania randomizowanej fazy badania.

Tabela 39. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PETIT2 – skuteczność kliniczna.

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[6]-[8]	Odpowiedź na leczenie	RB=11,51 [2,24; 66,0]	0,0004	Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami na korzyść stosowania eltrombopagu
	Odpowiedź na leczenie w czasie 1-6 tygodni leczenia	RB=3,59 [1,73; 8,30]	0,00018	
	Odpowiedź na leczenie w czasie 1-12 tygodni leczenia	RB=3,61 [1,90; 7,67]	<0,0001	
	Utrzymująca się odpowiedź na leczenie	RB=11,97 [2,33; 68,57]	<0,0001	
	Zastosowanie terapii ratunkowej	RR=0,79 [0,36; 1,80]* OR=0,44 [0,2; 0,9]**	>0,05* 0,032**	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Krwawienia o 1-4 stopniu nasilenia w 12. tygodniu leczenia	RR=0,66 [0,42; 1,07]	>0,05	
	Krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia w 12. tygodniu leczenia	RR=0,69 [0,15; 3,36]	>0,05	

RR – ryzyko względne. RB – korzyść względna. OR – iloraz szans. *Obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej [6]. **dane

przedstawione w publikacji referencyjnej [6].

Ponadto, grupie badanej w badaniu PETIT2, stosowanie eltrombopagu przez 12 tygodni wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka krwawień o jakimkolwiek stopniu nasilenia, a także krwawień o nasileniu 2-4 stopnia względem stanu początkowego. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo, redukcja częstości występowania krwawień obserwowana w 12. tygodniu leczenia nie była statystycznie istotna w odniesieniu do wartości wyjściowych.

C. Wyniki agregacji danych z badania PETIT oraz PETIT2 wskazały, że podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 12-17 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-11 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 1-5 lat w czasie pierwszych 6 tygodni trwania fazy randomizowanej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych w randomizowanej fazie badań tj. w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 12-17 lat w randomizowanej fazie badań tj. w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-11 lat w randomizowanej fazie badań tj. w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia utrzymującej się odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów pediatrycznych w wieku 1-5 lat w randomizowanej fazie badań tj. w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawień o nasileniu 1-4 stopnia według klasyfikacji WHO w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni.

Tabela 40. Zestawienie zagregowanych wyników badania PETIT oraz badania PETIT2 – skuteczność kliniczna.

Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Odpowiedź na leczenie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia	RB=2,68 [1,67; 4,57]	<0,05	Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami na korzyść stosowania eltrombopagu
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie	RB=19,83 [3,72; 113,22]	<0,05	
Zastosowanie terapii ratunkowej	RR=0,41 [0,22; 0,78]	<0,05	
Krwawienia o nasileniu 1-4 stopnia według WHO	RR=0,51 [0,37; 0,76]	<0,05	

RR – ryzyko względne. RB – korzyść względna.

D. Analiza profilu bezpieczeństwa eltrombopagu przeprowadzona w oparciu o zagregowane dane z badania PETIT oraz PETIT2 wykazała, że podanie eltrombopagu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwawienia z błony śluzowej nosa w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych, w tym wystąpienia: nieprawidłowej aktywności aminotransferazy asparaginowej lub alaninowej, anemii, gorączki neutropenicznej, zapalenia dziąseł, grypy, jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, neutropenii, zapalenia płuc (w tym zapalenia płuc o etiologii grzybiczej), gorączki, infekcji dróg oddechowych, zapalenia spojówek, krwotoków, przełomu nadciśnieniowego, a także liszajca, wybroczyn skórnych oraz ospy wietrznej w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa o jakimkolwiek nasileniu w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia wymiotów o jakimkolwiek nasileniu w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- brakiem istotnych ($p > 0,05$) statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym wystąpienia: bólu głowy, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, biegunki, gorączki, zapalenia błony śluzowej nosa, bólu brzucha, nudności, bólu jamy ustnej i gardła, bólu zęba, bólu w nadbrzuszu, wysypki, wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginowej oraz nieżyty nosa w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia kaszlu o jakimkolwiek nasileniu w okresie obserwacji wynoszącym 7-13 tygodni.

Tabela 41. Zestawienie zagregowanych wyników badania PETIT oraz badania PETIT2 – profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Liczba pacjentów z jakimkolwiek ciężkim działaniem niepożądanym	RR=0,70 [0,28; 1,82]	>0,05	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
Liczba pacjentów z jakimkolwiek działaniem niepożądanym	RR=0,99 [0,85; 1,19]	>0,05	

RR – ryzyko względne.

Profil działań niepożądanych związanych z terapią eltrombopagiem był porównywalny we wszystkich kohortach wiekowych pacjentów i zgodny z profilem obserwowanym w ogólnej populacji chorych [19].

E. Długoterminowe obserwacje z badań retrospektywnych [9]-[11], [12], [82] potwierdziły, że zastosowanie eltrombopagu lub romiplostymu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u dzieci i młodzieży z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, a obydwa leki charakteryzują się dobrą tolerancją.

F. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się przede wszystkim na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

Podsumowując, na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych można wnioskować, że eltrombopag wykazuje dużą skuteczność w terapii przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej poprzez istotne statystycznie zwiększenie względem stosowania placebo szansy osiągnięcia płytkowej odpowiedzi na leczenie, redukcji częstości występowania krwawień, jak i zmniejszenie konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej u pacjentów pediatrycznych, u których dotychczasowe standardowe leczenie było nieskuteczne. Analizowany preparat cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania eltrombopagu

- [1] Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, i wsp. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol.* 2015 Aug;2(8):e315-25.
- [2] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00908037> (A Three Part, Staggered Cohort, Open-label and Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Eltrombopag, a Thrombopoietin Receptor Agonist, in Previously Treated Pediatric Patients With Chronic ITP), kwiecień/ maj 2016.
- [3] Bussel JB, Garcia De Miguel P, Despotovic J, i wsp. Eltrombopag treatment of childhood persistent and chronic immune thrombocytopenia: Final results of the petit study (TRA108062), a phase 2, placebo-controlled clinical trial. *Haematologica* 2014; 99 SUPPL. 1 (263-264).
- [4] Bussel J, Grainger J, Despotovic J, i wsp. Eltrombopag for the treatment of childhood chronic ITP: The PETIT study, a placebo-controlled clinical trial. *Haematologica* 2012; 97 SUPPL. 1 (201).
- [5] Blanchette VS, Grotzinger KM, Marcello L i wsp. Health-related quality of life in children with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag in the PETIT study. *Blood* 2012; 120(21), [Blood Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2012. Abstract No.2197. Poster].
- [6] Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, i wsp. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Oct 24;386(10004):1649-58.
- [7] Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, i wsp. Results from PETIT2 (TRA115450): A randomized placebo-controlled trial of eltrombopag treatment in pediatric patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2014; 99 (263).
- [8] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01520909> (A Two Part, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled and Open-label Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eltrombopag, a Thrombopoietin Receptor Agonist, in Pediatric Patients With Previously Treated Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). PETIT2: Eltrombopag in PEdiatric Patients With Thrombocytopenia From ITP), kwiecień/ maj 2016.

B. Badania o niższej wiarygodności lub niespełniające kryteriów włączenia do właściwej części analizy klinicznej dotyczące zastosowania eltrombopagu

- [9] Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, i wsp. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr.* 2014 Sep;165(3):600-5.e4.
- [10] Leven E, Hsieh L, Ramaswamy K, i wsp. Safe and Effective Use Of Romiplostim and Eltrombopag In Children With ITP. *Blood* 2013; Nov 15; 122 (21). <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/3541>, kwiecień/ maj 2016.
- [11] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01974232> (A Retrospective Chart Review of Thirty Three Children Who Have Received Clinical Treatment With Either Romiplostim or Eltrombopag From 2009-2013), kwiecień/ maj 2016.
- [12] Grainger J, Routledge D, Kruse A, i wsp. Thrombopoietin receptor agonists in paediatric ITP patients: long term follow up data in 34 patients. *Blood* 2014; 124: 4206.
- [13] Keefe PJ, Morrissey MC, McGuinn CE, Bussel JB. Randomized double-blind study of increasing doses of eltrombopag in patients with chronic ITP. *Blood* 2015; 126:23 (1057). <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1057>, kwiecień/ maj 2016.

