



**Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych**

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



Kraków, listopad 2018

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p><b>Analizę kliniczną opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p><b>Autorzy analizy klinicznej</b></p>	<p><b>Imię i nazwisko</b> (inicjały)</p>	<p><b>Stanowisko</b></p>	<p><b>Wkład pracy</b></p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p><b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Novartis Poland Sp. z o.o. Marynarska 15 02-674 Warszawa</p>		
<p><b>Konflikt interesów</b></p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ .....	5
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	8
STRESZCZENIE .....	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	14
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	14
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	14
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	15
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	16
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	17
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	18
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	19
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	20
2.8. METODY EKSTRAKCY DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	22
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	23
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	24
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	27
4.1. WSTĘP .....	27
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	28
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NABYTĄ, CIĘŻKĄ POSTACIĄ NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA OPORNOŚĆ NA LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE I NIE SĄ ODPOWIEDNIMI KANDYDATAMI DO TRANSPLANTACJI KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH .....	29
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU NABYTEJ, CIĘŻKIEJ POSTACI NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ .....	34
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU NABYTEJ CIĘŻKIEJ POSTACI NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ .....	43
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU NABYTEJ, CIĘŻKIEJ POSTACI NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ .....	46
6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANAZOLU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NABYTĄ, CIĘŻKĄ POSTACIĄ NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA OPORNOŚĆ NA LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE .....	50
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	54
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	54
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	54
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU .....	59
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU .....	59
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	61
9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	61
10. DYSKUSJA .....	63
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	75
12. WNIOSKI KOŃCOWE .....	78
13. BIBLIOGRAFIA .....	80
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I DIAGRAMÓW .....	85
15. ANEKS .....	87

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	87
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	96
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE®.....	97
15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	98
15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	107
15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	117
15.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	119
15.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU .....	121
15.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	132
15.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS .....	133
15.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR.....	134
15.12. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....	135
15.13. TABELY POMOCNICZE .....	136
15.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU .....	140
15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	143

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AA	ang. <i>Aplastic anemia</i> ; Niedokrwistość aplastyczna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ANC	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Całkowita liczba neutrofilów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATG	ang. <i>Antithymocyte globulin</i> ; Globulina antytymocytowa
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza terapia wspomagająca
CD	ang. <i>Cluster of differentiation</i> ; Antygen różnicowania komórkowego
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
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
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
CsA	Cyklosporyna A
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBMT	ang. <i>The European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Transplantacji Szpiku i Krwi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
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
G-CSF	ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> ; Czynnik wzrostu kolonii granulocytów
GGN	Górna granica normy
HLA	ang. <i>Human leukocyte antigen</i> ; Ludzki antygen leukocytowy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HSCT	ang. <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> ; Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Przedział międzykwartyłowy
IST	ang. <i>Immunosuppressive therapy</i> ; Terapia immunosupresyjna
m.c.	Masa ciała
MDS	ang. <i>Myelodysplastic syndrome</i> ; Zespół mielodysplastyczny
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
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; System służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> ; Narodowe Instytuty Zdrowia (amerykańska instytucja rządowa zajmująca się badaniami biomedycznymi i związanymi ze zdrowiem)
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań Zdrowia
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 Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
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
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> ; Napadowa nocna hemoglobinuria
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAA	ang. <i>Severe aplastic anemia</i> ; Ciężka anemia aplastyczna
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ;

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form-36 Health Survey</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
TPO	Trombopoetyna
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i kohortowych, porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) eltrombopagu względem wybranych komparatorów - najlepszej opieki wspomagającej lub hipotetycznego podawania danazolu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Zidentyfikowano natomiast prospektywne badania kliniczne 2 fazy, przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz zamaskowania, a także szereg retrospektywnych badań obserwacyjnych i raportów przypadków, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w leczeniu ciężkiej, odpornej / nawrotowej postaci niedokrwistości aplastycznej.
- II. Eltrombopag podawany w maksymalnej dawce 150 mg/dobę przez 3-4 miesiące w rejestracyjnym, jednoramiennym badaniu [1]-[3] indukował hematologiczną odpowiedź co najmniej 1 linii komórkowej (a w części przypadków także odpowiedź dwu- i trójliniową) u 40% chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. W czasie długoterminowego okresu obserwacji i kontynuacji leczenia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, u połowy z nich raportowano osiągnięcie odpowiedzi trójliniowej. Co więcej, u pacjentów z silną (ang. *robust*) odpowiedzią hematologiczną, stabilny poziom płytek krwi, neutrofilów i stężenia hemoglobiny utrzymywał się długo po zmniejszaniu dawki leku i przerwaniu terapii. Co istotne, ponad 50% pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie eltrombopagiem, którzy przed rozpoczęciem badania byli zależni od transfuzji, osiągnęło redukcję zapotrzebowania na transfuzje zarówno płytek krwi, jak i krwinek czerwonych, co najmniej o 80% w porównaniu ze stanem początkowym [23]. Eltrombopag był dobrze tolerowany przez pacjentów z ciężką postacią choroby, a jedynym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkowanie leku było odwracalne zwiększenie poziomu aminotransferaz wątrobowych we krwi [1]-[3].

Wydłużony, 6-miesięczny okres leczenia eltrombopagiem w stałej dawce 150 mg/dobę w prospektywnym badaniu [4]-[5], wiązał się z indukcją dodatkowych i długotrwałych hematologicznych odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Po zakończeniu leczenia, odpowiedź hematologiczna utrzymywała się u większości chorych.
- III. Wyniki i wnioski z retrospektywnych badań obserwacyjnych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej i odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną, wskazują na wysoką skuteczność eltrombopagu, mierzoną odsetkiem hematologicznych odpowiedzi na leczenie oraz stopniem uniezależnienia chorych od transfuzji krwi, a także na korzystny profil bezpieczeństwa tego leku, również podczas długotrwałego leczenia ciężkiej i odpornej / nawrotowej postaci niedokrwistości aplastycznej. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają bardzo dobrą tolerancję eltrombopagu.
- IV. **Podsumowując, w oparciu o wyniki dostępnych badań klinicznych należy wnioskować o wyjątkowej skuteczności klinicznej eltrombopagu stanowiącego przełom w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Skuteczność leczenia udokumentowano istotnym klinicznie i długotrzymującym się wzrostem liczby płytek krwi, bezwzględnej liczby neutrofilów oraz stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej (określanymi jako hematologiczna odpowiedź na leczenie), jak i wysokim stopniem uniezależnienia pacjentów od uprzednio koniecznych, ale obciążających transfuzji krwi. Terapia eltrombopagiem cechowała się dobrą tolerancją oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, także w przypadku długotrwałego stosowania, a nawet podawania dawek dwukrotnie wyższych niż zalecane.**



## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. *severe aplastic anaemia*; SAA), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do wybranych komparatorów - najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC) lub hipotetycznego podawania danazolu (leczenia androgenowego).

### **Metody:**

- 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 [85], 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 [87] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [88],
- analizę przeprowadzono w oparciu o prospektywne badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa wnioskowanego preparatu oraz badania o niższej wiarygodności,
- 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 za pomocą skali NICE (badania jednoramienne), skali NOS (kohortowe badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych, jak i kohortowych badań klinicznych, porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) eltrombopagu względem wybranych komparatorów - najlepszej opieki wspomagającej (BSC) lub podawania danazolu w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ostatecznie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 3 prospektywne badania jednoramienne 2 fazy: [1]-[3], [4]-[5], [6]-[7],
- 7 retrospektywnych badań obserwacyjnych: [8], [9], [10], [11], [12], [13]-[14], [15],
- 5 opisów przypadków/ serii przypadków: [16], [17], [18], [19], [20],
- 1 badanie nieopublikowane: [33],
- 2 opracowania (badania) wtórne: raport HTA opracowany przez *National Institute for Health Research* (NIHR) w 2014 r. [21], przegląd systematyczny bez metaanalizy [22],
- 10 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystyka produktu leczniczego Revolade® [23], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [24], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Revolade® [25], ulotka informacyjnej produktu leczniczego Promacta® (eltrombopag) opracowana przez agencję FDA [26], dane (alerty) dostępne na stronach internetowych: *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*

[27], Health Canada [28], [29], gov.uk (*Vigilance, safety alerts and guidance*) [32], raport przypadku [30] oraz ulotka informacyjna wydana przez podmiot odpowiedzialny [31].

Dodatkowo, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego interwencji wnioskowanej względem danazolu będącego hipotetycznym komparatorem we wnioskowanym wskazaniu (brak zarejestrowanego wskazania do stosowania w SAA, marginalna skuteczność, brak dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia w praktyce klinicznej) w niniejszej analizie uwzględniono zidentyfikowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania danazolu w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne; 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej [34] oraz 2 opisy przypadków: [35], [36].

#### **WYNIKI:**

#### **Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej opornej na leczenie immunosupresyjne – prospektywne badania kliniczne**

Spośród zidentyfikowanych prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej, jedynie badanie [1]-[3] dostępne jest w formie pełnotekstowych publikacji, natomiast badania [4]-[5] oraz [6]-[7] dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w dawce  $\leq 150$  mg/dobę oceniano w jednoosobowym, jednoramiennym, otwartym badaniu z udziałem 43 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną i oporną trombocytopenią (liczba płytek krwi  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ ), po co najmniej 1 wcześniejszym cyklu terapii immunosupresyjnej (IST) [1]-[3].

W kohorcie 25 dorosłych pacjentów opisanej w publikacji [1], w wyniku leczenia eltrombopagiem w dawce  $\leq 150$  mg/dobę przez okres 3 miesięcy, wystąpienie hematologicznej odpowiedzi co najmniej 1 linii komórkowej raportowano u 44% chorych, a 36% pacjentów niezależni się od transfuzji koncentratów płytek krwi. Analiza biopłatów szpiku kostnego u chorych z odpowiedzią na leczenie wykazała normalizację jego komórkowości w odniesieniu do 3 głównych linii komórkowych bez objawów zwiększonego włóknienia. Stwierdzono również że 12-tygodniowa terapia eltrombopagiem nie wpłynęła na długość telomerów w leukocytach, modyfikację jakichkolwiek grup limfocytów T (ocenianą w badaniach immunofenotypowych), a także nie zmieniła istotnie wyjściowego stężenia trombopoetyny [1]. W rozszerzonej kohorcie pacjentów z oporną, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, opisanej w publikacji [2], wykazano że stosowanie eltrombopagu przez 4 miesiące wiązało się z odpowiedzią na leczenie (definiowaną jako istotny klinicznie wzrost liczby płytek krwi lub neutrofilów lub stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie konieczności transfuzji krwi) u 40% chorych. Kontynuacja terapii eltrombopagiem u pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie przez okres od 6 do 37 miesięcy (mediana: 12 miesięcy) wpłynęła na dalszą poprawę parametrów hematologicznych oraz uzyskanie odpowiedzi wszystkich 3 linii komórkowych u połowy z nich. U pacjentów, którzy osiągnęli silną (ang. *robust*) odpowiedź na leczenie i przerwali terapię, stabilny poziom krwinek utrzymywał się przez długi okres czasu od przyjęcia ostatniej dawki leku, wynoszący średnio 13 miesięcy.

W czasie leczenia eltrombopagiem łącznie u 59% pacjentów stwierdzono brak konieczności przetaczania koncentratów płytek krwi, natomiast u 27% chorych obserwowano niezależnienie od transfuzji czerwonych krwinek. Ponad 50% pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie eltrombopagiem, którzy przed rozpoczęciem badania byli zależni od transfuzji, osiągnęło redukcję zapotrzebowania na transfuzje zarówno płytek krwi, jak i krwinek czerwonych o co najmniej 80%, w porównaniu ze stanem początkowym [23].

Badanie jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza SF-36 nie wykazało istotnych statystycznie zmian w wyniku leczenia eltrombopagiem (prawdopodobnie z powodu małej liczby analizowanych chorych) [2].

Terapia eltrombopagiem była bardzo dobrze tolerowana przez pacjentów, a jedynym działaniem niepożądanym wymagającym modyfikacji dawkowania leku było odwracalne zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych [1]-[3].

W prospektywnym badaniu klinicznym 2 fazy [4]-[5], analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w stałej dawce wynoszącej 150 mg/dobę przez okres 6 miesięcy, w populacji pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną,

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



oporną na leczenie immunosupresyjne. Wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii raportowano u 49% chorych. Spośród pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie eltrombopagu, u 72% chorych przerwano dalszą terapię ze względu na wystąpienie silnej odpowiedzi na leczenie po okresie przyjmowania leku wynoszącym średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-27,5 miesięcy). W okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 39 miesięcy, u 15% chorych doszło do wystąpienia zaburzeń cytogenetycznych komórek szpiku/ewolucji klonalnej, co stanowi wynik porównywalny do obserwowanego w badaniu [1]-[3], w którym odsetek ten wynosił 18,6%. Wartości te nie są jednak istotnie wyższe względem wyjściowego ryzyka wystąpienia zaburzeń chromosomalnych u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, oszacowanego na 10-15% w czasie 10 lat trwania choroby [22].

W prospektywnym badaniu 2 fazy [6]-[7] oceniano efekty kliniczne stosowania eltrombopagu w dawkach 150-300 mg/dobę, przez okres 3 miesięcy w populacji pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (umiarkowaną, ciężką lub bardzo ciężką postacią), z liczbą płytek krwi <30 000/μl lub istotnymi klinicznie krwawieniami. W 3. miesiącu terapii, u 38% chorych raportowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie (stabilna liczba płytek  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez 4 kolejne tygodnie) a u 12% - częściową odpowiedź definiowaną jako zmniejszenie częstości transfuzji płytek krwi. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u wszystkich chorych w okresie obserwacji wynoszącym do 43 tygodni, w czasie którego osiągnięto również uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek. Z kolei, u 50% pacjentów potwierdzono wzrost liczby neutrofilów oraz brak konieczności dalszego podawania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). W czasie leczenia nie obserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych ani zdarzeń będących przyczyną wycofania z badania, mimo stosowania wyższych dawek leku.

#### **Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania danazolu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne**

W ramach jednoramiennego badania prospektywnego [34], oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danazolu w dawce 300 mg/dobę, w leczeniu 16 azjatyckich pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne lub z nawrotem choroby po wcześniejszym IST, z których 6 (38%) chorych charakteryzowało się ciężką postacią choroby. W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, łącznie u 5 pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, w tym u 2 chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia choroby do postaci umiarkowanej, ale pozostali oni nadal zależni od transfuzji krwi. Stosowanie danazolu nie wiązało się z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie u któregośkolwiek pacjenta włączonego do badania. Jednocześnie, 12-tygodniowa terapia danazolem nie powodowała nasilonej toksyczności, poza przypadkiem zaburzenia funkcji wątroby, które ustąpiło po zakończeniu leczenia.

Przedstawione raporty przypadków [35], [36] wskazują na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w wyniku stosowania danazolu, w tym: peliozy (krwawe wylewy) śledziony zakończonej splenektomią oraz ostrej niewydolności wątroby zakończonej zgonem pacjentki. Jednocześnie, u obu pacjentek z ciężką niedokrwistością aplastyczną i otrzymujących danazol z powodu niepowodzenia wcześniejszych terapii immunosupresyjnych (2 cykle globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A [35]; prednizolon, a następnie globulina antytymocytowa z cyklosporyną A [36]), obserwowano pewną odpowiedź na leczenie w zakresie wzrostu stężenia hemoglobiny i retikulocytów, niemniej nie wykazano poprawy w odniesieniu do trombocytopenii, natomiast w miarę trwania leczenia danazolem następowała utrata jego początkowej skuteczności i doszło do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

#### **Badania o niższej wiarygodności**

Spośród zidentyfikowanych retrospektywnych badań obserwacyjnych, jedynie badania [8], [9], [10] opublikowane są w postaci pełnotekstowej, pozostałe zaś [11], [12], [13]-[14], [15] dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W ramach wieloośrodkowego, retrospektywnego badania obserwacyjnego [8], pacjenci z oporną/ nawrotową, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej poddani zostali leczeniu eltrombopagiem w maksymalnej dawce 150 mg/dobę przez okres 6 miesięcy (mediana; zakres: 2-39 miesięcy). W czasie ostatniej wizyty kontrolnej, wystąpienie hematologicznej odpowiedzi co

najmniej 1 linii komórkowej (definiowanej według takich samych kryteriów jak w badaniu [1]-[3]) raportowano u 74% chorych, w tym u 34% osiągnięto trójliniową odpowiedź na leczenie, a uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i/lub płytek krwi obserwowano u 49% pacjentów. Uwzględniając schemat oceny skuteczności eltrombopagu jaki zastosowano w prospektywnym badaniu [1]-[3], odsetek odpowiedzi na leczenie w 3. miesiącu od rozpoczęcia terapii wynosił 43%, a w 6. miesiącu – 50%. Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów, poza przypadkami wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych nie raportowano żadnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, a pozostałe zdarzenia niepożądane, takie jak infekcje oraz krwawienia wynikały z dysfunkcji szpiku kostnego, a nie zastosowanego leczenia.

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w populacji azjatyckiej [9], u 10 pacjentów z oporną/ nawrotową postacią niedokrwistości aplastycznej, z których 80% stosowało wcześniej leczenie immunosupresyjne, zastosowano ratunkową terapię eltrombopagiem w dawkach wynoszących do 300 mg/dobę. Wystąpienie długotrzymującej się hematologicznej odpowiedzi co najmniej 1 linii komórkowej w okresie obserwacji wynoszącym od 53 do 253 tygodni raportowano u 50% chorych, w tym odpowiedź trójliniową u 40%, a odpowiedź neutrofilową u 10%. Raportowane działania niepożądane ograniczały się do zmian pigmentacji skóry, odwracalnych po zmniejszeniu dawki leku (do 150 mg/dobę), a także niestrawności oraz zaburzenia funkcji wątroby. Część pacjentów uwzględniona w niniejszym retrospektywnym badaniu [9] została opisana wcześniej w publikacji [10], gdzie również potwierdzono wysoki odsetek hematologicznych odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem podawanym w dawkach do 300 mg/dobę.

W retrospektywnym badaniu [11], opartym na danych z programu rozszerzonego dostępu realizowanego w 2 brytyjskich ośrodkach klinicznych, analizowano efekty stosowania eltrombopagu przez okres od 3,5 do 30 miesięcy w grupie pacjentów, z których blisko połowa charakteryzowała się ciężką/ bardzo ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, a 88% było zależnych od transfuzji krwi lub stosowało wcześniej leczenie immunosupresyjne lub androgenowe. Wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie raportowano u 22% chorych, z których 8% osiągnęło częściową odpowiedź (niezależność od transfuzji krwi), a 14% pacjentów - całkowitą odpowiedź na leczenie (normalizację parametrów hematologicznych). Ponadto, w porównaniu do stanu początkowego, 21% oraz 14% pacjentów osiągnęło uniezależnienie od transfuzji, odpowiednio koncentratów czerwonych krwinek oraz płytek krwi. Badanie szpiku kostnego po leczeniu eltrombopagiem wskazało na istotny statystycznie wzrost jego komórkowości, a mediana przeżycia całkowitego liczona od momentu rozpoczęcia terapii była istotnie statystycznie dłuższa u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w porównaniu do chorych bez odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu terapii.

W jednoośrodkowym badaniu obserwacyjnym [12], analizowano efekty stosowania eltrombopagu w dawce  $\leq 150$  mg/dobę przez okres od 3 do 12 miesięcy u 6 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne i niekwalifikujących się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Po upływie 3 miesięcy leczenia, u wszystkich chorych obserwowano wystąpienie płytkowej odpowiedzi na leczenie tj. wzrost liczby płytek krwi  $>30\ 000/\mu\text{l}$ . W przypadku 67% pacjentów nastąpiło zwiększenie liczby neutrofilów; u 83% chorych raportowano wzrost stężenia hemoglobiny, a 50% - uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek. Stosowanie eltrombopagu wiązało się tylko z jednym przypadkiem odwracalnego wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych.

W retrospektywnych analizach [13]-[14] opartych na danych z amerykańskiego ośrodka klinicznego wykazano, że stosowanie eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunologiczne wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie definiowanej jako utrzymujący się wzrost liczby krwinek we krwi obwodowej i uniezależnienie od transfuzji krwi po 12 tygodniach leczenia, odpowiednio u 46% [13] oraz 58% pacjentów [14].

Z kolei, retrospektywna subanaliza [15] przeprowadzona w grupie pacjentów z ciężką i oporną na immunosupresję niedokrwistością aplastyczną, którzy w ramach leczenia drugiej linii w amerykańskim i francuskim ośrodku klinicznym otrzymywali eltrombopag, wskazała na trend w redukcji częstości wykonywanych transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, a także częstości hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby, wizyt na oddziałach ratunkowych oraz wizyt

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



w warunkach ambulatoryjnej opieki zdrowotnej w wyniku zastosowanej terapii, co bezpośrednio przekładało się na zmniejszenie kosztów leczenia/opieki w populacji chorych leczonych eltrombopagiem.