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa eltrombopagu

EMA

- [14] Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®.
- [15] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa; eltrombopag (Revolade®).

FDA

- [16] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm207394.htm>, kwiecień/ maj 2016.
- [17] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm211796.htm>, [GlaxoSmithKline Safety Advisory: Notification Of Safety Information: Portal Venous System Thromboses in a Study of Patients With Chronic Liver Disease (ELEVATE)], kwiecień/ maj 2016.

Inne

- [18] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/revolade-eng.php>, kwiecień/ maj 2016.

D. Opracowania (badania) wtórne dotyczące zastosowania eltrombopagu

- [19] Ehrlich LA. Clinical Review. NDA 022291, S-015 Promacta® (eltrombopag) tablets. May 26, 2015.
- [20] National Institute for Health Research; Horizon Scanning Centre. Eltrombopag (Revolade) for children with chronic immune thrombocytopenic purpura. July 2014.

E. Badania nieopublikowane dotyczące zastosowania eltrombopagu

- [21] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02201290> (An Extension Study of Eltrombopag in Pediatric Patients With Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP), kwiecień/ maj 2016.
- [22] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01971684> (ICON1: Physician Treatment Decisions and Patient-Reported Outcomes in Pediatric Refractory Immune Thrombocytopenia), kwiecień/ maj 2016.
- [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957176> (Study 200170: A Rollover Study to Provide Continued Treatment With Eltrombopag), kwiecień/ maj 2016.
- [24] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01416311> (Drug Use Investigation for REVOLADE (Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura), kwiecień/ maj 2016.

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [25] Wire MB, Bruce J, Gauvin J, i wsp. A randomized, open-label, 5-period, balanced crossover study to evaluate the relative bioavailability of eltrombopag powder for oral suspension (PfOS) and tablet formulations and the effect of a high-calcium meal on eltrombopag pharmacokinetics when administered with or 2 hours before or after PfOS. Clin Ther. 2012 Mar;34(3):699-709.
- [26] Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, i wsp. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. Haematologica 2014; 99: 937–44.
- [27] Garzon AM, Mitchell WB. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia. Front Pediatr. 2015 Aug 13;3:70.
- [28] Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker ChWB, i wsp. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. Blood 2014, 20 Nov; 124 (22).
- [29] Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008235.
- [30] Zhang Y, Kolesar JM. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical therapeutics. 2011; 33(11):1560–1576.
- [31] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00487968> (Eltrombopag Pediatric Formulation Taste Testing in Healthy Adult Volunteers), kwiecień/ maj 2016.
- [32] Neunert CE. Thrombopoietin-receptor agonists in children with immune thrombocytopenia. Lancet 2015; vol 386 October 24: 1606-1609.
- [33] Milosevic I, Slade E, Drysdale H; COMPare project team. Eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia. Lancet. 2016 Jan 23;387(10016):336
- [34] Grainger JD; PETIT2 authors. Eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia - Authors' reply. Lancet. 2016 Jan 23;387(10016):336-7.
- [35] McGuinn C, Imahiyerobo A, Thompson MV, i wsp. Safety and efficacy of eltrombopag at escalated doses up to 150 mg in

- patients with persistent and chronic immune thrombocytopenia (ITP) not responsive To 75 mg. *Blood* 2013; 122 (21): 3559.
- [36] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01880047> (Safety and Efficacy of Eltrombopag at Escalated Doses up to 150mg in Patients With Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Not Responsive to 75 mg), kwiecień/ maj 2016.
- [37] Mitchell WB, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: a critical review. *Semin Hematol.* 2015 Jan;52(1):46-52.
- [38] Merli P, Strocchio L, Vinti L, i wsp. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia-associated disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(14):2243-56.
- [39] Mori M, Kato M, Koh K, Hanada R. Successful switching from eltrombopag to romiplostim in a pediatric patient with refractory chronic ITP. *Rinsho Ketsueki.* 2015 May;56(5):511-3.
- [40] Mazza P, Minoia C, Melpignano A, i wsp. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol.* 2016 Jan;95(2):239-44.
- [41] González-López TJ, Alvarez-Román MT, Pascual C, i wsp. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2015 Dec 28. doi: 10.1111/ejh.12725. [Epub ahead of print]
- [42] González-López TJ, Sánchez-González B, Pascual C, i wsp. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2015;26(1):83-6.
- [43] Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, i wsp. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):799-806.
- [44] Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, i wsp. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol.* 2013 Sep;98(3):323-30.
- [45] Tarantino MD, Fogarty PF, Shah P, Brainsky A. Dental procedures in 24 patients with chronic immune thrombocytopenia in prospective clinical studies of eltrombopag. *Platelets.* 2015;26(1):93-6.
- [46] Scaramucci L, Giovannini M, Niscola P. Reciprocal absence of cross-resistance between eltrombopag and romiplostim in two patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus.* 2014 Oct;12(4):605-7.
- [47] Scully M, Kaczmarek R, Myers B, i wsp. Eltrombopag named patient programme for patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157(2):259-60.
- [48] Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, i wsp. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012 Jul;28(3):249-58.
- [49] Corman SL, Mohammad RA. Eltrombopag: a novel oral thrombopoietin receptor agonist. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun;44(6):1072-9.
- [50] Altomare I, Wasser J, Pullarkat V. Bleeding and mortality outcomes in ITP clinical trials: a review of thrombopoietin mimetics data. *Am J Hematol.* 2012 Oct;87(10):984-7.
- [51] Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G. Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2012 Jun 1;30(6):483-95.
- [52] HAYES, Inc. Promacta (eltrombopag) tablets (GlaxoSmithKline) for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Lansdale, PA: HAYES, Inc, 2011.
- [53] Cook L, Cooper N. Eltrombopag--a novel approach for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: review and safety considerations. *Drug Des Devel Ther.* 2010 Jul 21;4:139-45.
- [54] Kühne T, Imbach P. Eltrombopag: an update on the novel, non-peptide thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2010 Jul;89 Suppl 1:67-74.
- [55] Bussel JB, Pinheiro MP. Eltrombopag. *Cancer Treat Res.* 2011;157:289-303.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [56] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, kwiecień/ maj 2016 rok.
- [57] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, kwiecień/ maj 2015 rok.
- [58] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, kwiecień/

maj 2016 rok.

- [59] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Revolade® opracowana przez Centrum HTA w Krakowie, kwiecień/maj 2016.
- [60] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1–12.
- [61] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [62] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336 (7651): 995–998.
- [63] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 19;328(7454):1490.
- [64] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [65] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6):683-691.
- [66] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [67] Song F, Altman DG, Glenny AM i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003; 326(7387):472.
- [68] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(6):841-854.
- [69] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004; 23(20):3105-3124.
- [70] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clin Trials* 2000; 21(5):488-497.
- [71] Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, i wsp. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 1356–62.
- [72] Kłoczko J, Szumowska A, Galar M. Małopłytkowość – wskazania do zastosowania cytokin płytkotwórczych. *Acta Haematologica Polonica* 2013; 44: 130–134.
- [73] Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:444-9.
- [74] Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, i wsp. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118: 28–36.
- [75] Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, i wsp. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 208–13.
- [76] Bussel JB, Provan D, Shamsi T, i wsp. 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.
- [77] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, i wsp. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393–402.
- [78] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, i wsp. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121: 537–45.
- [79] Neunert C, Lim W, Crowther M, i wsp. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190–207.
- [80] Klaassen RJ, Mathias SD, Buchanan G i wsp. Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 395–98.

[81] Provan D, Stasi R, Newland AC, i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–86.

[82] Neunert C, Despotovic J, Haley K, i wsp. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Aug;63(8):1407-13.

13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczących stosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci i młodzieży.	24
Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w czasie 1-6. tygodnia leczenia w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].	35
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w czasie 1-6. tygodnia leczenia w randomizowanej fazie badania w kohortach wiekowych; dane z referencji [1].	36
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; utrzymująca się odpowiedź na leczenie w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].	36
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania terapii ratunkowej w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].	37
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; krwawienia w skali WHO w w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].	38
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; zmiana jakości życia oceniana za pomocą punktacji w skali KIT; dane z referencji [19].	39
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej w populacji ogólnej; dane z referencji [6].	40
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej w subpopulacji pacjentów pochodzenia wschodnio-azjatyckiego; dane z referencji [6].	41
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej w kohortach wiekowych; dane z referencji [6].	42
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie 1-6 tygodni leczenia w fazie randomizowanej; dane z referencji [6].	42
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w jakimkolwiek czasie w trakcie 1-12 tygodni leczenia w fazie randomizowanej; dane z referencji [6].	43
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; utrzymująca się odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej; dane z referencji [6], [19].	44
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania terapii ratunkowej w randomizowanej fazie; dane z referencji [6].	44
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania terapii ratunkowej w randomizowanej fazie badania, w kohortach wiekowych; dane z referencji [6].	45
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; krwawienia w skali WHO w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].	46
Tabela 17. Skuteczność kliniczna eltrombopagu; wyniki z zakresu skuteczności klinicznej raportowane w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych kohortach wiekowych w otwartej fazie badania; dane z referencji [6].	47
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu; krwawienia w skali WHO w otwartej fazie badania; dane z referencji [6].	47
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; jakiegokolwiek działania	

niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].	48
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].	49
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [1].	50
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane raportowane w otwartej fazie leczenia; dane z referencji [1].	51
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].	52
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; ciężkie działania niepożądane, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].	53
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które raportowano w randomizowanej fazie badania; dane z referencji [6].	54
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych w trakcie leczenia; dane z referencji [6] - <i>Appendix</i> .	55
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem romiplostymu; wyniki z zakresu 3 głównych punktów końcowych; dane z referencji [9].	60
Tabela 28. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; mediana liczby płytek krwi w czasie randomizowanej fazy badania trwającej 8 tygodni (łącznie pacjenci pediatryczni oraz dorośli); dane z referencji [13].	65
Tabela 29. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) eltrombopagu; mediana liczby płytek krwi w czasie randomizowanej fazy badania trwającej 8 tygodni; dane z referencji [13].	65
Tabela 30. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, raportowane w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej [14].	67
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu względem placebo; ciężkie działania niepożądane raportowane w randomizowanej fazie badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].	74
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; działania niepożądane raportowane u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych eltrombopagiem w randomizowanej fazie badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].	78
Tabela 33. Podsumowanie zdarzeń u $\geq 1\%$ przypadków w obserwacjach postmarketingowych; dane z referencji [19].	80
Tabela 34. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; odpowiedź na leczenie w czasie pierwszych 6 tygodni randomizowanej fazy badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].	83
Tabela 35. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; utrzymująca się odpowiedź na leczenie w czasie randomizowanej fazy badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].	84
Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; konieczność zastosowania doraźnej terapii ratunkowej w czasie randomizowanej fazy badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].	85
Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) eltrombopagu względem placebo; krwawienia o nasileniu 1-4 stopnia według klasyfikacji WHO, raportowane w ostatnim tygodniu trwania fazy randomizowanej badań PETIT oraz PETIT2; dane z referencji [19].	86
Tabela 38. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PETIT – skuteczność kliniczna.	104
Tabela 39. Zestawienie wyników badania RCT o akronimie PETIT2 – skuteczność kliniczna.	105
Tabela 40. Zestawienie zagregowanych wyników badania PETIT oraz badania PETIT2 – skuteczność kliniczna.	107
Tabela 41. Zestawienie zagregowanych wyników badania PETIT oraz badania PETIT2 – profil bezpieczeństwa.	108
Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.	117
Tabela 43. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach:	

<i>PubMed, Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2016 rok)	118
Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2016 rok)	119
Tabela 45. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.	124
Tabela 46. Charakterystyka badań klinicznych o akronimach PETIT i PETIT2 włączonych do niniejszej analizy.	126
Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie PETIT w fazie <i>open-label, dose-finding</i> (kohorty pacjentów w zależności od wieku) [1].....	129
Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie PETIT w fazie <i>double-blind</i> [1].....	129
Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie PETIT2 [6].	130
Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania retrospektywnego [9]-[11].....	131
Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania retrospektywnego [12].	131
Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania retrospektywnego [82].	132
Tabela 53. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych.	133
Tabela 54. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie PETIT.	135
Tabela 55. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie PETIT2.....	135
Tabela 56. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.	136
Tabela 57. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	137
Tabela 58. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	137
Tabela 59. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	138
Tabela 60. Opis skali GRADE.	138
Tabela 61. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	138
Tabela 62. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	138
Tabela 63. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	139

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych.	121
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych.	122

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane/proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 1 . roku życia, nie wykazujących wystarczającej odpowiedzi na dotychczasowe standardowe leczenie (m.in. stosowanie glikokortykosteroidów i dożylnych immunoglobulin).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [56] i *Cochrane Collaboration* [57] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [58]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (K.M., J.K.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 20.03.2016–25.04.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2016). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, metaanaliz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych

medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania, nie ograniczono populacji pacjentów do dzieci i młodzieży. Odpowiednie opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne dotyczące zastosowania interwencji wnioskowanej oraz komparatora w analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych planowano wyodrębnić w drodze selekcji zidentyfikowanych doniesień naukowych na podstawie abstraktów lub/i pełnych tekstów publikacji.

Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja; przewlekła trombocytopenia immunologiczna)	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras OR Immune Thrombocytopenic Purpura OR Immune Thrombocytopenic Purpuras OR ITP OR Immune Thrombocytopenia OR Immune Thrombocytopenias OR autoimmune thrombocytopenia OR Autoimmune Thrombocytopenia OR Autoimmune Thrombocytopenias OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras OR Werlhof Disease OR Werlhof's Disease OR Werlhofs Disease OR morbus werlhof OR idiopathic thrombocytopaenia OR idiopathic thrombocytopenia OR chronic idiopathic thrombocytopaenia OR chronic idiopathic thrombocytopenia OR idiopathic thrombocytopaenia purpura OR idiopathic thrombocytopenia purpura
AND	
Interwencja wnioskowana (eltrombopag)	eltrombopag OR eltrombopag olamine OR Revolade OR Promacta OR SB-497 115 OR sb 497115 OR sb497115
AND	
Komparator 1 (placebo)	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do porównania interwencji wnioskowanej względem placebo (przy jednoczesnym stosowaniu najlepszej opieki podtrzymującej) – zastosowano jedynie słowa kluczowe dla problemu zdrowotnego i interwencji wnioskowanej.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 43. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2016 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny – przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna				
#1	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura OR Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras OR idiopathic thrombocytopaenia purpura ^{1,3} idiopathic AND thrombocytopenic AND ('purpura'/exp OR purpura) OR idiopathic AND thrombocytopenic AND purpuras OR idiopathic AND ('thrombocytopaenia'/exp OR thrombocytopaenia) AND ('purpura'/exp OR purpura) ²	7 894	13 778	352
#2	Immune Thrombocytopenic Purpura OR Immune Thrombocytopenic Purpuras ^{1,3} immune AND thrombocytopenic AND ('purpura'/exp OR purpura) OR immune AND thrombocytopenic AND purpuras ²	9 091	13	228
#3	Immune Thrombocytopenia OR Immune Thrombocytopenias ^{1,3} immune AND ('thrombocytopenia'/exp OR thrombocytopenia) OR immune AND thrombocytopenias ²	11 882	215	442
#4	Autoimmune Thrombocytopenia OR Autoimmune Thrombocytopenias ^{1,3} autoimmune AND ('thrombocytopenia'/exp OR thrombocytopenia) OR autoimmune AND thrombocytopenias ²	10 381	121	130
#5	Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras ^{1,3} autoimmune AND thrombocytopenic AND ('purpura'/exp OR purpura) OR autoimmune AND thrombocytopenic AND purpuras ²	8 928	13	54
#6	Werlhof Disease OR Werlhof's Disease OR Werlhofs Disease OR morbus werlhof ^{1,3} werlhof AND ('disease'/exp OR disease) OR werlhofs AND ('disease'/exp OR disease) OR morbus AND werlhof ²	8 015	385	1
#7	idiopathic thrombocytopaenia OR idiopathic thrombocytopenia ^{1,3} idiopathic AND ('thrombocytopaenia'/exp OR thrombocytopaenia) OR idiopathic AND ('thrombocytopenia'/exp OR thrombocytopenia) ²	8 509	14 855	197
#8	chronic idiopathic thrombocytopaenia OR chronic idiopathic thrombocytopenia ^{1,3} chronic AND idiopathic AND ('thrombocytopaenia'/exp OR thrombocytopaenia) OR chronic AND idiopathic AND ('thrombocytopenia'/exp OR thrombocytopenia) ²	2 193	4 172	109
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	15 297	15 298	814
Interwencja wnioskowana – eltrombopag (szerokie wyszukiwanie)				
#10	eltrombopag ^{1,3} 'eltrombopag'/exp OR eltrombopag ²	442	1 274	104
#11	Revolade ^{1,3} 'revolade'/exp OR revolade ²	442	1 238	8
#12	Promacta ^{1,3} 'promacta'/exp OR promacta ²	443	1 240	6
#13	SB-497 115 OR sb 497115 OR sb497115 ^{1,3} 'sb 497' AND 115 OR sb AND 497115 OR 'sb497115'/exp OR sb497115 ²	442	1 238	9
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	443	1 276	105
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (opracowania wtórne)				
#15	#9 AND #14	279	685	71
#16	#15*	94	10	13#
#17	#16^	80	10	-
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie)				
#18	#9 AND #14	279	685	71
#19	#18**	71	40	58#
#20	#19^	65	39	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed¹ = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase² = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane³ = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed¹ = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase² = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane³ = Cochrane Central Register of Controlled Trials; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; # Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne, randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych eltrombopagu w bezpośrednim porównaniu do placebo u pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Odnaleziono także retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące zastosowania eltrombopagu u dzieci i młodzieży w analizowanym wskazaniu klinicznym.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2016 rok)

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	Eltrombopag	3
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	Eltrombopag	10
European Medicines Agency (EMA)	#1	Eltrombopag AND immune thrombocytopenic purpura	98
Food and Drug Administration (FDA)	#1	Eltrombopag AND immune thrombocytopenic purpura	14
Health Canada (HC)	#1	Eltrombopag	11
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	Eltrombopag	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	Eltrombopag	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	Eltrombopag	19
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	Eltrombopag	2
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	Eltrombopag	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	Eltrombopag	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	Eltrombopag	1
Trip Database	#1	Eltrombopag AND immune thrombocytopenic purpura	111
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	Eltrombopag AND immune thrombocytopenic purpura	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	Eltrombopag	101
American Society of Hematology, www.hematology.org	#1	Eltrombopag	27
European Hematology Association, www.ehaweab.org	#1	Eltrombopag	5
International Society for Experimental Hematology, www.iseh.org	#1	Eltrombopag	2

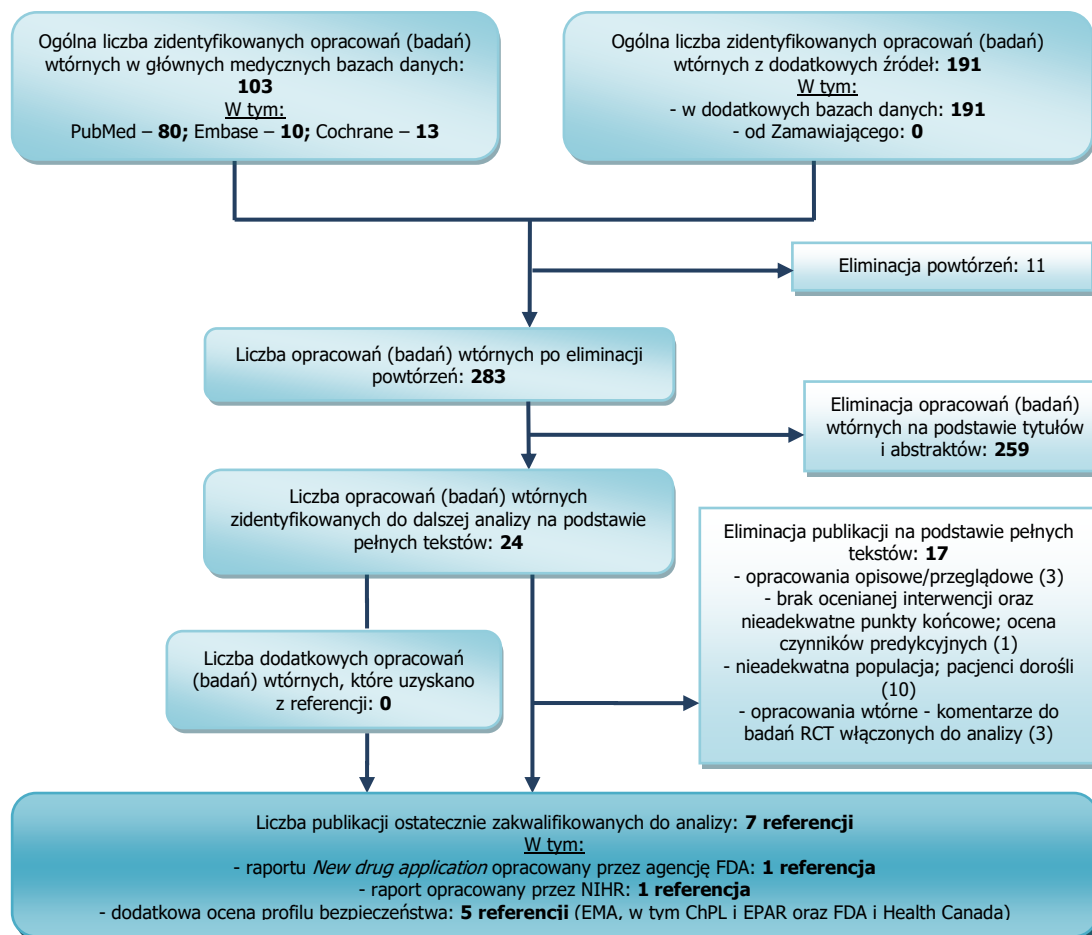
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania

(badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu stosowanego u pacjentów pediatrycznych w analizowanym wskazaniu.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkadziesiąt publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej eltrombopagu stosowanego u pacjentów pediatrycznych w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – szerokie wyszukiwanie