Wnioski z raportów przypadków dotyczących zastosowania eltrombopagu u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną [16], [17], [18], [19], [20] pozostają zgodne z wynikami i wnioskami z badań o niższej wiarygodności, uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy klinicznej i potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną oraz dobrą tolerancję wnioskowanego preparatu.

#### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa eltrombopagu***

Informacje w uwzględnionych publikacjach wskazują, że eltrombopag cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjentów. Według danych przedstawionych w Charakterystyce produktu leczniczego Revolade® [23], streszczeniu EPAR [24] oraz ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Promacta® [26], najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, leczonych eltrombopagiem były: nudności, zmęczenie, kaszel, biegunka oraz ból głowy. W ramach dokumentów opracowanych przez agencje EMA [23], [24], [25] oraz FDA [26], a także na stronie internetowej agencji *Health Canada* [28] podkreślono także ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności w czasie terapii eltrombopagiem, niemniej w prospektywnych oraz retrospektywnych badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie, obserwowane zaburzenia funkcji wątroby manifestujące się wzrostem stężenia aminotransferaz wątrobowych były najczęściej odwracalne w wyniku modyfikacji dawkowania eltrombopagu.

#### ***Opracowania (badania) wtórne***

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych tj. raportu HTA opracowanego przez *National Institute for Health Research* (NIHR) w 2014 roku [21] oraz przeglądu systematycznego bez metaanalizy [22], są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ opierają się one na prospektywnym badaniu klinicznym [1]-[3], które zostało włączone do bieżącej analizy.

***Wnioski z analizy klinicznej; podsumowując, na podstawie wyników jednoramiennych badań prospektywnych, jak i w oparciu o wyniki badań o niższej wiarygodności można wnioskować, że eltrombopag jest innowacyjnym lekiem stanowiącym przełom w leczeniu pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne i niekwalifikujących się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Dzięki wywoływaniu długotrwałej hematologicznej odpowiedzi na terapię polegającej na klinicznie istotnym zwiększeniu liczby płytek krwi, bezwzględnej liczby neutrofilów oraz stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, eltrombopag zmniejsza objawy choroby wynikające z pancytopenii krwi obwodowej. Dodatkowo, dzięki redukcji częstości lub całkowitemu uniezależnieniu od transfuzji krwi, które stanowią obciążenie nie tylko dla samego chorego, ale także dla systemu opieki zdrowotnej, poprawia stan pacjentów, u których możliwości skutecznego i bezpiecznego leczenia są już istotnie ograniczone. Analizowany preparat cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, z działaniami niepożądanymi dającymi się opanowywać dzięki standardowemu leczeniu objawowemu lub modyfikacji dawkowania eltrombopagu; ponadto obserwowane korzyści kliniczne w postaci uniezależnienia od konieczności transfuzji krwi wydają się przewyższać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.***

**Należy podkreślić, że aktualnie eltrombopag pozostaje jedynym zarejestrowanym preparatem wskazanym do leczenia pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Tym samym, preparat ten stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby grupy chorych, w przypadku których dostępne metody leczenia obciążającej pacjentów i ich rodziny choroby zostały wyczerpane.**



## 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) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. *severe aplastic anaemia*; SAA), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do wybranych komparatorów - najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC) lub hipotetycznego podawania danazolu.

## 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) we wrześniu 2016 roku [85] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [88].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, 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; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, 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 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 [85] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. 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 26.09.-06.11.2018 (data ostatniego przeszukiwania: 06.11.2018). 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, raportów HTA 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 [REDACTED] W strategii wyszukiwania



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



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 (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.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. 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 26.09.-06.11.2018 (data ostatniego przeszukiwania: 06.11.2018). 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*): dorośli pacjenci z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): stosowanie eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®, tabletki powlekane) w leczeniu drugiej lub kolejnej linii, zgodnie ze schematem

dawkowania zalecanym w ChPL Revolade® [23],

- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): stosowanie najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC) lub podawanie danazolu (hipotetyczne leczenie androgenowe),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej (wystąpienie odpowiedzi hematologicznej definiowanej jako wzrost liczby płytek krwi, wzrost stężenia hemoglobiny i/lub wzrost liczby neutrofilów; konieczność transfuzji krwi (preparatów czerwonych krwinek lub/i płytek krwi); czas przeżycia bez konieczności transfuzji; występowanie krwawień; zmiany stężenia trombopoetyny w osoczu krwi; komórkowość szpiku kostnego i ryzyko ewolucji klonalnej [charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny]; długość telomerów w leukocytach krwi obwodowej; immunofenotyp krwinek w krwi obwodowej; stężenie cytokin w osoczu krwi; zgon z jakichkolwiek przyczyn) oraz profilu bezpieczeństwa terapii (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych, działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji, przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu, zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych), a także oceny jakości życia chorych,
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych,
- badania dotyczące zastosowania eltrombopagu w monoterapii – leczeniu drugiej lub kolejnej linii,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

## 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 randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



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 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, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak m.in. raporty (alerty) publikowane przez:

- agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*); EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- amerykańską agencję FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach 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; tabele 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 [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem 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 WIARYGDNOŚCI 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, przeprowadzonych 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 przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę 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 analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii i proponowaną przez AOTMiT [85].

Po przeszukaniu medycznych baz danych nie odnaleziono randomizowanych doniesień naukowych, w związku z czym nie przeprowadzono oceny wiarygodności badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [85], [87].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [85]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [91].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [92], [93]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [94].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.13. Tabele pomocnicze).

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 [REDACTED] 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 (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [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; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



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.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych, w niniejszym opracowaniu nie oszacowano parametrów, takich jak: korzyść względna (ang. *Relative Benefit*, RB) z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego), a także nie obliczano ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla negatywnych punktów końcowych i 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) [90].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami planowano dokonać za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.



### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [89].

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 dorośli pacjenci z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Nabyta niedokrwistość aplastyczna jest rzadką chorobą hematologiczną, o istotnej chorobowości i śmiertelności, której przyczyną są przede wszystkim krwawienia/ krwotoki oraz infekcje bakteryjne i grzybicze. Nie odnaleziono w literaturze danych dotyczących wskaźników chorobowości, co może wynikać ze specyfiki schorzenia, jak i zróżnicowanych i często trudnych do przewidzenia efektów zastosowanych opcji terapeutycznych oraz ich następstw.

Zapadalność na nabytą niedokrwistość aplastyczną wynosi 1-2 przypadki na milion mieszkańców na rok w Europie i Ameryce Północnej. Na podstawie danych z rejestru chorych na niedokrwistość aplastyczną realizowanego w Szwecji w latach 2000-2011, zapadalność na tę chorobę oszacowano na 2,35/milion osób, co wyczerpuje znamiona choroby ultraradkiej [97]. Uwzględniając dane z Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczebności polskiej populacji, liczba chorych na niedokrwistość aplastyczną w Polsce określona została na 90 osób, a wielkość populacji docelowej tj. populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (chorzy w wieku  $\geq 18$  lat z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej poddawani leczeniu drugiej lub kolejnej linii), oszacowana przez analityków w raporcie agencji AOTMiT nr. OT.422.27.2018, może obejmować około 15 pacjentów. [89], [95].

[REDACTED]



**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi stosowanie eltrombopagu (produktu leczniczego Revolade®; tabletki powlekane) w leczeniu drugiej lub kolejnej linii, zgodnie ze schematem dawkowania zalecanym w ChPL Revolade® [23].

**(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną** stanowi stosowanie najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC) lub podawanie danazolu (hipotetyczne leczenie androgenowe).

Opieka wspomagająca dostosowana do bieżącej sytuacji klinicznej i potrzeb pacjenta jest istotnym elementem postępowania terapeutycznego w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, na którą składają się: uzupełnianie składników krwi (transfuzje), profilaktyka przeciwnieinfekcyjna, stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu oraz leczenie ograniczające obciążenie organizmu żelazem [89].

Danazol, będący lekiem androgenowym, w Polsce jest zarejestrowany i refundowany we wskazaniach: leczenie endometriozy i dysplazji włóknisto-torbielowatej gruczołu sutkowego, a dodatkowo refundowany we wskazaniach pozarejestacyjnych [*off-label*]: małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie oraz zespole mielodysplastycznym (produkt leczniczy Danazol Polfarmex®; leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [lista A1]; lek wydawany z odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu) [96]. Mimo że preparat ten nie jest zarejestrowany w leczeniu niedokrwistości aplastycznej, leczenie androgenowe wymieniane jest w większości zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (opublikowanych w latach 2012-2018) dotyczących leczenia ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej i przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT [89]. Niemniej zdaniem ekspertów z *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) stosowanie leków steroidowych, a więc także androgenów w ciężkiej, odpornej niedokrwistości aplastycznej nie jest poparte wiarygodnymi dowodami naukowymi na ich skuteczność w tej jednostce chorobowej, a ich podawanie wynika z braku innych opcji terapeutycznych [95].

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

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
  - odpowiedź hematologiczna: wzrost liczby płytek krwi, wzrost stężenia hemoglobiny i/lub wzrost liczby neutrofilów;
  - konieczność transfuzji krwi (preparatów czerwonych lub/i płytek krwi);
  - czas przeżycia bez konieczności transfuzji;
  - ryzyko występowania krwawień;
  - zmiany stężenia trombopoetyny w osoczu krwi;

- komórkowość szpiku kostnego i ryzyko ewolucji klonalnej [charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny];
- długość telomerów w leukocytach krwi obwodowej;
- immunofenotyp krwinek w krwi obwodowej;
- stężenie cytokin w osoczu krwi;
- zgon z jakichkolwiek przyczyn;
- ocena jakości życia (ang. *quality of life*; QoL);
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych;
  - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych;
  - działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu;
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
  - działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji, przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu;
  - zgonu z powodu działań/ zdarzeń 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 wnioskowanej interwencji.

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



#### **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 ( [REDACTED] ). 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 [REDACTED].

## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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 (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii), dotyczących stosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej niedokrwistości aplastycznej.

Populacja	Rodzaj badania	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne	<b>Badania kliniczne</b>		
	Randomizowane z grupą kontrolną	eltrombopag versus BSC/ versus danazol	nie odnaleziono badań
	Prospektywne bez grupy kontrolnej	-	[1]-[3]; [4]-[5]; [6]-[7]
	<b>Rodzaj badania/ publikacji</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Referencja</b>
	<b>Badania o niższej wiarygodności</b>		
	Retrospektywne badania obserwacyjne	eltrombopag	[8], [9], [10], [11], [12], [13]-[14], [15]
Raporty przypadków	[16], [17], [18], [19], [20]		
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Pacjenci z niedokrwistością aplastyczną lub małopłytkowością immunologiczną	Raporty/ alerty: <i>European Medicines Agency; EMA (ChPL i EPAR); FDA; Lareb; Health Canada</i>	eltrombopag	[23], [24], [25], [26], [27], [28], [29],
	Inne publikacje		[30], [31], [32]
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne	Raport HTA	eltrombopag	[21]
	Przegląd systematyczny bez metaanalizy		[22]
	<b>Badania nieopublikowane</b>		
	<i>www.clinicaltrials.gov; clinicaltrialsregister.eu</i>	eltrombopag	[33]
	<b>Badania dotyczące zastosowania danazolu</b>		
	Prospektywne bez grupy kontrolnej	danazol	[34]
Raporty przypadków	[35], [36]		

BSC – ang. *Best supportive care*; najlepsza opieka wspomagająca; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; EPAR - ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające FDA – ang. *Food and Drug Administration*; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; HTA - ang. *Health Technology Assessment*; Ocena Technologii Medycznych. .

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NABYTĄ, CIĘŻKĄ POSTACIĄ NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA OPORNOŚĆ NA LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE I NIE SĄ ODPOWIEDNIMI KANDYDATAMI DO TRANSPLANTACJI KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i kohortowych, porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) eltrombopagu względem najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC) lub podawania danazolu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 prospektywne badania 2 fazy, przeprowadzone bez grupy kontrolnej (jednoramienne) oraz zamaskowania, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej: 1 badanie opublikowane w postaci pełnych tekstów [1]-[3], a także 2 badania dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych tj. [4]-[5] oraz [6]-[7].

Do badania Olnes i wsp., 2012 [1] oraz jego rozszerzonej fazy opisanej w publikacji Desmond i wsp., 2014 [2] ([NCT00922883](#)) włączono pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej niedokrwistości aplastycznej z utrzymującą się trombocytopenią (liczba płytek krwi  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ ) mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (jeden lub więcej cykli leczenia opartego na antytymocytowej globulinie końskiej lub króliczej z cyklosporyną A w czasie  $\geq 6$  miesięcy przed włączeniem do badania). W kohorcie pacjentów opisanych w referencji [1] uwzględniono pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat, natomiast w kohorcie opisanej w referencji [2] – chorych w wieku  $\geq 12$  lat. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania, w tym także kryteria rozpoznania ciężkiej niedokrwistości aplastycznej opisano w tabeli *Critical Appraisal* w Aneksie do niniejszej analizy.

W okresie od 2009 do 2011 roku, z grupy 47 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oraz cytopenią oporną na leczenie immunosupresyjne poddanych skryningowi, do badania zakwalifikowanych zostało 26 chorych, z których 25 otrzymało eltrombopag [1]. U 1 pacjenta, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia rozpoznano ostatecznie hipokomórkowy zespół mielodysplastyczny. Jeden pacjent przez krótki czas w trakcie trwania badania otrzymywał czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*; G-CSF) ze względu na gorączkę, stąd też raportowana

odpowieź neutrofilów na leczenie nie była uwzględniana w analizie. U jednego pacjenta raportowano odpowiedź neutrofilów na cyklosporynę przed włączeniem do badania mimo utrzymującej się trombocytopenii, i chory ten kontynuował przyjmowanie cyklosporyny A w takiej samej dawce przez cały okres trwania badania. Żaden z innych pacjentów nie otrzymywał leczenia immunosupresyjnego (IST) lub zawierającego cytokiny w okresie co najmniej 1 miesiąca przed włączeniem do badania [1].

Do rozszerzonej i długoterminowej fazy badania [1]-[3] przedstawionej w publikacji Desmond i wsp., 2014 [2], poza 25 dorosłymi pacjentami opisanymi w publikacji [1] włączono dodatkowo 18 chorych w wieku  $\geq 12$  lat. Łącznie 6 chorych spełniało kryteria bardzo ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, co definiowano jako ciężką postać niedokrwistości aplastycznej i jednocześnie liczbę neutrofilów  $< 200/\mu\text{l}$ . Trzech pacjentów przyjmowało stałą dawkę cyklosporyny w czasie trwania badania, i jak już opisano wcześniej - jeden pacjent po włączeniu do badania otrzymał preparat G-CSF, a jego neutrofilowej odpowiedzi na leczenie nie uwzględniono w analizie [2].

U większości pacjentów tj. 33 (77%) stwierdzono „oporność pierwotną”, definiowaną jako brak uzyskania wcześniejszej odpowiedniej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne w żadnej z linii komórek. Pozostałych 10 pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź płytek krwi na wcześniejsze terapie. Wszystkich ww. 10 chorych otrzymało wcześniej przynajmniej 2 schematy leczenia IST, a 50% z nich otrzymało wcześniej przynajmniej 3 schematy leczenia IST. Większość pacjentów (84%) otrzymała wcześniej co najmniej 2 terapie immunosupresyjne [23].

Wyjściowo mediana liczby płytek krwi wynosiła 20 000/ $\mu\text{l}$ , stężenie hemoglobiny - 8,4 g/dl, bezwzględna liczba neutrofilów [ANC] -  $0,58 \times 10^3/\mu\text{l}$ , a bezwzględna liczba retikulocytów wynosiła  $24,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Łącznie 86% pacjentów było zależnych od transfuzji koncentratów krwinek czerwonych, a 91% chorych wymagało transfuzji płytek krwi [23].

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania otrzymywali eltrombopag w początkowej dawce wynoszącej 50 mg/dobę. Jeśli po upływie 2 tygodni liczba płytek krwi nie wzrosła o 20 000/ $\mu\text{l}$  względem wartości wyjściowej lub konieczność transfuzji preparatów płytek krwi nie uległa zmniejszeniu, dawka eltrombopagu była zwiększana o 25 mg co 2 tygodnie, do osiągnięcia dawki 150 mg/dobę [1]. W trakcie badania wprowadzono modyfikację dawkowania eltrombopagu w fazie przedłużonej, polegającą na stopniowej redukcji dawki leku po upływie 16 tygodni leczenia w przypadku osiągnięcia silnej (ang. *robust*) odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci poddawani byli transfuzjom krwi w ramach leczenia wspomagającego, w celu utrzymania liczby płytek krwi powyżej 10 000/ $\mu\text{l}$  oraz stężenia hemoglobiny powyżej 10 g/dl. Komórkowość szpiku kostnego była monitorowana, a analiza cytogenetyczna komórek w metafazie przeprowadzona była u

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



wszystkich pacjentów w czasie rozpoczęcia badania oraz po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 6 miesięcy u chorych z odpowiedzią na leczenie [1].

Tabela 2. Opis metodyki prospektywnego badania [1]-[3], będącego podstawą zarejestrowania eltrombopagu w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Opis metodyki badania	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie eksperymentalne 2 fazy, prospektywne, jednoramienne (bez grupy kontrolnej). <u>Główne kryteria włączenia:</u> - pacjenci ( $\geq 18$ r.ż. [1] oraz $\geq 12$ r.ż. [2]) z ciężką niedokrwistością aplastyczną potwierdzoną badaniem szpiku i badaniem cytogenetycznym, - trombocytopenia (liczba płytek krwi $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ ), - wcześniejsze leczenie antytymocytową globuliną końską lub króliczą z cyklosporyną A ( $\geq 6$ miesięcy przed włączeniem do badania).
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną i oporną trombocytopenią mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego.
<b>Grupa badana</b>	N=25 [1]; N=43 [2].
<b>Grupa kontrolna</b>	Brak grupy kontrolnej.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	<u>Okres leczenia:</u> co najmniej 12 tygodni [1], [2]. <u>Okres obserwacji:</u> do 30 miesięcy [2].
<b>Dawka</b>	Początkowa dawka eltrombopagu wynosiła 50 mg/dobę; po 2 tygodniach w przypadku braku wzrostu liczby komórek krwi o 20 000/ $\mu\text{l}$ względem wartości wyjściowej lub w przypadku braku zmniejszenia konieczności transfuzji płytek krwi, dawkę zwiększano do maksymalnej - 150 mg/dobę.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Hematologiczna odpowiedź na leczenie</b> <b>[pierwszorzędowy punkt końcowy badania]</b>	<u>Hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u> - odpowiedź płytkowa (ang. <i>platelet response</i> ) definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ ( $20 \times 10^9/\text{l}$ ) względem wartości wyjściowej lub brak konieczności transfuzji płytek krwi przez co najmniej 8 tygodni u pacjentów, u których wcześniej transfuzje były konieczne; - odpowiedź erytroidalna (ang. <i>erythroid response</i> ) definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl, bez konieczności transfuzji, u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny wynosiło $< 9$ g/dl przed rozpoczęciem badania lub zmniejszenie o $\geq 4$ jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonych przez 8 kolejnych tygodni, w porównaniu do stanu w czasie 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; - odpowiedź neutrofilów (ang. <i>neutrophil response</i> ) definiowana jako bezwzględny wzrost liczby neutrofilów o $> 500/\mu\text{l}$ ( $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ); u pacjentów, u których wyjściowa liczba neutrofilów wynosiła $< 500/\mu\text{l}$ odpowiedź definiowano jako wzrost liczby neutrofilów o $> 500/\mu\text{l}$ lub co najmniej 100% wzrost powyżej wartości wyjściowej.
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>	Zmiany liczby elementów morfotycznych krwi; zmiany stężenia trombopoetyny w surowicy krwi; komórkowość szpiku kostnego i ryzyko ewolucji klonalnej (charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny); stężenie cytokin w surowicy krwi; długość telomerów w leukocytach oraz immunofenotyp krwinek krwi obwodowej.
<b>Jakość życia</b>	Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza <i>The Medical Outcomes Study 36-Items Short-Form Health Survey</i> .
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	Wystąpienie i nasilenie raportowanych działań niepożądanych opisywano w oparciu o klasyfikację <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 3.).
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	
W pierwotnej kohorcie 25 pacjentów testowano hipotezę zerową (prawdopodobieństwo odpowiedzi $\leq 10\%$ ) oraz hipotezę alternatywną (prawdopodobieństwo odpowiedzi $\geq 30\%$ ) przy poziomie istotności statystycznej - 0,05. Hipotezę zerową akceptowano jeśli liczba pacjentów z odpowiedzią w 12. tygodniu leczenia wynosiłaby $\leq 5$ . W badaniu uwzględniono dodatkowych 18 chorych w celu oszacowania częstości występowania ewolucji klonalnej i lepszego zdefiniowania wskaźnika odpowiedzi na leczenie.	

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15.12.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu [1]-[3] była hematologiczna odpowiedź na leczenie oraz ryzyko działań niepożądanych raportowane w czasie 12 tygodni leczenia.