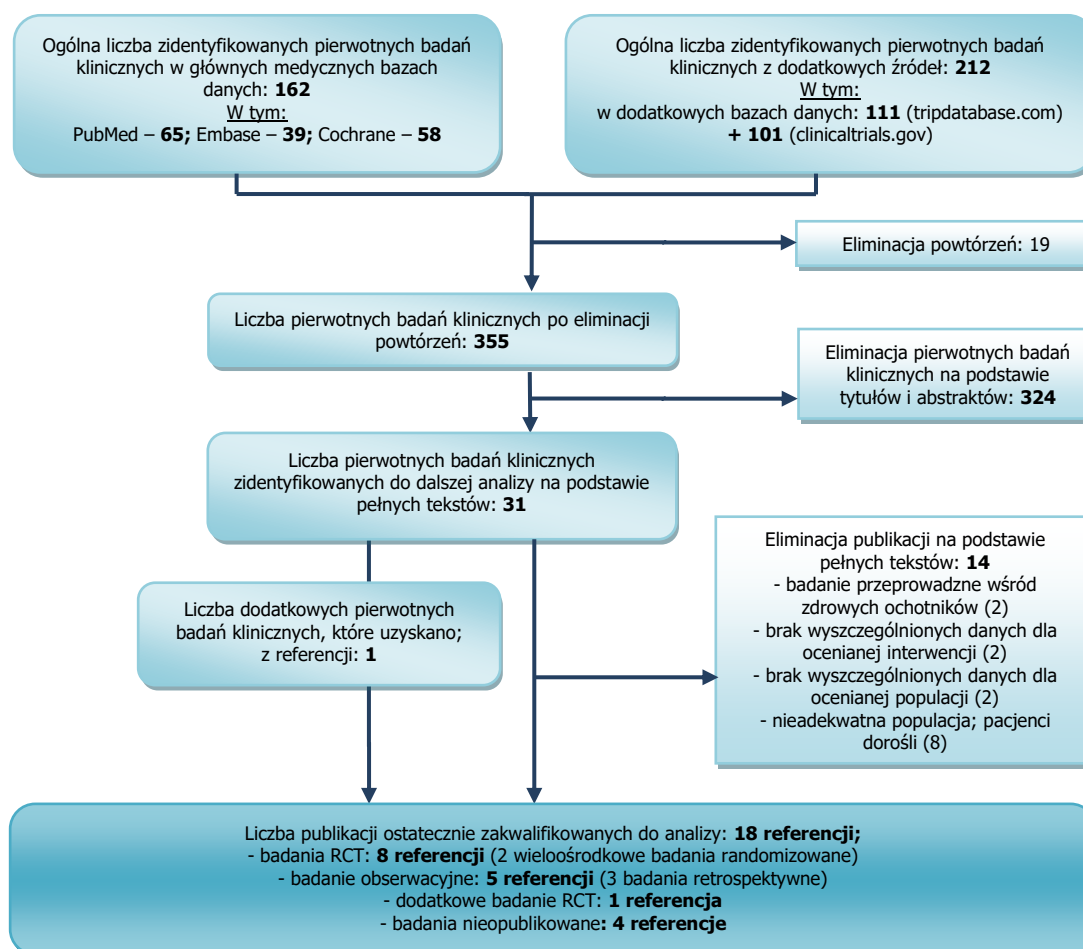


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 raport NDA (ang. *New drug application*) dotyczących oceny efektywności klinicznej eltrombopagu stosowanego u pacjentów pediatrycznych w analizowanym wskazaniu, opracowany na potrzeby decyzyjne agencji FDA [19],
- 1 raport opracowany przez *National Institute for Health Research* (NIHR) [20],
- 5 publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu (opracowania europejskiej agencji EMA – ChPL [14], EPAR [15], a także informacje przedstawione na stronie internetowej amerykańskiej agencji FDA [16], [17] oraz agencji *Health Canada* [18]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – szerokie wyszukiwanie



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach PETIT [1]-[5] oraz PETIT2 [6]-[8] oceniające efektywność eltrombopagu względem placebo w populacji pediatrycznej,
- 3 retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące stosowanie eltrombopagu lub romiplostmu w populacji pediatrycznej [9]-[11], [12], [82],
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania rosnących dawek eltrombopagu w populacji pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych [13],
- 4 badania nieopublikowane opisane na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrial.gov)

[21], [22], [23], [24].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych, z wyjątkiem:

- badań klinicznych, w których eltrombopag stosowano w innym wskazaniu niż analizowane, w tym dotyczących leczenia ostrej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej,
- badań klinicznych, w których eltrombopag stosowano w leczeniu chorych powyżej 18. roku życia,
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, metaanalizą, analizą zbiorczą), farmakoeconomicznych i oceniających efektywność kosztową, a także jakichkolwiek badań wtórnych, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej,
- badań: oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach lub z zastosowaniem modeli zwierzęcych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 45. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Ocena zastosowania eltrombopagu w formułacji odpowiedniej do stosowania u dzieci – badanie przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników	Wire 2012 [25], NCT00487968 [31]
Opracowanie przeglądowe dotyczące zastosowania eltrombopagu i romiplostymu u dzieci z ITP	Garzon 2015 [27], Mitchell 2015 [37], Merli 2015 [38]
Opracowanie wtórne (metaanaliza) – brak ocenianej interwencji oraz nieadekwatne punkty końcowe; ocena czynników predykcyjnych u dzieci z przewlekłą ITP	Heitink-Pollé 2014 [28]
Opracowania wtórne (metaanalizy i przeglądy systematyczne bez metaanalizy, raporty typu <i>technology assessment</i>) – nieadekwatna populacja; pacjenci dorośli	Zeng 2011 [29], Zhang 2011 [30], Cooper 2012 [48], Corman 2010 [49], Altomare 2012 [50], Boyers 2012 [51], HAYES Inc. 2011 [52]
Opracowania przeglądowe – nieadekwatna populacja; pacjenci dorośli	Cook 2010 [53], Kühne 2010 [54], Bussel 2011 [55]
Badania pierwotne – brak wyszczególnionych danych dla ocenianej interwencji (eltrombopagu)	Ghanima 2014 [26], Mori 2015 [39]
Badanie pierwotne dotyczące eltrombopagu – brak wyszczególnionych danych dla ocenianej populacji (uwzględniono 2 pacjentów w wieku >12 lat, nie podano odrębnych wyników)	McGuinn 2013 [35], NCT01880047 [36]
Badania pierwotne dotyczące zastosowania eltrombopagu u pacjentów dorosłych z przewlekłą ITP	Mazza 2016 [40], González-López 2015 [41], González-López 2015 [42], Tomiyama 2012 [43], Katsutani 2013 [44], Tarantino 2015 [45], Scaramucci 2014 [46], Scully 2012 [47]
Opracowanie będące komentarzem do badań PETIT i/lub PETIT2	Neunert 2015 [32], Milosevic 2016 [33], Grainger 2016 [34]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade® (eltrombopag) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [59].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 46. Charakterystyka badań klinicznych o akronimach PETIT i PETIT2 włączonych do niniejszej analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie o akronimie PETIT (Bussel i wsp., 2015) [1]-[5]</p>	<p>Wieloośrodkowe (22 ośrodki kliniczne w USA, Wielkiej Brytanii, Kanadzie, Hiszpanii, Francji i Holandii), randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem (grupy równoległe), obejmujące 3 fazy, typ IIA[^].</p> <p>Typ hipotezy badawczej: <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: 02 X 2009 – 22 VII 2011 (faza <i>open-label dose-finding</i>); 17 III 2010 – 15 I 2013 (faza <i>double-blind</i>).</p> <p>Sponsor: <i>GlaxoSmithKline</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=45.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=22.</p> <p>Okres leczenia: faza otwarta (<i>dose-finding</i>) – 24 tygodnie; faza podwójnie zamaskowana – 7 tygodni; faza otwarta – 24 tygodnie.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi 50×10^9/litr lub więcej w określonym czasie leczenia (płytkowa odpowiedź na leczenie), - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - zmniejszenie objawów krwawień, w tym krwawień określonych jako istotne klinicznie, - zmniejszenie intensywności lub zakończenie standardowego leczenia towarzyszącego, - konieczność zastosowania leczenia doraźnego ("ratunkowego"), - jakość życia (ang. <i>quality of life</i>; QoL).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</u> - jakichkolwiek działań niepożądanych, - ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych, - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p>	<p>Wykluczenie w fazie leczenia z podwójnym zamaskowaniem:</p> <p><u>grupa badana:</u> - wycofanie zgody na udział w badaniu – 1 pacjent, - niespełnienie dalszych kryteriów włączenia do badania – 1 pacjent, - utrata z okresu obserwacji – 1 pacjent .</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> - otrzymanie eltrombopagu zamiast placebo – 1 pacjent.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> - wiek: 1-17 lat, - udokumentowana diagnoza przewlekłej trombocytopenii immunologicznej (trwającej ≥ 6 miesięcy) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi <i>International Working Group</i>, - liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9$/litr w pierwszym tygodniu badania, - nawrót lub oporność choroby po ≥ 1 wcześniejszym leczeniu immunologicznej trombocytopenii lub brak możliwości kontynuacji innego leczenia ze względów medycznych, - możliwe było jednoczesne stosowanie innych leków podtrzymujących np. kortykosteroidów w przypadku gdy podawane były w stałych dawkach, - świadoma zgoda prawnego opiekuna na udział dziecka w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> - rozpoznanie innych schorzeń hematologicznych (np. nieprawidłowej aglutynacji płytek krwi, zespołu Evansa lub wtórnej trombocytopenii immunologicznej).</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie o akronimie PETIT2 (Grainger i wsp., 2015) [6]-[8]</p>	<p>Wieloośrodkowe (38 ośrodków klinicznych w Argentynie, Czechach, Niemczech, Hong Kongu, Izraelu, Włoszech, Rosji, Hiszpanii, Tajwanie, Tajlandii, USA i Wielkiej Brytanii), randomizowane badanie kliniczne fazy 3, z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem (grupy równoległe), obejmujące 2 fazy, typ IIA[^].</p> <p>Typ hipotezy badawczej: superiority.</p> <p>Czas trwania badania: 15 III 2012 – 2 I 2014.</p> <p>Sponsor badania: <i>GlaxoSmithKline</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=63.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=29.</p> <p>Okres leczenia: faza podwójnie zamaskowana – 13 tygodni; faza otwarta – 24 tygodnie.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi 50×10^9/litr lub więcej w określonym czasie leczenia (płytkowa odpowiedź na leczenie), - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - zmniejszenie objawów krwawień, w tym krwawień określonych jako istotne klinicznie, - zmniejszenie intensywności lub zakończenie leczenia towarzyszącego, - konieczność zastosowania leczenia doraźnego ("ratunkowego"). <p><u>Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakichkolwiek działań niepożądanych, - ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych, - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. 	<p>Wykluczenie w fazie leczenia z podwójnym zamaskowaniem</p> <p><u>grupa badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych – 2 pacjentów, <p><u>grupa kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - krwawienie w obrębie układu pokarmowego – 1 pacjent. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 1-17 lat, - udokumentowane rozpoznanie przewlekłej trombocytopenii immunologicznej (trwającej >12 miesięcy) zgodnie z wytycznymi <i>International Working Group</i>, - liczba płytek krwi $<30 \times 10^9$/litr, - nawrót lub oporność choroby po ≥ 1 wcześniejszym leczeniu immunologicznej trombocytopenii lub brak możliwości kontynuacji innego leczenia, - możliwe było jednoczesne przyjmowanie innych leków stosowanych w terapii trombocytopenii immunologicznej w przypadku gdy podawane były one w stałych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, - świadoma zgoda prawnego opiekuna na udział dziecka w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
<p>Ramaswamy i wsp., 2014 [9]-[11]</p>	<p>Dwuośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w USA), obserwacyjne badanie retrospektywne, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: 2009 – 2013.</p> <p>Sponsor badania: <i>National Institutes of Health, King Faisal International Prize for Medicine, Children's Cancer and Blood Foundation, GlaxoSmithKline, Amgen Inc.</i> Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=12 lub romiplostym, N=21.</p> <p>Okres leczenia [zakres]: eltrombopag - 23-53 miesiące; romiplostym - 6-44 miesiące.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$/litr w czasie 2 kolejnych tygodni, - zwiększenie liczby płytek krwi $\geq 20 \times 10^9$/litr względem wartości wyjściowych w czasie 2 kolejnych tygodni, - odsetek tygodni, w czasie których pacjenci osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$/litr, niezależnie od zastosowania terapii ratunkowej. 	<p>Brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≤ 21 lat z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną trwającą >6 miesięcy i rozpoznaną zgodnie z kryteriami <i>American Society of Hematology</i>.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.				
Grainger i wsp., 2014 [12]	<p>Wieloośrodkowe (5 ośrodków klinicznych w Wielkiej Brytanii), obserwacyjne badanie retrospektywne, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: 2009 – 2014.</p> <p>Sponsor badanie: <i>brak danych</i>. Badanie nieopublikowane [dostępny abstrakt konferencyjny].</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=28 lub romiplostym, N=5 lub eltrombopag i romiplostym, N=1.</p> <p>Okres leczenia [mediana]: eltrombopag - 30 miesięcy; romiplostym - 13 miesięcy.</p>	Brak zdefiniowanych punktów końcowych [abstrakt].	Z dalszego leczenia zrezygnowało: 4 chorych z obawy o potencjalne działania niepożądane; 4 pacjentów - z powodu braku odpowiedzi na zastosowaną terapię; 3 chorych nie stosowało się do zaleceń lekarskich, a 1 pacjent został wycofany z badania z powodu wystąpienia zmętnienia soczewki oka.	Brak danych [abstrakt].
Neunert i wsp., 2016 [82]	<p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków klinicznych w USA), obserwacyjne badanie retrospektywne, typ IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: 1 I 2009 – 31 XI 2014.</p> <p>Sponsor badanie: <i>Terrana Fund for ITP Research, NIH</i>. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad/ NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: niska.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=28 lub romiplostym, N=43 lub eltrombopag i romiplostym, N=8.</p> <p>Okres leczenia [mediana]: eltrombopag – 7,4 miesięcy; romiplostym – 6,3 miesięcy.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> - zwiększenie liczby płytek krwi $\geq 20 \times 10^9$/litr względem wartości wyjściowych w czasie 2 kolejnych tygodni, bez jednoczesnego wdrożenia nowego/ większych dawek leczenia standardowego, - osiągnięcie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$/litr, bez konieczności terapii ratunkowej.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</u> - jakichkolwiek działań niepożądanych.</p>	Z leczenia zrezygnowało 14 pacjentów stosujących eltrombopag oraz 33 chorych stosujących romiplostym.	<p><u>Kryteria włączenia</u> - pacjenci w wieku 0 - <18 lat z przetrwałą lub przewlekłą lub nowo zdiagnozowaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub wtórną małopłytkowością immunologiczną.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> - wcześniejsze stosowanie agonistów receptora dla tromboopoetyny.</p>
Keefe i wsp., 2015 [13]	<p>Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem (grupy równoległe), typ IIA[^].</p> <p>Typ hipotezy badawczej: <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania:</p>	<p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=17.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=9.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> - zwiększenie liczby płytek krwi.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</u> - jakichkolwiek działań</p>	Z 35 pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, 26 ukończyło 8-tygodniową, randomizowaną fazę	<p><u>Kryteria włączenia</u> - pacjenci w wieku ≤ 1. roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których liczba płytek krwi wynosiła $< 50 \times 10^9$/litr pomimo co najmniej 3-tygodniowej terapii eltrombopagiem w dawce 75 mg/dobę.</p>

Revolade® (eltrombopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	brak danych. Sponsor badanie: <i>Baxter, Amgen, Novartis, GlaxoSmithKline</i> i inni. Badanie opublikowane na stronie internetowej czasopisma <i>Blood</i> . Ocena w skali Jadad: niemożliwa do oszacowania. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: niemożliwy do oszacowania; jakość wyników: średnia.	Okres leczenia: faza podwójnie zamaskowana – 8 tygodni; faza otwarta – 24 tygodnie.	niepożądanych.	badania. W otwartej fazie badania, z dalszego leczenia eltrombopagiem zrezygnowało 3 pacjentów.	