Hematologiczna odpowiedź na leczenia zgodnie z kryteriami *National Institutes of Health* (NIH) definiowana była jako:

- odpowiedź płytkowa (ang. *platelet response*) definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$  ( $20 \times 10^9/\text{l}$ ) względem wartości wyjściowej lub brak konieczności transfuzji płytek krwi przez co najmniej 8 tygodni u pacjentów, u których wcześniej transfuzje były konieczne;
- odpowiedź erytroidalna (ang. *erythroid response*) definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o  $\geq 1,5$  g/dl, bez konieczności transfuzji, u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny wynosiło  $< 9$  g/dl przed rozpoczęciem badania lub zmniejszenie o  $\geq 4$  jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonych przez 8 kolejnych tygodni, w porównaniu do stanu w czasie 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- odpowiedź neutrofilów (ang. *neutrophil response*) definiowana jako bezwzględny wzrost liczby neutrofilów o  $> 500/\mu\text{l}$  ( $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) lub więcej; u pacjentów, u których wyjściowa liczba neutrofilów wynosiła  $< 500/\mu\text{l}$  odpowiedź definiowano jako wzrost liczby neutrofilów o  $> 500/\mu\text{l}$  lub co najmniej 100% wzrost powyżej wartości wyjściowej.

Pacjenci, u których co najmniej jedna linia komórkowa spełniła kryteria odpowiedzi w czasie 12 tygodni leczenia eltrombopagiem, byli określani jako ci, którzy osiągnęli hematologiczną odpowiedź na leczenie i kontynuowali stosowanie eltrombopagu przez dodatkowe 4 tygodnie w celu ustabilizowania uzyskanej odpowiedzi na leczenie, a następnie mogli kontynuować leczenie tak długo jak utrzymywała się hematologiczna odpowiedź na leczenie.

Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały: zmiany liczby krwinek, zmiany stężenia trombopoetyny w surowicy krwi, komórkowość szpiku kostnego (charakterystyka morfologiczna, profil cytogenetyczny w metafazie, obecność retikuliny), stężenie cytokin w surowicy krwi, długość telomerów oraz immunofenotyp krwinek krwi obwodowej [1]-[3].

Do prospektywnego, jednoramiennego badania 2 fazy [4]-[5] ([NCT01891994](#)) włączono pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej po co najmniej 1 cyklu leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem globuliny antytymocytowej, alemtuzumabu lub cyklofosfamidu i cytopenią krwi obwodowej (liczba płytek krwi  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$  lub zależność od transfuzji koncentratów płytkowych [konieczność co najmniej 4 przetoczeń w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania]; liczba neutrofilów  $< 500/\mu\text{l}$ ; stężenie hemoglobiny  $< 9$  g/dl lub zależność od transfuzji koncentratów czerwonych [konieczność przetoczenia co najmniej 4 jednostek w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania]). Do badania kwalifikowano chorych w wieku  $\geq 2$  lat i z masą ciała  $> 12$  kg.

W okresie od lipca 2013 roku do kwietnia 2017 roku do badania włączono i poddano ocenie łącznie 3 pacjentów, którzy przyjmowali eltrombopag w dawce 150 mg/dobę przez okres 6 miesięcy. Okres obserwacji wynosił do 5 lat.



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była hematologiczna odpowiedź na leczenie oceniana w 6. miesiącu leczenia. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie mogli kontynuować stosowanie eltrombopagu. Do drugorzędowych punktów końcowych badania należały m.in.: odpowiedź na leczenie oceniana w 3. miesiącu od rozpoczęcia leczenia oraz ewolucja klonalna. W zidentyfikowanych referencjach do badania [NCT01891994](#) nie podano dokładnej definicji analizowanych punktów końcowych [4]-[5]. Należy podkreślić, że badanie NCT01891994 aktualnie nadal pozostaje w toku (stan na: listopad 2018 r.); planowany termin zakończenia badania i zbierania danych z całego okresu obserwacji to grudzień 2021 roku.

W prospektywnym, jednoramiennym badaniu 2 fazy [6]-[7] ([NCT01703169](#)) uwzględniono pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z ciężką lub bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną lub umiarkowaną postacią choroby oraz liczbą płytek krwi  $< 30\ 000/\mu\text{l}$  lub istotnymi klinicznie krwawieniami, przy czym oporność na wcześniejsze leczenie nie stanowiła kryterium włączenia.

Do badania włączono 9 pacjentów, z których 8 chorych ukończyło co najmniej 12-tygodniowy okres leczenia eltrombopagiem i dodatkowo 4 tygodnie okresu obserwacji. Jeden pacjent został wycofany z badania z powodu uszkodzenia wątroby, niezwiązanego z badaniem i stosowanym leczeniem.

Początkowo eltrombopag podawano w dawce 150 mg/dobę, a zwiększenie dawkowania do 300 mg/dobę było możliwe do 12 tygodnia leczenia w zależności od poziomu płytek krwi.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była skuteczność leczenia definiowana jako uzyskanie stabilnego poziomu płytek krwi wynoszącego  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez okres 4 tygodni w całkowitym okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (płytkowa odpowiedź na leczenie). Do drugorzędowych punktów końcowych należały m.in.: ocena bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu, maksymalna liczba płytek krwi, stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu, całkowita liczba białych krwinek oraz bezwzględna liczba neutrofilów, a także odsetek pacjentów, u których wyjściowa liczba płytek krwi uległa podwojeniu w trakcie leczenia [6]-[7].

Szczegółowy opis metodyki, wyszczególnione kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań oraz charakterystyka ocenianych punktów końcowych znajdują się w rozdz. 15.4. niniejszego opracowania (tabela *Critical Appraisal*; Aneks).

## 5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU NABYTEJ, CIĘŻKIEJ POSTACI NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ

### Olnes i wsp. 2012 [1]

#### Hematologiczna odpowiedź na leczenie

Spośród 25 pacjentów otrzymujących eltrombopag, łącznie 11 (44%) chorych spełniło kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej w 12. tygodniu od rozpoczęcia leczenia.

Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie byli zależni od transfuzji koncentratów płytek krwi, a 9 pacjentów z płytkową odpowiedzią hematologiczną po 12 tygodniach leczenia nie wymagało dalszych przetoczeń. U 2 pacjentów raportowano erytroidalną, a u 4 chorych – neutrofilową odpowiedź na leczenie, spośród tych chorych, 4 pacjentów uniezależniło się od transfuzji krwi. Łącznie 4 chorych osiągnęło dwuliniową odpowiedź na leczenie (2 – płytkową oraz erytroidalną oraz 2 – płytkową oraz neutrofilową)

Tabela 3. Hematologiczna odpowiedź na leczenie eltrombopagiem w kohorcie 25 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (pierwszorzędowy punkt końcowy) raportowana w publikacji [1].

Czas leczenia [miesiące]	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie					
		jakąkolwiek	płytkową	erytroidalną	neutrofilową	dwuliniową	trójliniową
3	25	11	9	2	4	4	0

Spośród 11 pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie, 7 chorych kontynuowało terapię eltrombopagiem w dawce 150 mg/dobę przez okres 16 miesięcy (mediana; zakres: 8 – 32 miesięcy). Z grupy 4 pacjentów, którzy nie kontynuowali leczenia, 2 chorych uzyskało tylko odpowiedź neutrofilową, a 2 chorych przerwało dalszą terapię ze względu na działania niepożądane.

#### **Kontynuacja leczenia eltrombopagiem**

Podczas kontynuacji terapii, pacjenci z pierwotną hematologiczną odpowiedzią na leczenie utrzymywali istotną klinicznie poprawę parametrów hematologicznych, a niektórzy wykazywali także odpowiedź innych linii komórkowych; 1 pacjent uzyskał odpowiedź dwuliniową, a 6 pacjentów – odpowiedź trójliniową.

Łącznie 9 pacjentów uzyskało płytkową odpowiedź na leczenie, a wzrost liczby płytek krwi w najdłuższym okresie obserwacji wynosił 44 000/ $\mu$ l (mediana). Łącznie 6 pacjentów uzyskało erytroidalną odpowiedź na leczenie, a wzrost stężenia hemoglobiny wyniósł 4,4 g/dl (mediana). Trzech

pacjentów, którzy byli wcześniej zależni od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek, po leczeniu eltrombopagiem nie wymagało dalszych przetoczeń, a 1 z nich mógł zostać poddany flebotomii z powodu poważnego obciążenia organizmu żelazem. Łącznie 9 pacjentów uzyskało neutrofilową odpowiedź na leczenie, w tym 4 pacjentów z ciężką, wyjściową neutropenią, a wzrost liczby neutrofilów wyniósł 1 350/ $\mu$ l (mediana).

Jeden z pacjentów, u którego podejrzewano zaciemę, uzyskał płytkową odpowiedź na leczenie do 12. tygodnia leczenia oraz ostatecznie – odpowiedź trójliniową trwającą 21 miesięcy, pomimo, że przerwał leczenie eltrombopagiem już po 9 tygodniach od rozpoczęcia badania.

Próbki biopłynu szpiku kostnego poddawano seryjnym analizom w czasie trwania badania. U 3 z 4 pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie, którzy byli poddani obserwacji przez okres dłuższy niż 8 miesięcy stwierdzono normalizację komórkowości szpiku kostnego. Badania immunohistochemiczne antygenu CD34 wykazały normalizację występowania hematopoetycznych komórek macierzystych oraz komórek progenitorowych w szpiku.

#### Nawrót choroby

U 8 z 11 pacjentów, hematologiczna odpowiedź na leczenie utrzymywała się bez nawrotu objawów ciężkiej niedokrwistości aplastycznej przez okres 10 miesięcy (mediana); 7 chorych z tej grupy kontynuowało leczenie eltrombopagiem. U jednej pacjentki z neutrofilową odpowiedzią na leczenie raportowano nawrót choroby po 6 miesiącach leczenia; podawanie eltrombopagu zostało przerwane, a chora zmarła z powodu infekcyjnych powikłań związanych z głęboką neutropenią.

#### Ewolucja klonalna

Klonalną ewolucję do monosomii chromosomu 7 obserwowano u 2 pacjentów, którzy nie osiągnęli hematologicznej odpowiedzi na leczenie; jeden z nich zmarł po progresji do białaczki szpikowej, a drugi przygotowywał się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku (HSCT). Dodatkowo jeden pacjent, który nie uzyskał odpowiedzi na leczenie zmarł 6 miesięcy po przerwaniu leczenia z powodu infekcji. Badania szpiku kostnego oraz analizy cytogenetyczne w metafazie wykonywane co 6 miesięcy nie wykazały żadnego przypadku ewolucji klonalnej ani zespołu mielodysplastycznego wśród pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie.

#### Stężenie trombopoetyny, długość telomerów oraz immunofenotyp krwinek

U pacjentów z niedokrwistością aplastyczną obserwuje się znacznie podwyższone stężenie trombopoetyny w porównaniu do chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub osobami zdrowymi. W badaniu [1]-[3] stężenie trombopoetyny w surowicy krwi analizowano przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 12 tygodni leczenia eltrombopagiem. Średnie wyjściowe

stężenie trombopoetyny wynosiło 2767 pg/ml (zakres: 1615-4618 pg/ml) i nie uległo zmianie po 3 miesiącach leczenia, podczas gdy stężenie trombopoetyny u zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną wynosiło 400 pg/ml.

Dostosowana do wieku długość telomerów w leukocytach znajdowała się w pierwszym kwartylu u 22 z 25 pacjentów i nie uległa zmianie w czasie 12 tygodni leczenia eltrombopagiem. W przypadku 11 pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie nie wykryto istotnych zmian długości telomerów w okresie obserwacji wynoszącym od 12 do 117 tygodni.

Panel badań immunofenotypowych grupy limfocytów T we krwi obwodowej wykonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 12 tygodni leczenia eltrombopagiem. W badaniu nie wykazano żadnych istotnych statystycznie zmian odsetka lub bezwzględnej liczby limfocytów T regulatorowych lub innych rodzajów limfocytów T u pacjentów poddanych leczeniu eltrombopagiem, jak i nie obserwowano istotnych różnic między chorymi, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, a pacjentami bez odpowiedzi na zastosowane leczenie.

### **Desmond i wsp. 2014 [2]**

#### Hematologiczna odpowiedź na leczenie

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w referencji [1] i opisanymi powyżej, hematologiczną odpowiedź na leczenie eltrombopagiem uzyskało 11 z kohorty 25 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną. Poniżej przedstawiono wyniki raportowane u dodatkowych 18 pacjentów włączonych do rozszerzonej fazy badania [2].

Z nowej grupy 18 pacjentów, 6 chorych spełniło kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej. Uwzględniając wynik z pierwszej kohorty (11 z 25; 44%), odpowiedź na leczenie uzyskało łącznie 17 z 43 pacjentów, a całkowity wskaźnik hematologicznej odpowiedzi na leczenie wyniósł 40%.

Spośród 17 pacjentów, którzy uzyskali hematologiczną odpowiedź na leczenie eltrombopagiem w czasie 12-16 tygodni, u 1 chorego raportowano trójliniową odpowiedź na leczenie, a u 4 chorych – dwuliniową odpowiedź na leczenie eltrombopagiem (1 – płytkową oraz erytroidalną oraz 3 – płytkową oraz neutrofilową). Z grupy 15 pacjentów wymagających początkowo transfuzji koncentratów płytek krwi, u 9 chorych przestały być one konieczne. Dodatkowo, spośród 8 pacjentów z neutrofilową odpowiedzią na leczenie eltrombopagiem, u 4 chorych raportowano ciężką neutropenię przed rozpoczęciem leczenia (<500/ $\mu$ l).

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



**Tabela 4. Hematologiczna odpowiedź na leczenie eltrombopagiem w kohorcie 43 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (pierwszorzędowy punkt końcowy) raportowana w publikacji [2].**

Czas leczenia [miesiące]	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie					
		jakąkolwiek	płytkową	erytroidalną	neutrofilową	dwuliniową	trójliniową
4	43	17	11	4	8	4	1

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie wynosiła 12 tygodni (zakres: 8-14 tygodni). Wśród pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie, 9 chorych spełniło standardowe kryteria odpowiedzi na leczenie, określanej jako brak objawów definiujących ciężką niedokrwistość aplastyczną po upływie 6 miesięcy (mediana) leczenia eltrombopagiem (zakres: 3-21 miesięcy).

Między pacjentami z odpowiedzią na leczenie, a pacjentami bez odpowiedzi nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości epizodów krwawień oraz infekcji.

### **Kontynuacja leczenia eltrombopagiem**

Łącznie 14 z 17 pacjentów, którzy uzyskali hematologiczną odpowiedź na leczenie kontynuowało terapię eltrombopagiem przez okres wynoszący średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-37 miesięcy). U większości pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie eltrombopagu utrzymywała się poprawa parametrów hematologicznych, a 7 pacjentów osiągnęło ostatecznie trójliniową odpowiedź na zastosowane leczenie. Jeden pacjent osiągnął odpowiedź na leczenie 4 tygodnie po przerwaniu stosowania eltrombopagu, która utrzymywała się przez ponad 4 miesiące bez żadnych dodatkowych terapii, a liczba płytek krwi chorego wynosiła od 15 000 do 20 000/ $\mu$ l. Drugi pacjent, który zależny był od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek w czasie ostatniego roku przed włączeniem do badania, nie spełnił kryteriów odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu trwania badania i przerwał stosowanie eltrombopagu, niemniej liczba retikulocytów stale się zwiększała i pacjent nie wymagał transfuzji czerwonych krwinek przez okres ponad 2 lat, a stężenie hemoglobiny pozostawało na stałym poziomie – 10 g/dl. Uwzględniając 2 powyższe przypadki opóźnionej odpowiedzi na leczenie, 19 z 43 pacjentów (44%) wykazało istotną kliniczną poprawę parametrów hematologicznych po rozpoczęciu badania.

### Uniezależnienie od transfuzji krwi

Łącznie 91% chorych wymagało transfuzji płytek krwi, a 86% pacjentów było zależnych od transfuzji koncentratów krwinek czerwonych przed rozpoczęciem badania. W czasie leczenia eltrombopagiem u 59% (23/39) pacjentów stwierdzono brak konieczności przetaczania koncentratów płytek krwi (28 dni bez transfuzji), natomiast u 27% chorych (10/37) obserwowano brak konieczności przetaczania koncentratów czerwonych krwinek (56 dni bez transfuzji). Najdłuższy okres bez transfuzji płytek krwi u pacjentów bez hematologicznej odpowiedzi na leczenie wynosił 27 dni (mediana). Najdłuższy okres

bez transfuzji płytek krwi u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 287 dni (mediana). Najdłuższy okres bez transfuzji czerwonych krwinek u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie wynosił 29 dni (mediana). Z kolei, najdłuższy okres bez transfuzji czerwonych krwinek u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 266 dni (mediana) [23].

#### Jakość życia

Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form General Health Survey* (SF-36). U pacjentów włączonych do badania punktacja dotycząca oceny domen zdrowia fizycznego przed rozpoczęciem leczenia była istotnie statystycznie niższa niż w ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych ( $p < 0,001$ ), szczególnie w zakresie funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów fizycznych oraz emocjonalnych, funkcjonowania społecznego oraz ogólnego poczucia zdrowia; wszystkie różnice były klinicznie istotne. Zmiany w domenach dotyczących oceny zdrowia psychicznego nie były istotne statystycznie ( $p = 0,12$ ). Łącznie 27 pacjentów ukończyło wypełnianie kwestionariuszy w 12.-16. tygodniu leczenia i w tym czasie nie wykazano istotnych statystycznie zmian w zakresie oceny jakości życia w kontekście zdrowia fizycznego lub psychicznego, przed oraz po leczeniu eltrombopagiem.

#### Przerwanie leczenia

Jak opisano w publikacji [1], 1 pacjent, który przerwał leczenie eltrombopagiem w 10. tygodniu z powodu podejrzenia zaćmy, osiągnął trójliniową odpowiedź na leczenie i nie wymagał transfuzji krwi przez blisko 3,5 roku od rozpoczęcia badania.

Autorzy badania w sierpniu 2012 roku zmodyfikowali protokół leczenia w celu uwzględnienia zmniejszania dawki eltrombopagu lub zakończenia leczenia u pacjentów z liczbą płytek krwi  $> 50\ 000/\mu\text{l}$  ( $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), stężeniem hemoglobiny  $> 10\ \text{g/dl}$  oraz liczbą neutrofilów  $> 1\ 000/\mu\text{l}$  ( $1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) utrzymującą się ponad 8 tygodni bez konieczności transfuzji krwi. Kryteria te spełniło 5 pacjentów, a dawka eltrombopagu była stopniowo zmniejszana aż do zakończenia terapii po 28,5 miesiącach (mediana; zakres: 9-37). Stężenie krwinek u wszystkich 5 chorych utrzymywało się na stałym poziomie przez okres 13 miesięcy od zakończenia terapii eltrombopagiem (mediana; zakres: 1-15 miesięcy), a badanie szpiku kostnego wykazało jego normokomórkowość.

Łącznie 3 pacjentów utraciło odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji. Wszyscy trzej przyjmowali eltrombopag w dawce 150 mg/dobę w chwili nawrotu choroby. Dwóch chorych uzyskało wcześniej tylko erytroidalną odpowiedź na leczenie definiowaną jako redukcja konieczności transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i po 6 miesiącach leczenia ponownie wymagali przetoczeń. Jeden z nich poddany został przeszczepowi haploidentycznemu, a drugi kontynuował leczenie wspomagające i poddawany był transfuzjom. Trzeci przypadek nawrotu choroby wystąpił po utracie neutrofilowej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach leczenia i pacjent uległ infekcji.



### Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie

Autorzy badania potwierdzili, że bezwzględna liczba retikulocytów przed rozpoczęciem leczenia była jedynym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem (41,8 vs 24,2, odpowiednio u pacjentów z odpowiedzią oraz bez odpowiedzi na leczenie;  $p=0,023$ ).

Parametry takie, jak: wiek, liczba neutrofilów, dostosowana do wieku długość telomerów, obecność lub brak  $\geq 1\%$  neutrofilów z brakiem glikozylofosfatydyloinozytolu, liczba wcześniejszych cykli leczenia immunosupresyjnego, czas jaki upłynął od ostatniego cyklu leczenia immunosupresyjnego, czas trwania niedokrwistości aplastycznej oraz pierwotna lekooporność choroby lub nawrotowa niedokrwistość aplastyczna nie stanowiły czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem.

### Ewolucja klonalna

U 8 pacjentów (18,6%) doszło do rozwoju klonalnych zaburzeń cytogenetycznych w czasie stosowania eltrombopagu. W przypadku 7 chorych potwierdzono prawidłowy kariotyp w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii w standardowym badaniu cytogenetycznym, a u 1 pacjenta wykazano zaburzenia metafazy w próbce analizowanej przed rozpoczęciem badania, ale kariotyp oceniany 9 miesięcy przed włączeniem do badania był prawidłowy. Tylko u 2 z 8 pacjentów raportowano zmiany dysplastyczne w postaci łagodnej dyserytropoezy, jakkolwiek niektóre z próbek szpiku wykazywały głęboką skąpokomórkowość, co utrudniało analizę morfologiczną. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono zwiększonej ilości mieloblastów.

Ewolucja klonalna wystąpiła u 6 pacjentów nieodpowiadających na leczenie eltrombopagiem, a nowe zmiany cytogenetyczne były wykrywane w trakcie oceny stopnia odpowiedzi. W 2 pozostałych przypadkach do ewolucji klonalnej doszło u chorych, którzy osiągnęli hematologiczną odpowiedź na leczenie eltrombopagiem. W przypadku pierwszego chorego, u którego obserwowano stopniowy wzrost liczby krwinek w przedłużonej fazie leczenia, w 13. miesiącu doszło do spadku liczby krwinek, a badanie szpiku wykazało łagodnie nasiloną dyserytropoezę i delecję 13q. U drugiego pacjenta ze stabilną liczbą krwinek w czasie rutynowej analizy szpiku kostnego w 10. miesiącu leczenia, również wykryto delecję 13q, ale nie zaobserwowano żadnych cech dysplazji.

**Tabela 5. Charakterystyka pacjentów, u których doszło do ewolucji klonalnej w czasie leczenia eltrombopagiem [2].**

Numer pacjenta	Wiek [lata]	Odpowiedź na terapię	Wyjściowe zaburzenia	Ewolucja klonalna	Czas leczenia [miesiące]	Dysplazja	Efekt kliniczny	Obserwacja po przeszczepie [miesiące]
7	60	Brak	46XY[20]	-7[20]	3	brak	zgon (progresywna cytopenia)	brak danych
8	18	Brak	46XX[6]	+8[9]/46XX[11]	3	brak	udany HSCT	31

19	20	Brak	46XY[20]	-7[5]t(1;16)[3]/46XY[12]	3	brak	udany HSCT	18
26	67	Osiągnięta	46XY[20]	del(13)[19]/46XY[1]	13	łagodna dyserytropoeza	HSCT	8
31	41	Brak	46XY[20]	+21[3]/46XY[17] oraz -7[2]/46XY[19]	3 oraz 6	łagodna dyserytropoeza	oczekiwanie na HSCT	brak danych
32	66	Osiągnięta	46XY[20]	46XYdel13q[2]/46XY[18]	9	brak	obserwacja	brak danych
36	23	Brak	46XY[20]	-7[5],XY[15]	3	brak	udany HSCT	3
42	17	Brak	brak metafazy	+1,der(1;7) [4]/46XY[16]	3	brak	udany HSCT	4

HSCT – transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych.

Nieprawidłowości chromosomu 7. wykazano u 5 z 8 pacjentów z ewolucją klonalną. Ponieważ część tych pacjentów była natychmiast kierowana do przeszczepu, sekwencyjna analiza cytogenetyczna wykonana została tylko u 4 pacjentów, a jej wyniki nie wykazały żadnych istotnych zmian wielkości klonów komórkowych w okresie następnych 1-9 miesięcy.

W badaniu nie zidentyfikowano żadnych czynników predykcyjnych rozwoju ewolucji klonalnej. Obserwowano natomiast że pacjenci z nawrotową oporną niedokrwistością aplastyczną byli bardziej podatni na ewolucję klonalną niż pacjenci z pierwotną lekoopornością (4/33 vs 4/10; p=0,052).

Tabela 6. Wyniki jednoczynnikowej oraz wieloczynnikowej analizy metodą regresji logistycznej dla predyktora ewolucji klonalnej [2].

Czynnik	Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej		Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej	
	Współczynnik (SD)	Wartość p	Współczynnik (SD)	Wartość p
Wiek	-0,0225 (0,0211)	0,2873	-0,0122 (0,0279)	0,6603
Płeć męska	2,0031 (1,1212)	0,0740	2,3316 (1,7582)	0,1848
Całkowita liczba neutrofilów	-0,1307 (0,7649)	0,8643	0,7459 (0,9201)	0,4176
Całkowita liczba retikulocytów	-0,0188 (0,0193)	0,3301	-0,0229 (0,0256)	0,3697
Nawrotowa oporność	1,5755 (0,8373)	0,0599	2,2455 (1,9191)	0,2420
<b>Liczba wcześniejszych cykli leczenia immunosupresyjnego</b>				
1	-	-	-	-
2	15,0620 (906,943)	0,9868	13,0273 (866,145)	0,9880
3	15,5852 (906,943)	0,9863	14,3640 (866,149)	0,9868
4	15,8729 (906,944)	0,9860	14,7658 (866,155)	0,9864
Czas od ostatniej terapii immunosupresyjnej	-0,0078 (0,0241)	0,7463	-0,3367 (0,4787)	0,4818
Czas od diagnozy	0,0866 (0,1059)	0,4133	-0,0337 (0,3942)	0,9318
Wielkość klonu PNH	-0,8109 (0,8851)	0,3595	-2,3858 (1,9912)	0,2308

PNH – napadowa nocna hemoglobinuria.

#### Inne obserwacje

Spośród pacjentów uwzględnionych w badaniu, 1 pacjent zmarł z powodu postępującej cytopenii, a 5 chorych poddanych zostało przeszczepowi krwi pępowinowej, przeszczepowi haploidentycznemu lub



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



od zgodnego dawcy niespokrewnionego. U chorych po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych nie obserwowano nawrotu choroby.

### **Winkler i wsp., 2017 [4]-[5]**

#### Hematologiczna odpowiedź na leczenie

Spośród 39 pacjentów włączonych do badania, 19 chorych (49%) spełniło kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu stosowania eltrombopagu. Z tej grupy, 5 pacjentów (26%) w 3. miesiącu po rozpoczęciu terapii nie uzyskało jeszcze odpowiedzi na leczenie.

Leczenie eltrombopagiem kontynuowało łącznie 18 pacjentów; po upływie średnio 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-27,5 miesięcy) leczenie przerwało 13 pacjentów (72%) z powodu wystąpienia silnej (ang. *robust*) odpowiedzi na leczenie. Z tej grupy, 3 pacjentów ponownie rozpoczęło terapię eltrombopagiem ze względu na nawrót choroby i ponownie wszyscy trzej uzyskali hematologiczną odpowiedź na leczenie.

#### Ewolucja klonalna

W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (mediana; zakres: 2-39 miesięcy) u 6 pacjentów (15%) doszło do wystąpienia zaburzeń cytogenetycznych, co stanowi wynik porównywalny do obserwowanego w badaniu [1]-[3].

W abstrakcie badania [4] przedstawiono wyniki analizy zależności pomiędzy odpowiedzią na leczenie, a cytogenetyczną progresją, w oparciu o wyniki 2 badań tj. [1]-[3] oraz [4]-[5], obejmujących łącznie 83 pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym do 8 lat.

Łącznie u 16 z 83 pacjentów (18%) obserwowano ewolucję klonalną; u 13 chorych (81%) wystąpiła ona w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem, a w 6 przypadkach dotyczyła nieprawidłowości w chromosomie 7. Zaburzenia cytogenetyczne nie dotyczące chromosomu 7 były często odwracalne i niezwiązane z dysplazją. Dodatkowo 2 pacjentów z ewolucją klonalną kontynuowało przyjmowanie eltrombopagu poza protokołem badania, a obserwowane zaburzenia uległy normalizacji.

Przeprowadzone sekwencjonowanie eksomowe w próbkach szpiku pobranych przed rozpoczęciem terapii eltrombopagiem oraz w czasie oceny wystąpienia odpowiedzi na leczenie/ w czasie identyfikacji ewolucji klonalnej u 21 pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz u 11 pacjentów z ewolucją cytogenetyczną, wykazało częstą hemopoezę klonalną bez identyfikacji mutacji wywołujących.

Częstość ewolucji klonalnych wysokiego ryzyka w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia była porównywalna do wyników historycznej kohorty pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną. W celu wczesnego wykrycia nieprawidłowości cytogenetycznych, zaleca się ścisłą obserwację chorych z

oporną, ciężką niedokrwistością aplastyczną, szczególnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia eltrombopagiem.

### **Nance i wsp., 2015 [6]-[7]**

#### Hematologiczna (płytkowa) odpowiedź na leczenie

Łącznie 3 z 8 pacjentów (38%) uzyskało całkowitą, płytkową odpowiedź na leczenie definiowaną jako wzrost liczby płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  utrzymujący się przez 4 kolejne tygodnie, a 1 pacjent osiągnął częściową odpowiedź na leczenie określaną jako zmniejszenie konieczności transfuzji koncentratów płytek krwi w czasie 12 tygodni leczenia i pierwszych 4 tygodni obserwacji.

Minimalną, skuteczną dawką eltrombopagu była dawka 150 mg/dobę. Średni czas do zwiększenia liczby płytek krwi wynosił 7 tygodni (zakres: 2-12 tygodni). U wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymywała się ona przez okres obserwacji wynoszący od 4 do 43 tygodni. U wszystkich 3 pacjentów z płytkową odpowiedzią na leczenie obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny (9,5-10,6 g/dl) oraz ostatecznie uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych, a u 2 pacjentów raportowano również wzrost liczby neutrofilów  $>1\ 500/\mu\text{l}$ .

U kolejnych 2 pacjentów również wykazano poprawę w zakresie wzrostu bezwzględnej liczby neutrofilów; łącznie więc u 50% chorych poddanych leczeniu eltrombopagiem obserwowano zwiększenie liczby neutrofilów względem wartości wyjściowych (900-3000/ $\mu\text{l}$ ), jak i brak konieczności dalszego podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) [6].

Na stronie rejestru badań klinicznych przedstawiono wyniki ww. badania klinicznego z uwzględnieniem 13 pacjentów włączonych do badania i poddanych leczeniu eltrombopagiem (ostatnia aktualizacja danych miała miejsce w październiku 2017 roku) [7].

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, płytkową odpowiedź na leczenie raportowano u 23% chorych. Nie podano wyników dla pozostałych analizowanych punktów końcowych. W okresie obserwacji wynoszącym około 3 lat, zgon z jakichkolwiek przyczyn wystąpił u 2 chorych (15,38%) [7].

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## **5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU NABYTEJ CIĘŻKIEJ POSTACI NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ**

### **Olnes i wsp., 2012 [1]**

Wszyscy pacjenci włączeni do badania, poza jednym, otrzymywali maksymalną dawkę eltrombopagu wynoszącą 150 mg/dobę.

Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane były odnotowywane w czasie każdej wizyty kontrolnej.

Zdarzenia/ działania niepożądane o dużym nasileniu (ang. *severe*), które prowadziły do hospitalizacji pacjentów obejmowały: ból brzucha i hipotensję ortostatyczną (u pacjenta z gastroparazą [zaburzonym opróżnianiem żołądkowym] związaną z cukrzycą, u którego przerwano leczenie eltrombopagiem na życzenie pacjenta); ciężka wysypka skórna, która przejściowo związana była z rozpoczęciem przyjmowania cefalosporyny, ciężkie krwawienie z dziąseł, epizody gorączki z neutropenią, z których część wynikała z potwierdzonej infekcji bakteryjnej.

Występowanie gorączki i nawrotowych infekcji – typowych objawów neutropenii u chorych z niedokrwistością aplastyczną, raportowano tylko u pacjentów, którzy nie uzyskali hematologicznej odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem.

W czasie trwania badania, u 1 pacjenta doszło do wirusowego zapalenia wątroby typu B wraz ze wzrostem stężenia aminotransferaz wątrobowych, a leczenie eltrombopagiem zostało przerwane w 8. tygodniu trwania badania. Rozpoznanie zaćmy u 1 pacjenta w 9. tygodniu leczenia spowodowało natychmiastowe przerwanie stosowania eltrombopagu, pomimo iż chory spełniał kryteria hematologicznej odpowiedzi na leczenie, a zaćma nie mogła zostać potwierdzona w kolejnych badaniach kontrolnych.

W 12. tygodniu, z dalszego leczenia eltrombopagiem wycofano 1 pacjenta z hematologiczną odpowiedzią, ze względu na wzrost odsetka neutrofilów z niedoborem glikozylofosfatydyloinozytoli z 40% do 57%, co stanowiło kryterium wykluczenia z badania (>50%), niemniej chory ten nie wykazywał objawów hemolizy ani żadnych innych symptomów napadowej nocnej hemoglobinurii.

Wśród 23 przebadanych pacjentów nie stwierdzono zwłóknienia ani wzrostu ilości włókien retikuliny w biopsjach szpiku kostnego pobranych po 3 miesiącach leczenia eltrombopagiem, a także w kolejnych oznaczeniach wykonywanych co 6 miesięcy u pacjentów, którzy uzyskali hematologiczną odpowiedź na leczenie i kontynuowali stosowanie eltrombopagu przez okres do 30 miesięcy. W tej grupie pacjentów, stopień odkładania retikuliny wynosił 1+ lub 0 w skali od 0 do 4+, gdzie wyższe wartości wskazują na mielofibrozę – włóknienie szpiku kostnego.

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu  $\geq 2$ . stopnia, jakie raportowano w czasie leczenia eltrombopagiem oraz 30 dni po przerwaniu stosowania leku, stopniowane według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (v3.)*, bez względu na potencjalny związek z zastosowanym leczeniem.

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu; zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu  $\geq 2$  stopnia [1].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana N=26
Infekcje górnych dróg oddechowych	3 (12%)
<b>Gorączka bez infekcji o potwierdzonej etiologii bakteryjnej*</b>	3 (12%)
<b>Gorączka związana z potwierdzoną bakterią**</b>	3 (12%)
Bóle mięśniowo-szkieletowe	2 (8%)
Hipotensja ortostatyczna	2 (8%)
Wysypka	2 (8%)
Półpasiec	1 (4%)
Zapalenie okrężnicy o etiologii <i>Clostridium difficile</i>	1 (4%)
Zapalenie tkanki łącznej	1 (4%)
Ból brzucha	1 (4%)
Nudności i wymioty	1 (4%)
Wirusowe zapalenie wątroby	1 (4%)
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	1 (4%)
Krwawienie z dziąseł	1 (4%)
Depresja	1 (4%)
Oslabienie	1 (4%)
Zapalenie mięśni	1 (4%)

\* gorączka bez potwierdzonej infekcji wynikała z hospitalizacji pacjentów związanej z neutropenią i była leczona empirycznie bez wykonywania posiewu. \*\* potwierdzona bakterią związaną z zakażeniem odcewnikowym o etiologii *Staphylococcus aureus*, bakterią o etiologii *Klebsiella pneumoniae*, zakażenie dróg moczowych o etiologii *Escherichia coli* lub bakterią o etiologii *Pasteurella multocida*.

### Desmond i wsp., 2014 [2]

Analogicznie jak w kohorcie opisanej w publikacji [1], w rozszerzonej kohorcie pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną i w dłuższym okresie obserwacji obserwowano dobry profil bezpieczeństwa eltrombopagu. Nie raportowano żadnych działań niepożądanych ograniczających dawkowanie leku za wyjątkiem odwracalnego wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych (podobnie jak w badaniu klinicznym obejmującym dużo większą populację pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną [98], pomimo zastosowania większej dawki eltrombopagu).

Odwracalne zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 2 pacjentów; oboje wymagali chwilowego przerwania stałego dawkowania eltrombopagu, a 1 chory przyjmował następnie dawkę 75 mg i utrzymywał hematologiczną odpowiedź na leczenie. Zaburzenie funkcji wątroby u drugiego pacjenta wróciło do normy po przerwaniu stosowania eltrombopagu na 4 dni; chory ten następnie kontynuował przyjmowanie leku w dawce 150 mg/dobę bez dalszych komplikacji.

W badaniu biopłatów wykonywanych co 6 miesięcy nie raportowano istotnego zwiększenia procesu

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



zwłóknienia ani odkładania retikuliny w szpiku kostnym u wszystkich pacjentów włączonych do badania w okresie obserwacji wynoszącym średnio 13 miesięcy (mediana; zakres: 3-51 miesięcy).

W czasie leczenia eltrombopagiem nie obserwowano żadnego incydentu zakrzepowego, niemniej 1 pacjent z silną odpowiedzią na leczenie doświadczył zakrzepicy żył głębokich kończyny dolnej po upływie 14 miesięcy od przerywania leczenia eltrombopagiem (przy liczbie płytek krwi wynoszącej  $60 \times 10^3/\mu\text{l}$  i prawidłowym stężeniu hemoglobiny i poziomie neutrofilów).

#### **Winkler i wsp., 2017 [4]-[5]**

W abstrakcie konferencyjnym [4] ani na stronie rejestru badań klinicznych [5] nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu przez okres 6 miesięcy u 39 pacjentów włączonych do badania.

#### **Nance i wsp. 2015 [6]-[7]**

W abstrakcie konferencyjnym opublikowanym w 2015 roku [6] podano, że w czasie 12 tygodni leczenia eltrombopagiem, u żadnego z 8 pacjentów włączonych do badania nie obserwowano jakichkolwiek ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych [6].

Na stronie rejestru badań klinicznych dostępne są wyniki ww. próby klinicznej z uwzględnieniem 13 pacjentów włączonych do badania i poddanych leczeniu eltrombopagiem (ostatnia aktualizacja danych miała miejsce w październiku 2017 roku) [7].

Na stronie rejestru nie przedstawiono jednak wyników oceny bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w okresie leczenia wynoszącego 12 tygodni, zestawiono natomiast wszystkie zdarzenia niepożądane jakie raportowano u 13 pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat. Wyniki te opisano w formie tabelarycznej zamieszczonej w Aneksie, rozdz. 15.8.1.

### **5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE® (ELTROMBOPAG) W LECZENIU NABYTEJ, CIĘŻKIEJ POSTACI NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ**

W ramach jednoramiennego badania klinicznego [1]-[3], w publikacji [1] przedstawiono dane dla grupy 25 pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne, którzy stosowali eltrombopag w dawce  $\leq 150$  mg/dobę przez 12 tygodni (okres 1.). W tym czasie u 11 z 25 chorych (44%) obserwowano wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 linii komórkowej, z których: 4 chorych osiągnęło dwuliniową odpowiedź na leczenie (2 – płytkową oraz erytroidalną oraz 2 – płytkową oraz neutrofilową). Do 12. tygodnia leczenia nie raportowano żadnej odpowiedzi trójliniowej, jednak taka odpowiedź wystąpiła u 6 pacjentów w dalszym okresie obserwacji (mediana: 16 tygodni). Dodatkowo, 1 pacjent, który przerwał leczenie po 9 tygodniach, uzyskał płytkową odpowiedź na leczenie do 12. tygodnia, a następnie osiągnął odpowiedź trójliniową trwającą przez 21 miesięcy.

W publikacji [2] przedstawiono wyniki leczenia w grupie 25 pacjentów opisanej w referencji [1] i powiększonej o dodatkowych 18 pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat i poddanej ocenie w 16. tygodniu od rozpoczęcia podawania eltrombopagu (okres 2.). Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie mogli kontynuować leczenie eltrombopagiem w ramach przedłużonej fazy badania z okresem obserwacji wynoszącym do 37 miesięcy.

Do 16. tygodnia od rozpoczęcia badania wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 linii komórkowej raportowano u 17 z 43 pacjentów (40%), z których: 4 chorych osiągnęło dwuliniową odpowiedź na leczenie (1 – płytkową oraz erytroidalną oraz 3 – płytkową oraz neutrofilową), a 1 pacjent uzyskał trójliniową odpowiedź na leczenie. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie wynosiła 12 tygodni (zakres: 8-14 tygodni). Wszyscy chorzy z odpowiedzią na leczenie otrzymywali eltrombopag w dawce  $>100$  mg/dobę, a większość – 150 mg/dobę. W przypadku 2 pacjentów, u których nie obserwowano odpowiedzi do 16. tygodnia leczenia, spełnienie kryteriów hematologicznej odpowiedzi na leczenie raportowano już po przerwaniu terapii, a osiągnięta odpowiedź utrzymywała się odpowiednio powyżej 4 oraz 24 miesięcy.

Spośród 17 pacjentów z odpowiedzią na leczenie, 14 kontynuowano leczenie eltrombopagiem przez średni okres obserwacji wynoszący 12 miesięcy (mediana; zakres: 6-37 miesięcy), a u większości chorych obserwowano stałą poprawę parametrów hematologicznych, z trójliniową odpowiedzią na leczenie u 7 chorych (16%).

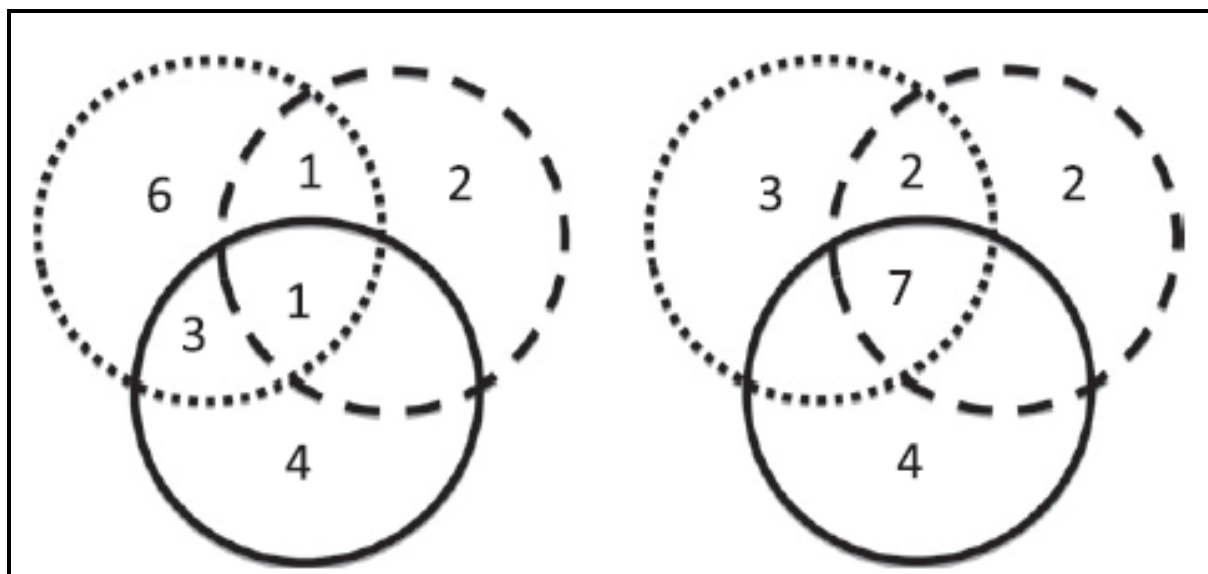


Diagram 1. Liczba pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie eltrombopagiem w czasie 16 tygodni leczenia (lewy diagram) oraz liczba pacjentów z najlepszą raportowaną odpowiedzią na leczenie w całym okresie obserwacji (prawy diagram): ..... odpowiedź płytkowa; — — odpowiedź erytroidalna; — odpowiedź neutrofilowa [2].

W poniższej tabeli zestawiono liczbę pacjentów, którzy osiągnęli hematologiczną odpowiedź na leczenie eltrombopagiem w określonej fazie badania [1]-[3] (na podstawie tabeli z opracowania wtórnego [22]).

Tabela 8. Hematologiczna odpowiedź na leczenie eltrombopagiem u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (pierwszorzędowy punkt końcowy), raportowana w badaniu [1]-[3].

Okres	Czas leczenia [miesiące]	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie			
			jakąkolwiek*	płytkową	erytroidalną	neutrofilową
1 (12 tygodni)	3	25	11 (44%)	9 (36%)	2 (8%)	4 (16%)
1 i 2 (16 tygodni)	4	43	17 (40%)	11 (26%)	4 (9%)	8 (19%)
Faza przedłużona <sup>^</sup>	6-37 <sup>#</sup>	18	18 (100%)	12 (67%)	11 (61%)	11 (61%)

\* odpowiedź co najmniej 1 linii komórkowej: płytkowa, erytroidalna lub neutrofilowa.

<sup>^</sup> tylko pacjenci z odpowiedzią na leczenie w okresie 1 i 2 mogli zostać włączeni do przedłużonej fazy leczenia, niemniej w publikacji przedstawiono wyniki z okresu obserwacji dla 18 pacjentów.

<sup>#</sup> mediana okresu leczenia – 12 miesięcy.

Wartości procentowe podane w nawiasach zostały obliczone przez autorów niniejszej analizy.

Ponad 50% pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na stosowanie eltrombopagu, którzy przed rozpoczęciem badania byli zależni od transfuzji, osiągnęło ponad 80% redukcję zapotrzebowania na transfuzje zarówno płytek krwi, jak i krwinek czerwonych, w porównaniu ze stanem początkowym [23].

Terapia eltrombopagiem w dawce 50-150 mg/dobę w ramach badania [1]-[3] była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym do 37 miesięcy. Jedynym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkowanie był przemijający wzrost aktywności aminotransferaz



wątrobowych, który wymagał modyfikacji leczenia u 2 pacjentów. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: nudności, zmęczenie, kaszel, biegunka oraz ból głowy. W czasie trwania badania nie raportowano żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, jakkolwiek 1 chory z silną odpowiedzią na leczenie doświadczył zakrzepicy żył głębokich po upływie 14 miesięcy od zakończenia terapii eltrombopagiem.

Analizy bioptatów szpiku kostnego wykonywane w 3. miesiącu leczenia, a następnie co 6 miesięcy w okresie obserwacji wynoszącym od 51 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, nie wykazały zwiększonego włóknienia ani odkładania retikuliny. W czasie stosowania eltrombopagu u 8 pacjentów (w tym 6 chorych bez odpowiedzi oraz 2 chorych z odpowiedzią na leczenie) doszło do rozwoju klonalnych zaburzeń cytogenetycznych w szpiku kostnym, w tym u 2 pacjentów stwierdzono łagodne zmiany dysplastyczne. Spośród chorych z ewolucją klonalną, u 5 pacjentów wykazano nieprawidłowości w chromosomie 7. Należy jednak podkreślić, że oszacowane wyjściowe ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomalnych u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną wynosi od 10 do 15% w okresie 10 lat od rozpoznania choroby [22].

W prospektywnym, jednoramiennym badaniu 2 fazy [4]-[5] (dostępnym tylko w postaci abstraktu konferencyjnego) oceniano efekty stosowania eltrombopagu w stałej dawce 150 mg/dobę przez okres 6 miesięcy u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, oporną na leczenie immunosupresyjne. Wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie raportowano u 19 z 39 pacjentów (49%) stosujących eltrombopag przez 6 miesięcy. Leczenie kontynuowało 18 pacjentów. Po przerwaniu stosowania eltrombopagu, u zdecydowanej większości pacjentów utrzymywała się trwała i silna (ang. *robust*) odpowiedź na leczenie. W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (mediana) u 15% chorych doszło do rozwoju nieprawidłowości cytogenetycznych szpiku kostnego, a wskaźnik ten był porównywalny do obserwacji z badania [1]-[3]. Czasowy związek między ewolucją klonalną a ekspozycją na eltrombopag sugeruje, że u pewnej grupy chorych stosowanie leku może promować rozrost istniejących wcześniej ale nieaktywnych klonów komórkowych z zaburzonym kariotypem. Podobnie jak w badaniu [1]-[3] nie zidentyfikowano czynników predykcyjnych wystąpienia ewolucji klonalnej, a raportowana skumulowana częstość ewolucji klonalnych wynosząca około 15% pozostaje zgodna z obserwacjami z dużej historycznej kohorty pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu [38]. Autorzy badania podkreślili, że w czasie stosowania eltrombopagu u pacjentów z ciężką, lekooporną postacią niedokrwistości aplastycznej, zaleca się ściśle monitorowanie terapii, szczególnie w trakcie pierwszych 6 miesięcy [4].

W prospektywnym, jednoramiennym badaniu 2 fazy [6]-[7] (dostępnym tylko w postaci abstraktu konferencyjnego) oceniano efekty kliniczne stosowania eltrombopagu w dawce 150-300 mg/dobę u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną – ciężką, bardzo ciężką lub umiarkowaną postacią ale z trombocytopenią i istotnymi klinicznie krwawieniami. Wystąpienie całkowitej (płytkowej) odpowiedzi

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



na leczenie raportowano u 3 z 8 pacjentów (38%) stosujących eltrombopag przez 12 tygodni, a dodatkowo u 1 chorego (12%) – redukcję częstości transfuzji płytek krwi. W okresie obserwacji (zakres: 4-43 tygodni), łącznie u 50% chorych obserwowano wzrost liczby neutrofilów i uniezależnienie od konieczności podawania G-CSF. W przypadku dodatkowych 25% chorych, którzy nie osiągnęli głównych kryteriów odpowiedzi na leczenie w 3. miesiącu od rozpoczęcia terapii, raportowano zwiększenie liczby neutrofilów i/lub stężenia hemoglobiny, w związku z czym ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem wzrósł do 75%. Eltrombopag podawany w dawkach od 150 do 300 mg/dobę cechował się dobrym profilem bezpieczeństwa; u żadnego pacjenta nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane ani żadne zdarzenia niepożądane będące przyczyną przerwania terapii.

**Podsumowując wyniki prospektywnych badań jednoramiennych, terapia innowacyjnym lekiem jakim jest eltrombopag, jest dobrze tolerowana i wiąże się z uzyskaniem hematologicznych odpowiedzi na leczenie u znacznego odsetka pacjentów, a także z redukcją częstości lub wręcz całkowitym uniezależnieniem od uprzednio koniecznych, ale obciążających i obniżających jakość życia transfuzji krwi u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne, którzy nie kwalifikują się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.**

## **6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DANAZOLU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NABYTĄ, CIĘŻKĄ POSTACIĄ NIEDOKRWISTOŚCI APLASTYCZNEJ, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA OPORNOŚĆ NA LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących efekty kliniczne eltrombopagu względem danazolu we wnioskowanym wskazaniu. Zidentyfikowane badania dotyczące zastosowania eltrombopagu zostały przeprowadzone bez grupy kontrolnej, co uniemożliwiało wykonanie potencjalnego porównania pośredniego, niemniej przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania danazolu u dorosłych pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne i/lub niekwalifikujących się do HSCT. W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, wyodrębniono 1 propektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [34] oraz 2 opisy przypadków [35], [36].

Do otwartego badania przeprowadzonego w 5 ośrodkach klinicznych w Japonii, w okresie od grudnia 2000 roku do marca 2004 roku, włączono 16 pacjentów z ciężką lub umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne oparte na globulinie antytymocytowej i/lub cyklosporynie A (n=13, 81,2%) lub z nawrotem choroby po IST (n=3, 18,8%). W badaniu uwzględniono 12 mężczyzn i 4 kobiety. Wszyscy pacjenci z ciężką postacią choroby (n=6) nie kwalifikowali się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ze względu na wiek lub brak zgodnego dawcy.

U jednego pacjenta włączonego do badania wykazano nieprawidłowości cytogenetyczne, a u żadnego chorego nie stwierdzono dysplazji lub włóknienia szpiku kostnego przez rozpoczęciem badania.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania poddani zostali leczeniu danazolem w dawce 100 mg/3x dobę przez okres 12 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu, poza bezpieczeństwem terapii, była całkowita odpowiedź na leczenie (liczba granulocytów  $>1\ 500/\mu\text{l}$ , liczba płytek krwi  $>150\ 000/\mu\text{l}$  lub/i stężenie hemoglobiny mieszczące się w normie odpowiedniej dla wieku), a także częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako niezależnienie od transfuzji krwi lub niespełnienie kryteriów dla ciężkiej postaci choroby lub w przypadku choroby umiarkowanej - podwojenie lub normalizacja co najmniej 1 linii komórkowej lub wzrost względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia, a 5 z nich (31,3%) osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie tj. niezależnienie od transfuzji krwi lub niespełnienie kryteriów dla ciężkiej postaci choroby, w tym 3 kobiety i 2 mężczyzn. Wykazano istotną statystycznie różnicę ( $p=0,03$ ) między wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie u kobiet (75%) oraz u mężczyzn (17%).

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Objawy niedokrwistości uległy znacznemu zmniejszeniu u 3 pacjentek z umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną, które uzyskały uniezależnienie od transfuzji, a ich stan ulegał dalszej poprawie w wyniku kontynuowania terapii danazolem. U 2 kolejnych pacjentów obserwowano złagodzenie pancytopenii, a stopień nasilenia choroby uległ zmianie z ciężkiego na umiarkowany, ale obydwaj nadal pozostawali zależni od transfuzji krwi i po zakończeniu 12-tygodniowego okresu leczenia nie kontynuowali przyjmowania danazolu.

Należy podkreślić, że **w żadnym przypadku stosowanie danazolu nie wpłynęło na wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie**, definiowanej zgodnie z ogólnie przyjętymi kryteriami opartymi na uzyskaniu minimalnej określonej liczby krwinek we krwi obwodowej (por. rozdz. 15.12).

W poniższej tabeli zobrazowano zmiany parametrów hematologicznych u 5 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie danazolem przez okres 12 tygodni.

Tabela 9. Zmiany parametrów hematologicznych raportowane u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie danazolem w badaniu [34].

Nr.	Hemoglobina g/dl		Granulocyty / $\mu$ l		Płytki krwi / $\mu$ l		Ostateczny efekt
	Przed leczeniem	Po leczeniu	Przed leczeniem	Po leczeniu	Przed leczeniem	Po leczeniu	
1		6,4	1 500	1 200	21 000	22 000	uniezależnienie od transfuzji
2	zależność od transfuzji	zależność od transfuzji	700	900	17 000	27 000	redukcja nasilenia choroby z ciężkiej do umiarkowanej
3		zależność od transfuzji	300	1 200	8 000	16 000	redukcja nasilenia choroby z ciężkiej do umiarkowanej
4		13,6	200	1 100	5 000	10 000	uniezależnienie od transfuzji
5		9,2	1 800	1 200	17 000	40 000	uniezależnienie od transfuzji

U 4 z 14 badanych pacjentów wykazano małą populację klonu napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH). Wszyscy czterej chorzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie danazolem, a u żadnego z 5 pacjentów odpowiadających na leczenie nie raportowano wzrostu liczby komórek zbliżonych do PNH przed rozpoczęciem terapii (które stanowią marker dobrej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne). Żaden z pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie danazolem, nie wykazywał odpowiedzi na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne (oporność pierwotna).

Po upływie 13 tygodni leczenia, 1 pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc o etiologii grzybiczej, co określono jako powikłanie ciężkiej leukopenii, niezwiązane ze stosowaniem danazolu. U 1 chorego obserwowano hepatotoksyczność o 2. stopniu nasilenia według WHO, niemniej chory kontynuował leczenie zgodnie z protokołem bez redukcji dawki danazolu. Zaburzenia funkcji wątroby uległy normalizacji już po zakończeniu całej terapii danazolem. U pozostałych pacjentów nie obserwowano

innych objawów toksyczności danazolu. Co istotne, stosowanie danazolu w dawce 300 mg/dobę u 4 leczonych pacjentek nie wiązało się z wirylizacją a więc wystąpieniem objawów związanych z podwyższonym stężeniem androgenów.

Podsumowując, wyniki niniejszego badania prospektywnego wykazały, że danazol stosowany w relatywnie niskiej dawce wynoszącej 300 mg/dobę przez okres 12 tygodni, nie wywoływał spodziewanej toksyczności w postaci wirylizacji u pacjentek lub ciężkiej hepatotoksyczności. W wyniku podawania danazolu nie uzyskano żadnego przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie. Autorzy badania wnioskują, że zastosowanie danazolu może być skuteczne u niektórych pacjentów, szczególnie płci żeńskiej, z umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Jednocześnie, 2 pacjentów z ciężką postacią choroby, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie, pozostawało nadal zależnych od transfuzji krwi.

Co istotne, po podkreśleniu ograniczonych metod leczenia pacjentów z oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną, w publikacji zaznaczono również, że w Japonii, gdzie przeprowadzone było badanie, stosowanie drugiego cyklu leczenia immunosupresyjnego po niepowodzeniu pierwszego IST nie jest zaaprobowane. Z kolei, w odniesieniu do różnicy w odsetku częściowych odpowiedzi na leczenie między kobietami a mężczyznami poddanymi terapii danazolem, zaznaczono, że sytuacji takiej nie obserwowano wcześniej w żadnych badaniach dotyczących badanego androgenu podawanego m.in. w małopłytkowości immunologicznej czy autoimmunologicznej anemii hemolitycznej. Postuluje się, że antagonistyczny wpływ danazolu na żeński układ hormonalny może prowadzić do pobudzenia hematopoezy, niemniej hipoteza ta nie została potwierdzona w dużych badaniach klinicznych.

Należy jednocześnie podkreślić, że w Polsce, państwach Unii Europejskiej i USA, **danazol nie jest preparatem zarejestrowanym w leczeniu niedokrwistości aplastycznej** [96], [99], [100].

W odniesieniu do efektów leczenia androgenowego u chorych z niedokrwistością aplastyczną można przytoczyć także ogólne wyniki jednoośrodkowych analiz retrospektywnych [81], [82], dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, a ostatecznie wykluczonych z analizy ze względu na brak wyszczególnionych danych dla danazolu. Terapii androgenowej poddanych zostało 16 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (12 mężczyzn otrzymywało oksymetolon, a 4 kobiety - danazol), z których 15 miało oporną/ nawrotową postać choroby i otrzymywało wcześniej globulinę antytymocytową z cyklosporyną A. W abstrakcie [82] nie przedstawiono wskaźnika odpowiedzi na leczenie, niemniej zaznaczono że mediana czasu do wystąpienia całkowitej/ częściowej odpowiedzi wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: 1-9 miesięcy), a większość pacjentów relatywnie szybko uniezależniła się od transfuzji krwi. Pierwotną odpowiedź na leczenie obserwowano w linii czerwonokrwinkowej. W publikacji podkreślono konieczność ścisłego monitorowania parametrów hematologicznych w czasie leczenia, jak i brak danych dotyczących efektów stosowania danazolu w długim okresie obserwacji. Ponadto, w abstrakcie [81] opisującym efekty zastosowania oksymetolonu lub danazolu u 11

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



pacjentów z ciężką, oporną postacią niedokrwistości aplastycznej, podano, że blisko u 64% chorych raportowano zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych o nasileniu 2/3 stopnia w wyniku zastosowanego leczenia.

W publikacji [35], opisano przypadek wystąpienia izolowanej peliozy śledzionowej zakończonej splenektomią u pacjentki z ciężką niedokrwistością aplastyczną, która po 2 nieskutecznych cyklach leczenia immunosupresyjnego rozpoczęła terapię danazolem. Należy podkreślić, że zdarzenie to wystąpiło po zakończeniu 2-letniego leczenia, ze względu na utratę początkowej skuteczności danazolu podawanego w dawce 400 mg/dobę. Podkreślono, że gdy u chorego stosującego leki steroidowe lub danazol z powodu choroby hematologicznej wystąpią bóle brzucha, należy rozważyć rozwój peliozy śledziony i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Drugi przypadek [36], dotyczył pacjentki z ciężką niedokrwistością aplastyczną oraz krwawieniami z dróg rodnych, która po nawrocie pancytopenii i krwawień po wcześniejszym leczeniu sterydem, a następnie terapii immunosupresyjnej za pomocą globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A, rozpoczęła stosowanie danazolu w dawce 200 mg/dobę. Pacjentka kontynuowała również przyjmowanie cyklosporyny A, jednak po upływie 24 dni od przyjęcia pierwszej dawki danazolu chora zmarła z powodu ostrej i ciężkiej niewydolności wątroby, co określono jako powikłanie zastosowanego leczenia danazolem. Podkreślono, że w przypadku zalecenia terapii danazolem zawsze należy brać pod uwagę ryzyko ciężkiej toksyczności leku, głównie w zakresie incydentów zakrzepowych i dysfunkcji wątroby, jak i potencjalnych interakcji. Przypadek ten sugeruje unikanie skojarzonego leczenia danazolu z cyklosporyną A.

Dokładna analiza 2 zidentyfikowanych raportów przypadków dotyczących działań niepożądanych, jakie obserwowano w czasie leczenia danazolem u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, została przedstawiona w odpowiedniej tabeli w rozdz. 15.5. dotyczącym badań o niższej wiarygodności.

## **7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI**

### **7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 7 retrospektywnych badań obserwacyjnych [8], [9], [10], [11], [12], [13]-[14], [15],
- 5 raportów przypadków [16], [17], [18], [19], [20].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5.), natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

### **7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI**

Spółród zidentyfikowanych retrospektywnych badań obserwacyjnych, tylko badania [8], [9], [10] opublikowane są w postaci pełnotekstowej, pozostałe zaś tj. [11], [12], [13]-[14], [15] dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Retrospektywne badanie [8] oparte zostało na danych pochodzących z 15 francuskich ośrodków klinicznych, dotyczących stosowania eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w okresie od 2012 do 2016 roku. W badaniu uwzględniono kohortę 11 pacjentów niekwalifikujących się do standardowej terapii immunosupresyjnej, poddanych leczeniu pierwszej linii, oraz 35 pacjentów z lekooporną/ nawrotową postacią niedokrwistości aplastycznej, po wcześniejszym leczeniu opartym na globulinie antytymocytowej.

Mediana okresu leczenia w kohorcie drugiej wynosiła 6 miesięcy (zakres: 2-39 miesięcy), a w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stosowanie eltrombopagu kontynuowano przez kolejnych 8 miesięcy (mediana; IQR: 5-18 miesięcy).

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 linii komórkowej w czasie całego okresu obserwacji raportowano łącznie u 74% pacjentów z oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną, podczas gdy trójliniową odpowiedź potwierdzono u 34% chorych. W czasie ostatniej wizyty kontrolnej uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwono-krwinkowych lub/i płytkowych raportowano u 49% chorych z oporną/ nawrotową postacią choroby.

Uwzględniając czas leczenia, po jakim dokonywano oceny odpowiedzi w prospektywnym badaniu [1]-[3], w niniejszym badaniu 43% chorych osiągnęło odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach, a 50% - do 6. miesiąca terapii. Uzyskane wyniki były więc zbliżone do tych obserwowanych w badaniu prospektywnym, co jednocześnie wskazuje, że okres 6 miesięcy leczenia jest optymalny do oceny skuteczności eltrombopagu. Co więcej, tylko 3 z 21 analizowanych pacjentów odpowiadało na zastosowanie większej dawki eltrombopagu wynoszącej 225 mg/dobę, co wskazuje na minimalną



korzyść ze zwiększonego dawkowania leku u pacjentów rasy kaukaskiej (mediana stosowanej dawki wynosiła 150 mg/dobę). Dodatkowo, 7 pacjentów (20%) osiągnęło silną (ang. *robust*) odpowiedź na leczenie, co u 4 chorych skutkowało stopniowym zmniejszeniem dawkowania eltrombopagu i zakończeniem terapii po około 14 miesiącach (mediana). Stabilne stężenie krwinek utrzymywało się u wszystkich czterech chorych przez okres 18 miesięcy od zakończenia leczenia [8].

Niniejsze badanie, pomimo swojego retrospektywnego charakteru oraz niewielkiej liczby analizowanych pacjentów, stanowi dobre odzwierciedlenie efektów zastosowania eltrombopagu w warunkach rzeczywistej praktyki w wielu ośrodkach klinicznych.

Podsumowując, **eltrombopag cechuje się wysoką skutecznością w leczeniu niedokrwistości aplastycznej nieodpowiadającej na leczenie immunosupresyjne, a także umożliwia osiągnięcie trójliniowej odpowiedzi na leczenie u połowy chorych, u których pierwotnie obserwowano odpowiedź 1 linii komórkowej.** Co istotne, **wyniki długoterminowej obserwacji wskazały na dobry profil bezpieczeństwa eltrombopagu;** poza zwiększeniem aktywności aminotransferaz (bez dysfunkcji wątroby), w badaniu nie obserwowano żadnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, a nieistotny statystycznie wzrost wielkości klonu napadowej nocnej hemoglobinurii pozostawał zgodny z naturalnym przebiegiem odpornej niedokrwistości aplastycznej [8].

W ramach retrospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w pojedynczym ośrodku klinicznym w Hong-Kongu [9] analizowano efekty zastosowania eltrombopagu w kohorcie 10 pacjentów z nowo zdiagnozowaną niedokrwistością aplastyczną oraz kohorcie 10 pacjentów z oporną/nawrotową postacią choroby, podobnie jak w badaniu [8].

Stosowanie eltrombopagu w zakresie dawek od 50 do 300 mg/dobę u pacjentów z oporną/nawrotową niedokrwistością aplastyczną w czasie całego okresu obserwacji wynoszącego 115 tygodni (mediana; zakres: 53-253 tygodnie) wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 linii komórkowej u 50% chorych, w tym u 40% - odpowiedzi trójliniowej, a u 10% chorych – odpowiedzi neutrofilowej. Osiągnięta hematologiczna odpowiedź na leczenie utrzymywała się po zakończeniu przewidzianego w badaniu okresu obserwacji. Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie dokonana w 12. tygodniu stosowania eltrombopagu wynosiła ogólnie 40%, w tym u 20% chorych wystąpiła trójliniowa odpowiedź na leczenie, u 10% - odpowiedź płytkowa, a u pozostałych 10% chorych obserwowano neutrofilową odpowiedź na leczenie.

Wyniki raportowane w podobnych okresach obserwacji są zbliżone do tych z prospektywnego badania [1]-[3] (za wyjątkiem odpowiedzi trójliniowej, która u większości chorych rozwijała się po upływie 12-16 tygodni leczenia [2]), jakkolwiek w niniejszym badaniu obserwacyjnym zastosowano eltrombopag w wyższych dawkach. Należy podkreślić, że w porównaniu do innych populacji, klirens eltrombopagu u

pacjentów pochodzenia azjatyckiego jest 33-52% niższy. W oparciu o pierwsze przesłanki z badań dotyczących leczenia małopłytkowości immunologicznej, ogólnie rekomenduje się aby początkowa dawka leku podawana Azjatom wynosiła około 50% dawki stosowanej w innych populacjach. W badaniu [1]-[3] obejmującym głównie chorych pochodzenia nie-azjatyckiego, maksymalna, ustalona dawka eltrombopagu wynosiła 150 mg/dobę, której ekwiwalent w przypadku Azjatów powinien wynosić około 75 mg/dobę. W niniejszym badaniu obserwacyjnym obejmującym 9 pacjentów narodowości chińskiej i 1 Portugalczyka, eltrombopag podawano w dawkach wynoszących maksymalnie 300 mg/dobę (mediana: 150 mg/dobę), co dla chorych o pochodzeniu innym niż azjatyckie stanowi ekwiwalent dawki wynoszący maksymalnie 450 mg/dobę i medianę 225 mg/dobę. Nie jest jednak jasne czy zastosowanie takich wysokich dawek było w rzeczywistości konieczne do uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów analizowanych w badaniu [9]. Z drugiej strony, w wyniku zastosowanego leczenia nie raportowano ciężkich ani nasilonych zdarzeń niepożądanych, co stanowi potwierdzenie dobrego profilu bezpieczeństwa leku. Obserwowane w badaniu działania niepożądane obejmowały odwracalne zmiany pigmentacyjne skóry, które wystąpiły u wszystkich chorych przyjmujących eltrombopag w dawce  $\geq 150$  mg/dobę, dyspepsję oraz zaburzenia funkcji wątroby.

Część pacjentów ujęta w retrospektywnym badaniu [9], została wcześniej opisana w publikacji [10], w ramach której przedstawiono wyniki stosowania eltrombopagu w krótszym okresie obserwacji wynoszącym 75 tygodni (mediana; zakres: 16-169 tygodni). Spośród 10 pacjentów z oporną niedokrwistością aplastyczną, 6 chorych (60%) miało ciężką postać choroby.

Uwzględniając 1 pacjenta z bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną, który poddawany był 3 cyklom terapii globuliną antytymocytową i leczeniu romiplostymem, ogólny wskaźnik hematologicznej odpowiedzi na leczenie wyniósł 70%, a trójliniową odpowiedź na leczenie raportowano u 30% chorych. Wyniki te pozostają wyższe od tych obserwowanych w przedłużonej fazie prospektywnego badania [2] (gdzie analogiczne wskaźniki wynosiły 40% oraz 16%), niemniej w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym poza dłuższym okresem obserwacji, również zastosowane dawki eltrombopagu były wyższe niż w badaniu prospektywnym 2 fazy i wynosiły od 50 do 300 mg/dobę. Stosowanie wysokich dawek eltrombopagu nie wpłynęło jednak na zwiększenie toksyczności terapii.

Podsumowując, **stosowanie eltrombopagu u chorych z niedokrwistością aplastyczną, w tym u pacjentów z ciężką i oporną postacią choroby w rutynowej praktyce klinicznej cechuje się dobrą tolerancją oraz związane jest z bardzo korzystną odpowiedzią na leczenie.**

W retrospektywnej analizie opartej na danych z brytyjskiego programu rozszerzonego dostępu realizowanego w latach 2012-2017 [11], raportowany wskaźnik odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w grupie 49 chorych z niedokrwistością aplastyczną wynosił 22%, z czego 8% chorych osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie definiowaną jako uniezależnienie od transfuzji krwi, a 14% - całkowitą odpowiedź na leczenie tj. normalizację parametrów hematologicznych. W

badanej kohorcie, 46% chorych miało ciężką lub bardzo ciężką postać choroby, 88% zależnych było od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek lub płytkowych, a 88% chorych otrzymywało wcześniej leczenie immunosupresyjne lub androgenowe. U pacjentów z odpowiedzią na leczenie eltrombopagiem obserwowano również istotny statystycznie wzrost komórkowości szpiku kostnego, a mediana przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie dłuższa niż u chorych nieodpowiadających na leczenie.

Z kolei, w retrospektywnej analizie [12], obejmującej 6 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych i poddanych leczeniu eltrombopagiem przez okres 7 miesięcy (zakres: 3-12 miesięcy), już po upływie 3 miesięcy terapii u wszystkich chorych obserwowano płytkową odpowiedź na leczenie, a w przypadku 3 pacjentów zależnych wcześniej od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek nie były one dłużej konieczne. Za wyjątkiem 2 przypadków odwracalnego zaburzenia funkcji wątroby, tolerancja leczenia została określona jako doskonała.

Jak podkreślili autorzy abstraktu [12], **stosowanie eltrombopagu w dawce 150 mg/dobę stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w przypadku chorych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii w przypadku braku możliwości wykonania transplantacji komórek hematopoetycznych szpiku.**

Potwierdzają to również wyniki retrospektywnych analiz [13]-[14], w których wystąpienie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako utrzymujący się wzrost liczby krwinek we krwi obwodowej i uniezależnienie od transfuzji krwi po 12 tygodniach leczenia eltrombopagiem, obserwowano odpowiednio u 46% [13] oraz 58% pacjentów [14] z niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejszą terapię immunosupresyjną.

W abstrakcie [15] przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy schematów postępowania terapeutycznego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, niedostatecznie odpowiadającą na leczenie immunosupresyjne oparte na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A. Badanie przeprowadzono na podstawie danych zgromadzonych w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych oraz Francji. **Retrospektywna subanaliza przeprowadzona w grupie pacjentów z ciężką i oporną na immunosupresję niedokrwistością aplastyczną, którzy w ramach leczenia drugiej linii otrzymywali eltrombopag, wskazała na trend odnośnie zmniejszenia częstości wykonywanych transfuzji czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, częstości hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby, częstości przyjęć na oddziały ratunkowe, a także wizyt w warunkach ambulatoryjnej opieki zdrowotnej w wyniku zastosowanej terapii, co bezpośrednio przekładało się na zmniejszenie kosztów leczenia i opieki nad chorymi otrzymującymi eltrombopag [15].**

Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej potwierdzają nie tylko wysoką skuteczność kliniczną eltrombopagu u pacjentów z ciężką, oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną, ale także korzystny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję leku podawanego długotrwale lub/ i w dawkach wyższych niż zalecane w ChPL Revolade®.

Wnioski z raportów przypadków (opisanych w rozdz. 15.5), dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem, są zgodne z obserwacjami z badań retrospektywnych.

## 8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu (Revolade®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency; EMA*),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration; FDA*),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Health Canada*.

### 8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa eltrombopagu przeprowadzono na podstawie informacji zamieszczonych w Charakterystyce produktu leczniczego Revolade® [23], Streszczeniu Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [24], podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem dla produktu Revolade® [25], ulotce informacyjnej produktu leczniczego Promacta® (eltrombopag) opracowanej przez agencję FDA [26], a także w oparciu o dane (alerty) dostępne na stronach internetowych: *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [27], *Health Canada* [28], [29], gov.uk (*Vigilance, safety alerts and guidance*) [32] lub dane zamieszczone w publikacjach, takich jak raport przypadku [30] oraz ulotka informacyjna wydana przez podmiot odpowiedzialny [31].

Szczegółowe dane z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa eltrombopagu w oparciu o dane wyekstrahowane z ww. referencji przedstawiono w Aneksie, rozdz. 15.8.

Dane o bezpieczeństwie terapii eltrombopagiem w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej przedstawione w Charakterystyce produktu leczniczego Revolade® [23] opierają się na wynikach jednoramiennego badania [1]-[3], w którym 12 pacjentów (28%) leczono przez >6 miesięcy, a 9 pacjentów (21%) leczono przez okres ponad 12 miesięcy. Najczęstszymi działaniami/ zdarzeniami 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 aminotransferaz, wybroczyny, ból stawów, skurcze mięśni, ból kończyn, uczucie zmęczenia, gorączka neutropeniczna i gorączka. Podsumowanie najczęstszych działań/ zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania eltrombopagu u dorosłych pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej przedstawione w streszczeniu Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dotyczącego leku Revolade® [24] oraz w ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Promacta® (eltrombopag) opracowanej przez agencję FDA [26], są tożsame z danymi w ChPL Revolade [23].

W ChPL Revolade® [23] zaznaczono, że najważniejszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna i posocznica/zakażenie, należy jednak podkreślić, że zdarzenia te wynikały przede wszystkim z niewydolności szpiku kostnego w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (i następnej neutropenii), a nie z zastosowanej interwencji.

Dodatkowo, w dokumencie FDA [26] zestawiono ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane, jakie obserwowano w czasie leczenia eltrombopagiem niezależnie od wskazania, do których należały: dekompensacja wątroby u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), powikłania zakrzepowo-zatorowe (raportowane u chorych z przewlekłym WZW C i trombocytopenią), zaćma (obserwowana u chorych z idiopatyczną małopłytkowością immunologiczną) oraz hepatotoksyczność. Należy podkreślić, że zdarzeń tych, poza hepatotoksycznością nie obserwowano wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem z powodu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej. Jednocześnie, w prospektywnych oraz retrospektywnych badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie obserwowane zaburzenia funkcji wątroby manifestujące się wzrostem stężenia aminotransferazy były najczęściej odwracalne i przemijające po modyfikacji dawkowania eltrombopagu.

W odniesieniu do hepatotoksyczności eltrombopagu, w niniejszej analizie uwzględniono dodatkowo informacje dostępne na stronie internetowej agencji *Health Canada* [28] oraz w odnalezionej ulotce informacyjnej skierowanej do pracowników służby zdrowia przez podmiot odpowiedzialny [31], będące ostrzeżeniami o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby w czasie stosowania eltrombopagu.

## 9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 raport HTA opracowany przez *National Institute for Health Research* (NIHR) [21],
- przegląd systematyczny bez metaanalizy – McCormack 2015 [22].

Ocenę metodologii przeglądu systematycznego dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 15.11., natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 15.6.

### 9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Raport opracowany przez *National Institute for Health Research* (NIHR) - badawczą jednostką brytyjskiego systemu służby zdrowia *National Health Service* (NHS), dotyczył oceny zastosowania eltrombopagu w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej nieodpowiadającej na terapię immunosupresyjną (leczenie drugiej linii) [21].

W opracowaniu, poza najważniejszymi informacjami z zakresu objawów choroby, epidemiologii oraz dostępnych opcji terapeutycznych, zestawiono zakończone i ówczasie trwające (wrzesień 2014 r.) badania kliniczne dotyczące oceny efektów stosowania eltrombopagu w leczeniu drugiej linii w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne: badanie NCT00922883 [1]-[3] (badanie zakończone), badanie NCT01891994 [4]-[5], badanie NCT01703169 [6]-[7] oraz badanie NCT02148133 [33] (badania trwające).

**W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono i opisano wszystkie ww. badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym.**

Dodatkowo, w raporcie NIHR zaznaczono potencjalny (spekulowany) wpływ wdrożenia terapii eltrombopagiem nie tylko w odniesieniu do chorych i ich opiekunów (zdefiniowany jako: redukcja objawów i niepełnosprawności), ale także wpływ na system opieki zdrowotnej i społecznej (zdefiniowany jako: zmniejszenie wykorzystania dotychczasowych nakładów na leczenie/ opiekę) [21].

Zidentyfikowane opracowanie wtórne [22] stanowi opisowy przegląd skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne, a także przegląd właściwości farmakologicznych eltrombopagu. Ostatnie przeszukiwanie medycznych baz danych, takich jak: MEDLINE oraz EMBASE przeprowadzono w lutym 2015 roku, a oceny efektywności klinicznej eltrombopagu w analizowanym wskazaniu dokonano w



oparciu o wyniki badania NCT00922883 opisanego w zidentyfikowanych publikacjach Olnes 2012 [1] oraz Desmond 2014 [2], które zostały szczegółowo przedstawione w ramach niniejszej analizy.

W podsumowaniu opracowania podkreślono, że:

- eltrombopag – doustnie stosowany agonista receptora trombopoetyny stymuluje krwiotwórcze komórki macierzyste i indukuje odbudowę linii komórek układu krwiotwórczego w aplastycznym szpiku kostnym,
- lek wiąże się z innym miejscem receptora niż endogenna trombopoetyna i w stosunku do niej wykazuje efekt addycyjny,
- eltrombopag wywołuje hematologiczną odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź dwóch i trzech linii komórkowych u 40% pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne, co udokumentowano w prospektywnym badaniu klinicznym, będącym podstawą do rejestracji leku w tym wskazaniu,
- chorzy z silną (ang. *robust*) odpowiedzią na leczenie utrzymują stabilny poziom parametrów hematologicznych nawet po przerwaniu stosowania leku,
- eltrombopag jest dobrze tolerowany, niemniej należy mieć na uwadze potencjalne ryzyko wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych, a obserwowane przypadki ewolucji klonalnej i ich związek z zastosowanym leczeniem nie zostały jak dotąd dokładnie wyjaśnione [22].

W opracowaniu podkreślono, że **eltrombopag stosowany w dawce  $\leq 150$  mg/dobę jest skuteczny w indukowaniu hematologicznej odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 linii komórkowej u znacznego odsetka pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne i jest ogólnie bardzo dobrze tolerowany przez chorych. Zastosowanie eltrombopagu w praktyce klinicznej będzie odpowiadało na niezaspokojone dotychczas istotne potrzeby pacjentów z ciężką, oporną/ nawrotową postacią niedokrwistości aplastycznej, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych i poddawani są obciążającym procedurom transfuzji krwi.**

## 10. DYSKUSJA

Niedokrwistość aplastyczna jest rzadką, zagrażającą życiu chorobą, charakteryzującą się aregeneracyjną niewydolnością szpiku kostnego na skutek jego hipoplazji lub aplazji, co prowadzi do obniżenia wszystkich produkowanych w szpiku linii komórkowych: erytrocytów, leukocytów oraz trombocytów i pancytopenii we krwi obwodowej, przy jednoczesnym braku poważnych zmian dysplastycznych oraz zwłóknienia szpiku kostnego [89]. Za główną przyczynę ciężkiej niedokrwistości aplastycznej uznawany jest autoimmunologiczny atak szpiku kostnego, powodujący ostatecznie niedobór krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych [1].

Zapadalność na nabytą niedokrwistość aplastyczną wynosi około 1-2 przypadki na milion mieszkańców na rok w Europie i Ameryce Północnej, co spełnia kryteria choroby ultraradkiej [97]. Częstość występowania niedokrwistości aplastycznej w Azji jest około 3 razy większa i wynosi 5-6 przypadków na milion mieszkańców na rok. Zarówno częstość występowania, jak i śmiertelność z powodu niedokrwistości aplastycznej zwiększa się wraz z wiekiem [89]. Śmiertelność w przypadku nieleczzonej, ciężkiej niedokrwistości aplastycznej jest wysoka i wynika z powikłań neutropenii i trombocytopenii czyli odpowiednio: infekcji oraz krwawień (krwotoków) [38].

Standardem leczenia nowo zdiagnozowanej niedokrwistości aplastycznej są aktualnie terapia immunosupresyjna (IST) oparta na podawaniu globuliny antytymocytowej (ATG) z cyklosporyną A oraz w przypadku znalezienia zgodnego dawcy – transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) [37], [38].

U młodszych pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną przeprowadzenie HSCT od zgodnego dawcy spokrewnionego prowadzi do wyleczenia nawet w 90% przypadków [37]. Ratunkowy zabieg HSCT może prowadzić do długotrwałego wydłużenia przeżycia, ale wiąże się także z istotnym ryzykiem zgonu z powodu ostrej lub przewlekłej reakcji przeszczepu przeciw gospodarzowi oraz powikłań infekcyjnych. Z tego powodu możliwość wykonania HSCT jest niejednokrotnie uzależniona nie tylko od dostępności zgodnego dawcy, ale jest ograniczona także wiekiem chorego oraz jego stanem klinicznym i schorzeniami współistniejącymi [38].

Z kolei, skojarzone leczenie globuliną antytymocytową z cyklosporyną A może indukować hematologiczną odpowiedź u 60-70% chorych. Niestety, u około 30% chorych stwierdza się pierwotną oporność na tego typu leczenie, a nawrót choroby po leczeniu immunosupresyjnym i pierwotnej odpowiedzi obserwuje się aż u 30-40% chorych [8], [37], [38].

W ostatnich dekadach, terapeutyczne opcje leczenia pacjentów niedopowiadających na pierwotną terapię immunosupresyjną obejmowały możliwość przeprowadzenia transplantacji wysokiego ryzyka np. u chorych w starszym wieku lub od dawcy niespokrewnionego, powtórzenie terapii

immunosupresyjnej, leczenie androgenowe lub zastosowanie opieki wspomagającej (BSC), polegającej głównie na transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i/lub płytkowych oraz podawaniu czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) i/lub profilaktyce przeciwnieinfekcyjnej [38].

Jak wspomniano wcześniej, pacjenci z ciężką postacią choroby, którzy nie odpowiadają na immunosupresję lub z nawrotem choroby po immunoabłacji mogą być poddani kolejnemu cyklowi IST, najczęściej z zastosowaniem innej gatunkowo globuliny antytymocytowej (np. końskiej w przypadku gdy w pierwszym cyklu podawano globulinę króliczą). Należy jednak zaznaczyć, że w późnych latach 90-tych, powszechnie stosowana końska globulina antytymocytowa została wycofana z rynków państw europejskich, Azji i Ameryki Łacińskiej, gdzie aktualnie jedynym dostępnym preparatem pozostaje surowica królicza (końska globulina dostępna i stosowana jest w Stanach Zjednoczonych). Jak podkreślono w publikacji [38], przeprowadzone później randomizowane badanie kliniczne wskazało na przewagę globuliny końskiej nad króliczą w zakresie uzyskania hematologicznej odpowiedzi na leczenie i czasu przeżycia pacjentów. Obserwacje te zostały potwierdzone w innych badaniach prospektywnych [38].

Wskaźniki odpowiedzi na drugi cykl leczenia immunosupresyjnego za pomocą odmiennej gatunkowo globuliny antytymocytowej lub alemtuzumabu wynoszą jednak niewiele ponad 30% (do 40%), a toksyczność immunoabłacji nie pozostaje bez wpływu na stan kliniczny i jakość życia pacjentów. Alternatywna terapia androgenowa, stosowana w takich przypadkach jeszcze przed wprowadzeniem globuliny antytymocytowej pozostaje marginalnie skuteczna, a jej stosowanie wynika z braku innych opcji terapeutycznych; ponadto żaden preparat z tej grupy leków nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu [22], [38].

Chorzy ci pozostają więc zależni od transfuzji krwi i obarczeni są ryzykiem powikłań samej procedury przetoczeń, ale także następstw wynikających z utrzymującej się pancytopenii, jak i dodatkowych niedoborów odporności nabytych w wyniku immunosupresji [22], [37]. Powikłania infekcyjne, często obserwowane w tej grupie chorych, mogą prowadzić nawet do zgonu, a konieczność transfuzji, niejednokrotnie częstych, nie tylko negatywnie oddziałuje na jakość życia chorych ale wiąże się z ryzykiem m.in. przez hemosyderozy, alloimmunizacji oraz zakażeń krwiopochodnych. Pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne mają złe rokowania i reprezentują niezaspokojone potrzeby w zakresie opieki medycznej [2].

Sytuacja taka rodzi potrzebę wdrożenia alternatywnego i skutecznego sposobu leczenia u istotnego odsetka chorych z oporną/ nawrotową postacią niedokrwistości aplastycznej, u których przeprowadzenie transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych jest niemożliwe/ przeciwwskazane, a wyczerpane zostały inne możliwe opcje leczenia [37], [38].

Eltrombopag będący małącząsteczkowym, niebiałkowym agonistą receptora dla trombopoetyny (TPO) jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, zarówno w

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



przez europejską agencję EMA, jak i amerykańską FDA [22], [24]. Eltrombopag, podobnie jak inny agonista TPO drugiej generacji – romiplostym, został opracowany i po raz pierwszy zarejestrowany w celu leczenia pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, u których obserwuje się przetrwale niski poziom płytek krwi (<30 000/ $\mu$ l) [37].

Aktualnie eltrombopag refundowany jest w Polsce w ramach programu lekowego B.97, w leczeniu dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ICD-10 D69.3) oraz B.98 w leczeniu pediatrycznych chorych z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ICD-10 D69.3), a więc we wskazaniach niebędących przedmiotem niniejszej analizy [89], [96].

Możliwość zastosowania agonistów receptora trombopoetyny w leczeniu niedokrwistości aplastycznej podyktowana była kilkoma obserwacjami: receptory dla trombopoetyny ulegają ekspresji na wczesnych komórkach progenitorowych szpiku kostnego, w tym na komórkach macierzystych; w warunkach *in vitro*, trombopoetyna wraz z innymi cytokinami jest stosowana do stymulowania krwiotwórczych komórek macierzystych, a zredukowana liczba komórek hematopoetycznych była obserwowana w mysich modelach z mutacją polegającą na braku receptorów dla trombopoetyny. Dodatkowo, u pacjentów z utratą funkcji receptora dla trombopoetyny z powodu mutacji genu *c-MPL* kodującego białko receptorowe, obserwowano wieloliniową niewydolność szpiku kostnego [38]. Wszystkie te dane wskazują na istotną rolę trombopoetyny w hematopoezie, nie tylko w zakresie wpływu na proliferację i różnicowanie megakariocytów. Jedyną wątpliwość w odniesieniu do zasadności zastosowania egzogennych agonistów receptora dla TPO dotyczyła bardzo wysokiego poziomu endogennej trombopoetyny u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (dużo wyższego niż np. u chorych z idiopatyczną małopłytkowością immunologiczną), jak i wysokiego stężenia innych hematopoetycznych czynników wzrostu, takich jak erytropoetyna lub czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Należy podkreślić, że eltrombopag nie konkuruje z endogenną trombopoetyną o wiązanie z c-MPL, ponieważ wiążąc się z innym regionem receptora (domeną przezbłonową) aktywuje go mimo podwyższonego stężenia TPO i ostatecznie stymuluje hematopoezę. Eltrombopag wykazuje więc działanie addycyjne do endogennej trombopoetyny, a w wyniku jego podawania obserwuje się zwiększenie komórkowości szpiku kostnego oraz wieloliniową odbudowę elementów morfotycznych krwi obwodowej [38]. W kontekście wysokiego stężenia TPO u chorych z niedokrwistością aplastyczną postuluje się, że eltrombopag może działać także w oparciu o inny mechanizm działania niż endogenna trombopoetyna [22].

Z kolei, wcześniejsze próby zastosowania innych cytokin w leczeniu niedokrwistości aplastycznej nie wykazały ich skuteczności, ponieważ komórki progenitorowe oraz macierzyste komórki krwiotwórcze prawdopodobnie nie posiadają receptorów dla erytropoetyny ani G-CSF [1].

Do właściwości eltrombopagu, które mogą wpływać na jego efekty kliniczne w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej należy także zdolność do mobilizacji wewnątrzkomórkowych jonów żelaza i chelacji, co może zmniejszać obciążenie organizmu żelazem i poprawić hematopoezę [63]. Dodatkowo, eltrombopag wykazuje działanie immunomodulujące, polegające m.in. na zwiększeniu liczby regulatorowych limfocytów T [38].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa eltrombopagu (produktu leczniczego Revolade®), w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i kohortowych, porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) eltrombopagu względem wybranego komparatora - najlepszej opieki wspomagającej (BSC) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zidentyfikowano natomiast 3 prospektywne badania kliniczne 2 fazy, przeprowadzone bez grupy kontrolnej (jednoramienne), randomizacji oraz zamaskowania [1]-[3], [4]-[5], [6]-[7], a także szereg retrospektywnych badań obserwacyjnych [8], [9], [10], [11], [12], [13]-[14], [15] i raportów przypadków [16], [17], [18], [19], [20], w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Celem prospektywnego badania [1]-[3], była ocena czy podawanie syntetycznego, małowązasteczkowego agonisty receptora trombopoetyny może poprawiać hematopoezę poprzez stymulację receptorowego białka c-MPL, u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne. Obiecujące wyniki ww. badania stanowiły podstawę zarejestrowania eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, a lek ten stał się przełomem w leczeniu ciężkiej postaci choroby w grupie pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne, a wykonanie HSCT jest przeciwwskazane.

Leczenie eltrombopagiem prowadziło nie tylko do istotnego klinicznie wzrostu liczby płytek krwi, bezwzględnej liczby neutrofilów oraz stężenia hemoglobiny i normalizacji komórkowości szpiku kostnego, ale również do uniezależnienia znacznej liczby chorych od konieczności transfuzji krwi. Co istotne, kontynuacja terapii wiązała się z wystąpieniem długotrwałej, trójliniowej hematologicznej

odpowiedzi na leczenie u połowy pacjentów, którzy w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia uzyskali odpowiedź co najmniej 1 linii komórkowej [2].

W odniesieniu do czynników predykcyjnych wystąpienia hematologicznej odpowiedzi na leczenie, w badaniu [1]-[3] wykazano korelację odpowiedzi na leczenie tylko z wyższym wyjściowym stężeniem retikulocytów ( $p=0,023$ ), a w badaniu klinicznym [50] dotyczącym zastosowania eltrombopagu wraz z terapią immunosupresyjną pierwszej linii – z większą długością telomerów oraz młodszym wiekiem pacjentów. Jednocześnie czynniki te stanowią również odzwierciedlenie pozostałej puli komórek macierzystych, co sugeruje, że pewna krytyczna ilość komórek macierzystych jest niezbędna do regeneracji szpiku kostnego. W dużym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym [8], nie zidentyfikowano żadnych czynników predykcyjnych wystąpienia hematologicznej odpowiedzi na leczenie.

Mechanizm działania eltrombopagu w warunkach niewydolności/ skąpokomórkowości szpiku kostnego nie jest do końca poznany. Spośród 9 pacjentów z obserwacyjnego badania [8], którzy otrzymywali eltrombopag w monoterapii w ramach pierwszej linii leczenia z powodu przeciwwskazań do IST (kohorta A nieopisana w ramach niniejszej analizy), hematologiczna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 5 z nich, w tym odpowiedź trójliniowa u 3 chorych. Sugeruje to, że zniesienie odpowiedzi immunologicznej nie jest konieczne do wystąpienia odpowiedzi na podanie eltrombopagu w przypadku pacjentów z idiopatyczną niedokrwistością aplastyczną, co pozostaje zgodne z obserwacjami odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem u chorych z umiarkowaną postacią choroby, niepoddanych wcześniej terapii immunosupresyjnej [8].

Eltrombopag, poprzez bezpośrednie stymulowanie proliferacji niewielkiej puli resztkowych komórek progenitorowych i krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego, wykazuje aktywność nie tylko w monoterapii u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, co udokumentowano w szeregu badań uwzględnionych w niniejszej analizie, ale także wywołuje szybką i silną odpowiedź hematologiczną po podawaniu wraz z IST, w ramach leczenia pierwszej linii [50].

Eltrombopag stosowany w maksymalnej, zalecanej dawce 150 mg/dobę w badaniu rejestracyjnym [1]-[3] był dobrze tolerowany przez pacjentów z ciężką postacią choroby, a jedynym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkowanie leku było odwracalne zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych. Obserwacje te są zbieżne z wynikami pozostałych badań uwzględnionych w niniejszej analizie, co potwierdza dobry profil bezpieczeństwa leku, który nie wykazywał zwiększonej toksyczności nawet w przypadku dawkowania wynoszącego do 300 mg/dobę, jak w badaniu [9], [10].

Istotny jest również fakt, że **eltrombopag podawany jest doustnie raz na dobę, co umożliwia kontynuowanie leczenia w warunkach ambulatoryjnych, a nawet domowych, bez**



**konieczności hospitalizacji, co może podnosić jakość życia chorych oraz jakość terapii. Prosty sposób dawkowania oznacza zarówno wygodę dla pacjenta, najbliższej rodziny i personelu medycznego, jak i oszczędność czasu oraz nakładów pieniężnych.**

Ważną kwestią dotyczącą stosowania agonistów receptora trombopoetyny jest klonalna ekspansja komórek z zaburzeniami cytogenetycznymi. W badaniu [1]-[3], u 18,6% pacjentów doszło do rozwoju klonalnych nieprawidłowości cytogenetycznych, a raportowane zaburzenia dotyczyły najczęściej chromosomu 7, co potencjalnie zwiększa ryzyko transformacji do zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. Niemniej, tylko u jednej czwartej chorych z ewolucją klonalną wykazano łagodne zmiany dysplastyczne [2].

Rodzaje nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowane w czasie leczenia eltrombopagiem u pacjentów w ciężką niedokrwistością aplastyczną w badaniu [1]-[3], były zbliżone do tych obserwowanych u setek pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu bez eltrombopagu, gdzie trisomia chromosomu 8., monosomia 7. oraz delecja 13q były często raportowane. Skumulowana częstość występowania ewolucji klonalnej w prospektywnych badaniach [1]-[3] oraz [4]-[5] pozostawała porównywalna do wartości raportowanych w dużej, historycznej kohorcie pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne [38].

W abstrakcie konferencyjnym [4], zwrócono uwagę na zaobserwowany związek w czasie między wystąpieniem ewolucji klonalnej a ekspozycją na eltrombopag, co mogłoby sugerować, że u niektórych pacjentów lek ten może promować rozrost istniejących wcześniej ale nieaktywnych do tej pory klonów komórkowych z nieprawidłowym kariotypem, niemniej bezpośredni związek między klonalną ewolucją a stosowaniem eltrombopagu pozostaje niejasny.

W badaniu [1]-[3] nie zidentyfikowano żadnych czynników predykcyjnych wystąpienia klonalnej ewolucji. W jednym z badań u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną obserwowano, że długość telomerów w leukocytach w momencie diagnozy stanowiła wartość predykcyjną ewolucji klonalnej; chorzy z długością telomerów w najkrótszym, dostosowanym do wieku kwartylu wykazywali najwyższy odsetek ewolucji klonalnych. W badaniu [2], u 8 pacjentów z ewolucją klonalną długość telomerów znajdowała się w najkrótszym kwartylu przed rozpoczęciem badania, podobnie jak u 29 z 33 pacjentów, u których nie doszło do ewolucji klonalnej, stąd też przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej zależności ( $p=0,262$ ), prawdopodobnie ze względu na niewielką liczbę pacjentów, jak i ogólną długość telomerów, która mogła być związana z dłuższą historią choroby oraz intensywnym wcześniejszym leczeniem w tej grupie chorych [2].

Jak podkreślono w opracowaniu przeglądowym [22], dotychczas przeprowadzone próby kliniczne odnośnie wnioskowanego wskazania obejmowały małą liczbę pacjentów i konieczne są dalsze badania umożliwiające dokładną analizę ryzyka wystąpienia zaburzeń dysplastycznych w wyniku leczenia eltrombopagiem.



Ze względu na brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania efektów klinicznych eltrombopagu z danazolem we wnioskowanym wskazaniu, w niniejszej analizie przedstawiono dodatkowo wyniki zidentyfikowanego prospektywnego badania [34], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danazolu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej odpornej na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub po nawrocie choroby. Poza zerowym wskaźnikiem całkowitej odpowiedzi na leczenie w całej grupie pacjentów, tylko 2 z 6 chorych z ciężką postacią choroby uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, lecz nadal pozostawali zależni od transfuzji krwi.

Należy podkreślić, że danazol jako dostępny w Polsce przedstawiciel androgenów, wskazywanych przez niektóre wytyczne praktyki klinicznej [89] jako opcja terapeutyczna w leczeniu ciężkiej, lekoopornej/ nawrotowej niedokrwistości aplastycznej u chorych niekwalifikujących się do HSCT, stanowi hipotetyczny komparator dla eltrombopagu. Przede wszystkim, preparat ten nie jest zarejestrowany w leczeniu niedokrwistości aplastycznej [96], a eksperci kliniczni pozostają zgodni co do jego marginalnej skuteczności, raportowanej najczęściej w formie opisów przypadków [95]. Pewna skuteczność androgenów, w tym także niedostępnego w Polsce oksymetolonu, obserwowana była w przypadkach dziedzicznej niewydolności szpiku kostnego, np. w anemii Fanconiego, ale także w idiopatycznej małopłytkowości immunologicznej, autoimmunologicznej anemii hemolitycznej, pancytopenii w przebiegu toczenia układowego lub w wybiórczej aplazji czerwonych krwinek. Badania wykazały, że odpowiedź na leczenie androgenowe dodatnio koreluje z telomeropatiami lub bardzo krótkimi telomerami w krwinkach analizowanych pacjentów. Stosowanie androgenów w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej wynika przede wszystkim z braku innych opcji terapeutycznych po nieskutecznym intensywnym leczeniu immunosupresyjnym i jednoczesnym braku możliwości wykonania transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Dodatkowo, ich zastosowanie ograniczone jest niekorzystnym profilem bezpieczeństwa [74]. **Możliwość zastosowania w praktyce klinicznej eltrombopagu, pierwszego leku zarejestrowanego w leczeniu pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na IST i niekwalifikujących się do HSCT, prawdopodobnie zastąpi podawanie danazolu pacjentom, u których wyczerpano już możliwości leczenia.**

W odniesieniu do najlepszej opieki wspomagającej, na którą, poza profilaktyką przeciwniektyną i podawaniem czynników wzrostu, składa się głównie uzupełnianie składników krwi czyli transfuzje koncentratów czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, również niemożliwe było porównanie efektów takiego postępowania zachowawczego, a szczególnie procedur transfuzji krwi z eltrombopagiem. Wynika to ze specyfiki choroby, w przebiegu której przetoczenie krwi w celu szybkiego zniwelowania ciężkiej trombocytopenii lub neutropenii jest postępowaniem ratującym życie. Oczywiście efekty i korzyści z transfuzji krwi nie mogą być rozpatrywane w takich samych kategoriach jak np. ocena stopnia odpowiedzi na leczenie farmakologiczne. Ze względów etycznych, nie jest zasadne porównanie

leczenia farmakologicznego z transfuzjami krwi, które niejednokrotnie są stosowane równolegle z leczeniem przyczynowym. W uwzględnionych badaniach klinicznych, opieka wspomagająca czyli leczenie zachowawcze, m.in. w postaci transfuzji krwi, było stosowane u pacjentów przed rozpoczęciem terapii eltrombopagiem, a także w czasie trwania leczenia, podczas którego oceniano w jakim stopniu konieczność transfuzji jest redukowana dzięki zastosowaniu nowego leku, w porównaniu ze stanem początkowym.

Relatywnie mała liczba zidentyfikowanych publikacji dotyczących analizowanego wskazania wynika prawdopodobnie z charakteru choroby spełniającej kryteria ultrarzadkiej. Niemniej, prospektywne badania kliniczne uzupełnione zostały o obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej opisane w badaniach retrospektywnych.

Badanie kliniczne [1]-[3] było prospektywnym, jednoramiennym badaniem 2 fazy, przeprowadzonym bez zamaskowania w grupie 43 pacjentów. Jego wiarygodność według kryteriów opracowanych przez NICE została oceniona jako umiarkowanie wysoka (6 na 8 punktów). Ocena wiarygodności prospektywnych badań jednoramiennych [4]-[5] oraz [6]-[7] według kryteriów NICE nie jest możliwa ze względu na brak pełnotekstowych publikacji ww. badań i brak wystarczających informacji do przeprowadzenia dokładnej oceny.

Wiarygodność prospektywnego badania [34] dotyczącego zastosowania danazolu według kryteriów NICE oceniono na umiarkowanie wysoką (6 na 8 punktów).

Stopień wiarygodności obserwacyjnych badań kohortowych [8] oraz [9] w skali NOS został określony jako wysoki. Z kolei, ocena wiarygodności badania kliniczno-kontrolnego (ang. *case-control*) [13]-[14] w skali NOS jest niemożliwa ze względu na dostępność badania jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych. Pozostałe retrospektywne badania obserwacyjne bez kohorty kontrolnej włączone do niniejszej analizy tj. [11], [12], [15] również dostępne są tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, stąd ocena ich wiarygodności jest niemożliwa. Stopień wiarygodności danych przedstawionych w publikacji [10] i będących niejako opisem pacjentów uwzględnionych następnie w retrospektywnym badaniu [9], nie został odrębnie oceniony. Uwzględnione raporty przypadków [16], [17], [18], [19], [20], a także [35], [36] stanowią najniższy poziom dowodów naukowych i cechują się niską wiarygodnością.

Jakość metodologiczna jedyne zidentyfikowanego przeglądu systematycznego bez metaanalizy oceniona została w skali AMSTAR jako umiarkowana.

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Revolade® zawierający eltrombopag, tabletki powlekane) stanowią dorośli pacjenci z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Populacja pacjentów w odnalezionych badaniach prospektywnych [1]-[3], [4]-[5], a także retrospektywnym badaniu [8] nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną w zakresie liczby wcześniejszych schematów terapeutycznych. Niedokrwistość aplastyczną oporną na leczenie definiuje się jako brak odpowiedzi na leczenie z utrzymującą się ciężką pancytopenią w czasie 6 miesięcy po 1 cyklu leczenia immunosupresyjnego [95]. Wspomniane leczenie immunosupresyjne zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi opiera się na globulinie antytymocytowej, a większość wytycznych wskazuje, że po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, tj. terapii immunosupresyjnej opartej na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A (ATG+CsA), przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, można zastosować kolejny cykl ATG+CsA [89], [95]. Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów, dla których wyczerpano dostępne refundowane opcje terapeutyczne, można założyć, że pacjenci stanowiący populację docelową będą wcześniej leczeni większą liczbą cykli leczenia immunosupresyjnego niż 1 cykl.

Pacjenci opisani w publikacji [1] poddani byli wcześniej od 1 do 4 cyklom leczenia immunosupresyjnego, a mediana wyniosła 2 cykle (w ChPL [23] podano, że w badaniu [1]-[3] większość pacjentów tj. 84% otrzymała wcześniej co najmniej 2 terapie immunosupresyjne). W publikacji [2], podobnie jak w badaniu [4]-[5] podano jedynie informację, że pacjenci włączeni do badania musieli wykazywać oporność na co najmniej 1 cykl leczenia immunosupresyjnego. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wynikami opisanymi w publikacji [2], liczba wcześniejszych cykli leczenia nie wpływała na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną. W badaniu retrospektywnym [8], w kohorcie B obejmującej pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie (70%) lub nawrotową (30%), blisko połowa pacjentów (48%) poddana była wcześniej 1 cyklowi leczenia opartego na globulinie antytymocytowej, 37% chorych otrzymało 2 cykle, a 11% - 3 cykle IST. Z kolei, w retrospektywnym badaniu [9], u 8 z 10 uwzględnionych pacjentów nie powiodło się wcześniejsze leczenie oparte na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A, spośród których 2 pacjentów otrzymało 1 cykl leczenia, 5 chorych poddanych było 2 cyklom (w tym 1 pacjent dodatkowo otrzymywał alemtuzumab), a 1 chory otrzymał 3 cykle IST (pozostałych 2 pacjentów stosowało odpowiednio cyklosporynę A w monoterapii oraz glikokortykosteroidy).

Na podstawie abstraktów opisujących pozostałe zidentyfikowane badania obserwacyjne [11], [12], [15], [13]-[14], nie można określić, ile wcześniejszych cykli leczenia immunosupresyjnego otrzymywali chorzy z niedokrwistością aplastyczną określaną jako oporną na leczenie. Co istotne, wszyscy chorzy z oporną niedokrwistością aplastyczną uwzględnieni w retrospektywnej analizie [12], zostali określani jako niekwalifikujący się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, podczas gdy w większości publikacji opisywano ogólnie, że nie wszyscy pacjenci byli odpowiednimi kandydatami do HSCT, bez określenia wielkości tej grupy.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [23], wnioskowana populacja docelowa obejmuje pacjentów dorosłych ( $\geq 18$  lat), podczas gdy do badania [4]-[5] kwalifikowali się również chorzy w wieku  $\geq 2$  lat (niemniej w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych brak jest informacji jaki odsetek stanowili pacjenci dorośli i pacjenci pediatryczni). Należy również zaznaczyć, że w drugiej grupie 18 pacjentów dołączonych do badania [1]-[3], obniżono kryterium wiekowe do 12 lat (niemniej najmłodszy włączony pacjent miał 17 lat).

Z kolei, do badania [6]-[7], poza pacjentami z ciężką niedokrwistością aplastyczną włączono również chorych z bardzo ciężką lub umiarkowaną postacią niedokrwistości aplastycznej (w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych brak jest danych jaki odsetek włączonych do badania stanowili pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią choroby, a jaki odsetek stanowili chorzy z umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną), jednocześnie wystąpienie oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie stanowiło bezwzględnie kryterium włączenia do badania [6]-[7].

**Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, można uznać, że populacja oceniana w prospektywnych badaniach 2 fazy, jak i w obserwacyjnych badaniach retrospektywnych włączonych do niniejszego opracowania, nawet po uwzględnieniu pewnych zidentyfikowanych ograniczeń, odpowiada w znacznym stopniu docelowej populacji pacjentów (nieodpowiadającej na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne i niekwalifikującej się do HSCT), która może odnieść największe korzyści ze stosowania eltrombopagu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić stosunkowo wysoko.**

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Revolade® [23], leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od dawki 50 mg/dobę, a u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego - od zmniejszonej dawki wynoszącej 25 mg/dobę. W celu osiągnięcia hematologicznej odpowiedzi na leczenie, dawkę początkową należy stopniowo zwiększać, na ogół do wysokości 150 mg/dobę. Nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę.

W jednoramiennym badaniu klinicznym [1]-[3] będącym podstawą rejestracji eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu, ale także w badaniu [4]-[5] oraz retrospektywnych badaniach [8] i [12], zastosowane dawki eltrombopagu wynosiły nie więcej niż 150 mg/dobę. W nieopublikowanym jeszcze badaniu 2 fazy [6]-[7], uwzględniając dane przedstawione w abstrakcie, stosowano 150-300 mg eltrombopagu na dobę.

Z kolei, w obserwacyjnych badaniach [9], [10], na 10 uwzględnionych pacjentów, odpowiednio 9 oraz 8 chorych było pochodzenia chińskiego, przy czym należy zaznaczyć, że klirens eltrombopagu u pacjentów pochodzenia azjatyckiego jest 33-52% niższy w porównaniu do nie-Azjatów (stąd też zalecenia aby początkowa dawka leku podawana Azjatom wynosiła około 50% dawki stosowanej w innych populacjach). Niemniej w niniejszych badaniach, eltrombopag podawano w dawkach

wynoszących maksymalnie 300 mg/dobę (mediana: 150 mg/dobę), co dla chorych o pochodzeniu innym niż azjatyckie stanowi ekwiwalent dawki wynoszący maksymalnie 450 mg/dobę i medianę 225 mg/dobę.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, **reprezentatywność interwencji w prospektywnych badaniach [1]-[3], [4]-[5] oraz obserwacyjnych badaniach [8], [12] należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku, natomiast reprezentatywność interwencji w retrospektywnych badaniach [9], [10] określono jako niską. W przypadku badań dostępnych w postaci abstraktów konferencyjnych, reprezentatywność interwencji pozostaje niejasna ze względu na brak odpowiednich danych.**

**Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest wysokie, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność zarówno populacji jak i interwencji.**

Reprezentatywność interwencji w prospektywnym badaniu [34], w którym przedstawiono efekty kliniczne danazolu nie jest możliwa do oceny ze względu na brak rejestracji leku w terapii niedokrwistości aplastycznej, a tym samym brak ustalonego i zalecanego dawkowania w tym wskazaniu.

W odnalezionych badaniach klinicznych 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.: wystąpienie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako wzrost liczby płytek krwi, neutrofilów lub/ i stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej oraz redukcja częstości lub całkowite uniezależnienie od transfuzji krwi, czas przeżycia bez konieczności transfuzji (a w niektórych badaniach obserwacyjnych podawano także czas przeżycia całkowitego), a także zmiana jakości życia (QoL) analizowana na podstawie badania kwestionariuszowego (SF-36). Co ważne, definicja odpowiedzi na leczenie różniła się nieco w uwzględnionych badaniach; w badaniach [1]-[3], [8] oraz [9] posługiwano się pojęciem hematologicznej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z kryteriami *National Institutes of Health* (obejmującej odpowiedź płytkową, erytroidalną i neutrofilową), podczas gdy w badaniach [11], [13]-[14] oraz w badaniu dotyczącym danazolu [34] odpowiedź na leczenie, zgodnie z kryteriami Camitta obejmowała całkowitą oraz częściową odpowiedź, w której zawierały się odpowiednio: normalizacja liczby krwinek oraz uniezależnienie od transfuzji krwi (definicje odpowiedzi na leczenie przedstawiono w rozdz. 15.12.). Dodatkowo, w badaniu [6]-[7] oceniano całkowitą odpowiedź na leczenie ale ograniczoną tylko do płytek krwi.

Podsumowując, spośród aktualnie stosowanych standardowo terapii u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, możliwość transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych jest ograniczona przede wszystkim dostępnością odpowiedniego dawcy, ale także wiekiem chorych, jak i współistniejącymi schorzeniami. Z kolei, w przypadku terapii immunosupresyjnej, u znacznego odsetka pacjentów nie uzyskuje się zadowalającej odpowiedzi na leczenie, a dodatkowo zastosowana immunoablacja charakteryzuje się znaczną toksycznością i ryzykiem transformacji do chorób, takich jak m.in. ostra białaczka szpikowa. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, dostępne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. Chorzy ci stają się zależni od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, co ma istotny wpływ na pogorszenie jakości życia, ale także wzrost całkowitych kosztów opieki medycznej. Należy podkreślić, że aktualnie eltrombopag pozostaje jedynym zarejestrowanym preparatem w leczeniu pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

**W związku z powyższym, zapewnienie pacjentom dostępu do innowacyjnej terapii eltrombopagiem, stanowiącej przełom w leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie niedokrwistości aplastycznej będzie odpowiadać na aktualnie niezaspokojoną potrzebę skutecznej i dobrze tolerowanej terapii, która umożliwi istotną klinicznie i długotrwałą poprawę parametrów hematologicznych, znosząc tym samym objawy choroby wynikające z cytopenii krwi obwodowej i redukując konieczność poddawania pacjentów obciążającym transfuzjom krwi.**



## 11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenie, które wpływa na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest następujące:

- brak badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i kohortowych, porównujących efekty kliniczne (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) eltrombopagu względem wybranych komparatorów tj. najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC) lub podawania danazolu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych,
- brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania eltrombopagu względem komparatorów w analizowanym wskazaniu klinicznym,
- brak badań randomizowanych z grupą kontrolną w analizowanym wskazaniu może tłumaczyć ultrazadki charakter choroby, jak i brak alternatywnej, skutecznej metody leczenia farmakologicznego w tej populacji chorych,
- w zidentyfikowanych badaniach oceniano przede wszystkim surogaty (m.in. zmiany stężenia krwinek), a rzadziej opisywano np. czas przeżycia bez konieczności transfuzji, niemniej w niektórych badaniach obserwacyjnych podawano także czas przeżycia całkowitego,
- zidentyfikowano tylko 1 przegląd systematyczny [22] bez metaanalizy o umiarkowanej jakości w ocenie według skali AMSTAR; drugie odnalezione opracowanie wtórne stanowiło raport opracowany przez *National Institute for Health Research* w 2014 roku [21].

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej:**

- jedyne prospektywne badania kliniczne [1]-[3], [4]-[5], [6]-[7] przeprowadzone zostały bez grupy kontrolnej i nie zawierają porównania z wybranymi komparatorami (BSC lub danazolem); jednoramienny charakter badań wyklucza możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, ale także metaanalizy wyników,
- okresy leczenia i obserwacji zastosowane w głównych fazach badań były relatywnie krótkie, aby osiągnąć np. wieloliniową odpowiedź na leczenie, jaką często obserwowano w czasie kontynuacji terapii w fazie rozszerzonej,



- badania [4]-[5], [6]-[7] nie zostały aktualnie (październik 2018 r.) opublikowane w postaci pełnotekstowej; obydwie badania dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych [4], [6] oraz danych przedstawionych na stronie rejestru badań klinicznych [5], [7], w związku z powyższym niemożliwa jest dokładna ocena wiarygodności ww. badań, podobnie jak niedostępna jest szczegółowa charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w ramach ww. badań jednoramiennych,
- kryterium włączenia do badania [4]-[5] był wiek  $\geq 2$  lat, niemniej aktualnie nie wiadomo (brak informacji w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych) jaki odsetek włączonych do badania stanowili pacjenci dorośli, a jaki – chorzy pediatryczni,
- w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych dotyczącym badania [4]-[5] nie zdefiniowano dokładnie kryteriów hematologicznej odpowiedzi na leczenie jako pierwszorzędownego punktu końcowego, można jednak przypuszczać, że były one tożsame z kryteriami *National Institutes of Health* zastosowanymi w badaniu [1]-[3],
- do badania [6]-[7], poza pacjentami z ciężką lub bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną włączono również chorych z umiarkowaną postacią niedokrwistości aplastycznej, niemniej aktualnie nie wiadomo (brak informacji w abstrakcie i na stronie rejestru badań klinicznych), jaki odsetek włączonych do badania stanowili pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią choroby, a jaki – chorzy z umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną,
- wystąpienie oporności na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie stanowiło kryterium włączenia do badania [6]-[7], w związku z czym w badaniu uwzględniono także pacjentów, którzy potencjalnie mogli stosować eltrombopag w ramach leczenia pierwszej linii, także w skojarzeniu z inną terapią,
- uwzględnione badania obejmują niewielką liczbę pacjentów: Olnes 2012 [1] – 25 chorych, Desmond 2014 [2] – 43 chorych (przy czym, populacja ta obejmuje także chorych opisanych w referencji [1]), Winkler 2017 [4] – 39 chorych, Nance 2015 [6] – 8 chorych (13 według danych z rejestru badań klinicznych [7]),
- jedyne odnalezione prospektywne badanie dotyczące zastosowania danazolu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne [34], zostało przeprowadzone bez grupy kontrolnej i obejmowało tylko 38% chorych z ciężką postacią choroby oraz 62% chorych z umiarkowaną chorobą. Ponadto, autorzy badania podkreślili, że zastosowana dawka danazolu była relatywnie niska (należy jednocześnie zaznaczyć, że preparat ten nie jest zarejestrowany w leczeniu niedokrwistości aplastycznej), a badana populacja była bardzo mało liczna (z grupy 16 chorych jedynie 6 pacjentów miało ciężką postać choroby) i obejmowała tylko chorych pochodzenia azjatyckiego.

**Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:**

- spośród retrospektywnych badań obserwacyjnych, tylko 3 badania dostępne są w postaci pełnotekstowych publikacji [8], [9], [10]; pozostałe badania [11], [12], [13]-[14], [15] dostępne

są tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, co dodatkowo uniemożliwiło ocenę ich wiarygodności w skali NOS lub według kryteriów NICE,

- uwzględnione badania obejmują niewielką liczbę chorych: Lengline 2018 [8] – 35 chorych w kohorcie B; Hwang 2018 [9] – 10 chorych w kohorcie B (pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową niedokrwistością aplastyczną); Gill 2017 [10] – 10 pacjentów; Gomes 2017 [12] – 6 pacjentów; Patel 2015 [13] i 2016 [14] – odpowiednio 13 i 26 pacjentów,
- w abstraktach dotyczących badań retrospektywnych [12], [13]-[14] nie zdefiniowano dokładnych kryteriów wystąpienia odpowiedzi na leczenie, niemniej na podstawie opisów wyników w abstrakcie [13]-[14] można wnioskować, że posługiwano się kryteriami Camitta (opisanymi w publikacji [34]), podobnie jak w badaniu [11] (por. rozdz. 15.12.),
- w badaniach retrospektywnych [8], [9], [10], badania szpiku kostnego nie były przeprowadzane obligatoryjnie, stąd też ryzyko ewolucji klonalnej oraz wystąpienia nowych aberracji kariotypu nie było ściśle monitorowane,
- uwzględnione w analizie raporty przypadków [16], [17], [18], [19], [20], stanowią najniższy poziom dowodów naukowych i cechują się niską wiarygodnością.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie stanowią przeszkody do ich włączenia do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką niedokrwistością aplastyczną, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu z wybranymi komparatorami tj. najlepszą opieką wspomagającą (BSC) lub danazolem (hipotetycznym leczeniem androgenowym) nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania eltrombopagu. Analizę efektów klinicznych eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu oparto na jedynych dostępnych prospektywnych badaniach jednoramiennych oraz retrospektywnych badaniach obserwacyjnych.

**B. Wyniki jednoramiennych badań prospektywnych 2 fazy wskazują, że eltrombopag jest lekiem skutecznie poprawiającym stan kliniczny pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną** oporną na leczenie immunosupresyjne i niekwalifikujących się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. **Lek indukuje długotrwałą hematologiczną odpowiedź na terapię** tj. istotne klinicznie zwiększenie liczby płytek krwi, bezwzględnej liczby neutrofilów oraz stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej i redukuje częstość, a u niektórych pacjentów pozwala na całkowite uniezależnienie od obciążających transfuzji krwi. Eltrombopag był **dobrze tolerowany** przez pacjentów z ciężką postacią choroby, a obserwowane działania niepożądane były odwracalne dzięki modyfikacji dawkowania leku lub standardowemu leczeniu objawowemu.

**C. Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności tj. retrospektywnych badań obserwacyjnych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na wysoką skuteczność eltrombopagu**, mierzoną odsetkiem hematologicznych odpowiedzi na leczenie oraz stopniem uniezależnienia chorych od transfuzji krwi, a także na korzystny profil bezpieczeństwa eltrombopagu, nie tylko podczas długotrwałej terapii ciężkiej i odpornej/ nawrotowej postaci niedokrwistości aplastycznej, ale również w czasie stosowania dawek dwukrotnie większych niż zalecane. **Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają bardzo dobrą tolerancję eltrombopagu.**

**D. Podsumowując, zapewnienie dostępu do dobrze tolerowanej, innowacyjnej i przełomowej terapii eltrombopagiem, która umożliwi poprawę parametrów hematologicznych i tym samym zniesie objawy choroby wynikające z cytopenii krwi obwodowej, a jednocześnie uniezależni chorych od konieczności poddawania się obciążającym transfuzjom krwi, będzie odpowiadać na dotychczas niezaspokojone potrzeby grupy pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie**

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.

---



**immunosupresyjne, którzy nie kwalifikują się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.**

## 13. BIBLIOGRAFIA

### A. Badania prospektywne bez grupy kontrolnej

- [1] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, i wsp. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):11-19.
- [2] Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, i wsp. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014 Mar 20;123(12):1818-1825.
- [3] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922883> (A Pilot Study of a Thrombopoietin-Receptor Agonist (TPO-R Agonist), Eltrombopag, in Aplastic Anemia Patients With Immunosuppressive-Therapy Refractory Thrombocytopenia), wrzesień 2018.
- [4] Winkler T, Cooper JN, Townsley DM, i wsp. Eltrombopag for refractory severe aplastic anemia: dosing regimens, long-term follow-up, clonal evolution and somatic mutation profiling. *Blood* 2017; 130 Supplement 1.
- [5] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891994> (Extended Dosing With Eltrombopag in Refractory Severe Aplastic Anemia), wrzesień 2018.
- [6] Nance D, Rodgers G, Nuttall M. Efficacy and safety of eltrombopag in patients with moderate, severe and very severe aplastic anemia. *Haematologica* 2015; 100 SUPPL. 1 (299-).
- [7] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01703169> (Efficacy and Safety of Eltrombopag In Patients With Severe and Very Severe Aplastic Anemia), wrzesień 2018.

### B. Badania o niższej wiarygodności

#### Badania obserwacyjne retrospektywne

- [8] Lengline E, Drenou B, Peterlin P, i wsp. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica.* 2018 Feb;103(2):212-220.
- [9] Hwang Y-Y, Gill H, Chan TSY, i wsp. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology.* 2018 Aug;23(7):399-404.
- [10] Gill H, Leung GM, Lopes D i wsp. The thrombopoietin mimetics eltrombopag and romiplostim in the treatment of refractory aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2017 Mar;176(6):991-994.
- [11] Fattizzo B, Benson-Quarm N, Hill A, i wsp. Eltrombopag in a real world cohort of aplastic anemia patients: Large retrospective analysis of two UK centers. *British Journal of Haematology* 2018; 181 Supplement 1 (9-).
- [12] Gomes M, Teles MJ, Ferreira F, Guimarães JE. Treatment of refractory aplastic anemia with eltrombopag: Experience of a center. *Haematologica* 2017; 102 Supplement 2 (406-).
- [13] Patel BJ, Przychodzen B, Clemente MJ, i wsp. Impact of eltrombopag on expansion of clones with somatic mutations in refractory aplastic anemia. *Blood* 2015; 126:23 (300-).
- [14] Patel B, Przychodzen BP, Clemente MJ, i wsp. Clonal dynamics of refractory aplastic anemia in patients treated with eltrombopag. *Blood* 2016; 128:22.
- [15] De Latour RP, Huynh L, Ivanova JI, i wsp. A retrospective chart review to assess burden of illness among patients with severe aplastic anemia with insufficient response to immunosuppressive therapy. *Blood* 2017; 130 Supplement 1.

#### Raporty przypadków

- [16] Bonilla Galán C, Briegas Morera D, Groiss Buiza J, i wsp. Eltrombopag as an alternative for refractory Aplastic Anaemia. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2015; 22 Supplement 1 (A88-).
- [17] Akgun Cagliyan G, Ozlu C, Bilgir O, Asma I. Eltrombopag in refractory aplastic anemia. *Leukemia Research* 2014; 38 SUPPL. 1 (S48-S49).
- [18] Işık A, Elicağık E, Haznedaroğlu IC, i wsp. The impact of eltrombopag administration on the clinical course of severe refractory fatal acquired aplastic anemia. *Turkish Journal of Hematology* 2013; 30:3 (328-330).
- [19] Speziale V, Cozzi P, Draisci M, i wsp. Eltrombopag in the treatment of severe aplastic anemia. *Italian Journal of Medicine* 2013; 7 SUPPL. 2 (115-116).
- [20] Bart-Smith EE, Kordasti S, Kulasekararaj AG, i wsp. Successful treatment of aplastic anaemia associated with HIV infection with eltrombopag: implications for a possible immunomodulatory role. *AIDS.* 2014 Nov 28;28(18):2786-2788.

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



### C. Opracowania (badania) wtórne

- [21] NIHR HSC. Eltrombopag (Revolade) for severe aplastic anaemia – second line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. September 2014.
- [22] McCormack PL. Eltrombopag: a review of its use in patients with severe aplastic anaemia. *Drugs*. 2015 Apr;75(5):525-531.

### D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

#### EMA

- [23] Charakterystyka produktu leczniczego Revolade®.
- [24] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Revolade®. 23/08/2017.
- [25] Summary of the risk management plan for Revolade® - Eltrombopag. 20/07/2018.

#### FDA

- [26] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022291s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022291s012lbl.pdf), wrzesień 2018.

#### Lareb, Health Canada

- [27] Lareb: <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=B02BX05&drug=REVOLADE+%28ELTROMBOPAG%29>, wrzesień 2018.
- [28] Health Canada: [http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/59916a-eng.php?\\_ga=2.147483572.2049561362.1537895736-1989784346.1530386154](http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/59916a-eng.