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie PETIT w fazie *open-label, dose-finding* (kohorty pacjentów w zależności od wieku) [1].

	Wiek: 12-17 lat N=5	Wiek: 6-11 lat N=5	Wiek: 1-5 lat N=5
Wiek (mediana, zakres [lata])	14 [14–14]	10 [9–10]	4 [3–4]
Płeć męska (n, %)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)
Płeć żeńska (n, %)	3 (60%)	2 (40%)	3 (60%)
Masa ciała (mediana, zakres [kg])	79 [70–93]	40 [36–41]	22 [16–23]
Czas trwania trombocytopenii immunologicznej: 6-12 miesięcy (n, %)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)
Czas trwania trombocytopenii immunologicznej: ≥12 miesięcy (n, %)	5 (100%)	3 (60%)	4 (80%)
Splenektomia (n, %)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Liczba płytek krwi ≤15×10⁹/litr (n, %)	4 (80%)	2 (40%)	4 (80%)
Jednoczesne stosowanie innych leków w terapii trombocytopenii immunologicznej (n, %)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)

Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie PETIT w fazie *double-blind* [1].

	Eltrombopag N=45	Placebo N=22
Wiek (średnia, 95%CI [lata])	9 [8–10]	10 [8–12]
Płeć męska (n, %, 95%CI)	18 (40%) [26–56]	9 (41%) [21–64]

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Płeć żeńska (n, %, 95%CI)	27 (60%) [44–74]	13 (59%) [36–79]
Masa ciała (średnia, 95%CI [kg])	39 [34–45]	43 [33–53]
Czas trwania trombocytopenii immunologicznej: 6-12 miesięcy (n, %, 95%CI)	8 (18%) [8–32]	2 (9%) [1–29]
Czas trwania trombocytopenii immunologicznej: ≥12 miesięcy (n, %, 95%CI)	37 (82%) [68–92]	20 (91%) [71–99]
Splenektomia (n, %)	5 (11%) [4–24]	0 [0–15]
Liczba płytek krwi ≤15×10⁹/litr (n, %)	23 (51%) [36–66]	11 (50%) [28–72]
Wyjściowa liczba płytek krwi (średnia, SD [x10⁹/litr])	15,5 [8,0]	12,4 [8,8]
Wyjściowe stosowanie leków w terapii trombocytopenii immunologicznej (n, %, 95%CI)	5 (11%) [4–24]	2 (9%) [1–29]
Wcześniejsze stosowanie leków w terapii trombocytopenii immunologicznej (n, %, 95%CI)	43 (96%) [85–99]	22 (100%) [85–100]
Wcześniejsze stosowanie ≥2 terapii trombocytopenii immunologicznej (n, %)	38 (84%)	19 (86%)
Rasa biała (n, %, 95%CI)	40 (89%) [76–96]	20 (91%) [71–99]
Rasa inna (n, %, 95%CI)	5 (11%) [4–24]	2 (9%) [1–29]

Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania RCT o akronimie PETIT2 [6].

	Eltrombopag N=63	Placebo N=29
Wiek (średnia, zakres [lata])	9,4 [8,2–10,5]	9,8 [8,3–11,3]
Płeć męska (n, %, 95%CI)	33 (52%) [39–65]	15 (52%) [33–71]
Waga ciała (średnia, zakres [kg])	41,0 [35,5–46,4]	42,7 [33,2–52,3]
Rasa wschodnio-azjatycka (n, %, 95%CI)	20 (32%) [21–45]	10 (34%) [18–54]
Rasa inna* (n, %, 95%CI)	43 (68%) [55–79]	19 (66%) [46–82]
Czas od rozpoznania trombocytopenii immunologicznej (średnia, SD [miesiące])	41 [34,1]	53 [40,3]
Splenektomia (n, %, 95%CI)	4 (6%) [2–15]	0 [0–12]
Liczba płytek krwi ≤15×10⁹/litr (n, %, 95%CI)	38 (60%) [47–72]	19 (66%) [46–82]
Wyjściowe stosowanie leków w terapii trombocytopenii immunologicznej (n, %, 95%CI)	13 (21%) [11–33]	1 (3,4%) [0–18]
Wcześniejsza terapia trombocytopenii immunologicznej (n, %)		
Jakakolwiek	60 (95%) [87–99]	28 (97%) [82–100]
≥2 terapie	46 (73%)	26 (90%)
Rytuksymab	9 (14%)	6 (21%)
Anty-D	13 (21%)	3 (10%)

* rasa: biała (arabska, północno-afrykańska, europejska), afroamerykańska, mieszana.

Revolade® (eltrombopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza kliniczna (AK). Przegląd systematyczny badań.



Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania retrospektywnego [9]-[11].

	Eltrombopag N=12	Romiplostym N=21
Wiek (średnia, zakres [lata])	14,5 (3 - 19 lat)	11,5 (19 miesięcy - 19 lat)
Waga (średnia [kg])	55,2	57,6
Liczba pacjentów w wieku ≤3. roku życia (n)	1	1
Średnia liczba wcześniejszych terapii	3,6	3,6
Czas od rozpoznania ITP do rozpoczęcia terapii za pomocą agonistów receptora TPO (mediana [lata])	3,6	3,25
Początkowa liczba płytek krwi	25x10 ⁹ /litr	20x10 ⁹ /litr
Pacjenci z wyjściową liczbą płytek krwi ≥30x10⁹/litr (n)	2	5
Splenektomia (n, %)	2 (17%)	1 (5%)

Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania retrospektywnego [12].

	Eltrombopag (N=28) lub romiplostym (N=5) lub obydwa (N=2)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii agonistami receptora dla TPO (mediana, zakres [lata])	10 (2-17)
Płeć męska/żeńska (n)	20/ 14
Rasa biała (%)	70%
Rasa azjatycka (%)	12%
Rasa arabska (%)	9%
Rasa latynoska (%)	6%
Rasa mieszana (%)	3%
Co najmniej 1 wcześniejsza terapia (n, %)	34 (100%)
Co najmniej 3 wcześniejsze terapia (n, %)	14 (41%)
Wcześniejsza terapia glikokortykosteroidami (n, %)	24 (71%)
Wcześniejsza terapia dożylnymi immunoglobulinami (n, %)	23 (68%)
Wcześniejsza terapia rytuksymabem (n, %)	17 (50%)
Wcześniejsza terapia immunoglobuliną anty-D (n, %)	9 (27%)
Splenektomia (n, %)	1 (3%)

W publikacji [13] dostępnej tylko na stronie internetowej czasopisma *Blood* nie przedstawiono charakterystyki włączonej populacji pacjentów. Charakterystyka badań i populacji pacjentów włączonych do prób dotyczących zastosowania rytuksymabu przedstawiona została w rozdziale 15.6.

Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania retrospektywnego [82].

	Eltrombopag N=36	Romiplostym N=51
Wiek (średnia, SD [lata])	13.8 (3.4)	10.9 (5.2)
Płeć żeńska (n, %)	22 (61.1%)	33 (64.7%)
Pierwotna idopatyczna małopłytkowość immunologiczna (n, %)	30 (83%)	42 (82%)
Nowo zdiagnozowana ITP (n, %)	1 (2.8%)	13 (25.5%)
Przetrwała ITP (n, %)	9 (25%)	10 (19.6%)
Przewlekła ITP (n, %)	26 (72.2%)	28 (54.9%)
Początkowa liczba płytek krwi [mediana]	13×10 ⁹ /l	10×10 ⁹ /l
Splenektomia (n, %)	3 (8.3%)	12 (23.5%)
Jednoczesna terapia ITP w momencie rozpoczęcia stosowania eltrombopagu lub romiplostymu (n, %)		
Glikokortykosteroidy (n, %)	9 (25%)	21 (42%)
Dożylne immunoglobuliny (n, %)	7 (19%)	18 (35%)
Rytuksymab (n, %)	1 (3%)	6 (11%)
Mykofenolan (n, %)	2 (6%)	1 (2%)
6-merkaptopuryna (n, %)	1 (3%)	3 (6%)

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 4 badania nieopublikowane (badania trwające i rekrutujące pacjentów, badania zakończone, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji pediatrycznej.

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego zawierającego eltrombopag, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 53. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[21]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02201290.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Extension Study of Eltrombopag in Pediatric Patients With Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline.</p>	<p>Badanie interwencyjne 3. fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej. Końcowa klasyfikacja: ocena bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Cel: leczenie.</p>	<p>Aktualnie (kwiecień/ maj 2016) trwa rekrutacja pacjentów.</p>	<p>- wiek 1-17 lat,</p> <p>- wcześniejszy udział i zakończenie leczenia w ramach obu faz badania RCT o akronimie PETIT2,</p> <p>- pisemna zgoda na udział w badaniu wyrażona przez rodziców/ prawnych opiekunów i pacjentów w wieku >6 lat.</p>	10	eltrombopag, tabletki lub zawiesina doustna	czerwiec 2013/ kwiecień 2019

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[22]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01971684. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> ICON1: Physician Treatment Decisions and Patient-Reported Outcomes in Pediatric Refractory Immune Thrombocytopenia. <u>Sponsor badania:</u> Children's Hospital Boston.</p>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.	Aktualnie (kwiecień/ maj 2016) trwa rekrutacja pacjentów.	<p>- wiek 1-17 lat, - lekooporna małopłytkowość immunologiczna lub zespół Evansa, - rozpoczęcie drugiego rzutu leczenia definiowanego jako zastosowanie terapii innej niż: glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, immunoglobulina anty-D, kwas aminokapronowy, - rozpoczęcie monoterapii.</p>	120	leki stosowane w terapii 2-go rzutu: - eltrombopag, - romiplostym, - rytuksymab, - mykofenolan mofetylu, - sirolimus, - 6-merkaptopuryna	sierpień 2013/ grudzień 2016
[23]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01957176. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Study 200170: A Rollover Study to Provide Continued Treatment With Eltrombopag. <u>Sponsor badania:</u> Novartis.</p>	Badanie interwencyjne 4. fazy, otwarte, bez randomizacji i grupy kontrolnej. Końcowa klasyfikacja: ocena bezpieczeństwa terapii. Cel: leczenie.	Aktualnie (kwiecień/ maj 2016) trwa rekrutacja pacjentów.	<p>- wiek ≥ 1. roku życia, - udział w badaniu klinicznym dotyczącym oceny efektów klinicznych eltrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych, sponsorowanym przez firmę GlaxoSmithKline.</p>	100	eltrombopag, tabletki lub zawiesina doustna w zakresie dawek 12,5 - 75 mg	październik 2013/ grudzień 2023
[24]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01416311. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Drug Use Investigation for REVOLADE (Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura). <u>Sponsor badania:</u> Novartis.</p>	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Badanie w toku; rekrutacja pacjentów zakończona (kwiecień/ maj 2016).	<p>- rozpoznanie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej - narodowość japońska.</p>	1000	eltrombopag	grudzień 2010/ październik 2016

14.6. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 54. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie PETIT.

	Badanie kliniczne o akronimie PETIT [1]-[5]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

Tabela 55. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie PETIT2.

	Badanie kliniczne o akronimie PETIT2 [6]-[8]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Randomizacja ze stratyfikacją
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

Ocena wiarygodności randomizowanego badania [13] w skali *Jadad* była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak w referencyjnej publikacji (dostępnej na stronie internetowej czasopisma *Blood*) odpowiednich danych dotyczących metodyki badania.

14.7. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE

Tabela 56. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Badanie kliniczne o akronimie PETIT [1]-[5]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe (22 ośrodki kliniczne na świecie), randomizowane badanie II fazy z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją, relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do obu grup.	
Badanie kliniczne o akronimie PETIT2 [6]-[8]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe (38 ośrodków klinicznych w 12 państwach), randomizowane badanie III fazy z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją, relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do obu grup..	
Badanie obserwacyjne [9]-[11]	
Rodzaj badania: badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 2 ośrodkach klinicznych w USA, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie o niższej wiarygodności, obejmujące małą liczbę pacjentów otrzymujących eltrombopag lub romiplostym <i>off-label</i> ; w badaniu przeprowadzono analizę opisową.	
Badanie obserwacyjne [12]	
Rodzaj badania: badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 5 ośrodkach klinicznych w Wielkiej Brytanii, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: badanie o niższej wiarygodności, obejmujące małą liczbę pacjentów otrzymujących eltrombopag lub romiplostym <i>off-label</i> ; w badaniu przeprowadzono analizę opisową. Brak publikacji pełnotekstowej (kwiecień/ maj 2016); wyniki badania przedstawiono w oparciu o dostępny abstrakt konferencyjny.	
Badanie kliniczne [13]	
Rodzaj badania: randomizowane badanie z grupą kontrolną i z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: niemożliwe do oceny
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania; do badania włączono zarówno pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych – brak możliwości wyekstrahowania szczegółowych danych/ wyników dotyczących zastosowania leku u dzieci. Nie podano informacji odnośnie ośrodka/ów klinicznych, w których wykonywano badanie. Badanie to jest dostępne tylko na stronie internetowej czasopisma <i>Blood</i> .	

14.8. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 57. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza
Ocena jakości życia; The Kids' ITP Tools (KIT)	Ankieta ta obejmuje ocenę 5 domen związanych: <ul style="list-style-type: none"> • z działaniami niepożądanymi zastosowanej terapii, • z zastosowanym leczeniem, • z chorobą podstawową, • z aktywnością chorego, • z rodziną chorego. Część wypełniana przez dzieci obejmuje 26 pozycji oraz 1 otwarte pytanie kończące; do odpowiedzi z zastosowaniem 6-stopniowej skali Likerta (0-wcale, 1- prawie wcale, 2- nieznacznie, 3- trochę, 4- całkiem znacznie, 5- znacznie, 6- w dużym stopniu, 9- nieoznaczalnie). Badanie dotyczy 7 dni trwania przewlekłej małopłytkowości immunologicznej oraz 2 dni trwania ostrej postaci ITP [19].
Nasilenie krwawień w skali WHO	stopień 0 – brak krowienia stopień 1 – wybroczyny stopień 2 – nieznaczna utrata krwi stopień 3 – duża utrata krwi stopień 4 - wyniszczająca utrata krwi
National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) wersja 3.0.	Klasyfikacja służąca m.in. do oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych; 1. stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2. stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3. stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane. 4. stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące upośledzenie funkcjonowania. 5. stopień nasilenia: zgon spowodowany działaniem niepożądanym.
MedDRA; Medical Dictionary for Regulatory Activities	Słownik terminów medycznych stosowany w celu klasyfikacji informacji dotyczących działań niepożądanych. Pozwala na odpowiednie kodowanie działań niepożądanych i przypisanie ich do odpowiedniej kategorii. Słownik MedDRA jest międzynarodowym standardowym słownikiem terminów stosowanych podczas zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie rejestracji leków.

14.9. TABELE POMOCNICZE

Tabela 58. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 59. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 60. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:	Zwiększ punktację w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1		
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.		+1
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt		+1

Tabela 61. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

*na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 62. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 63. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna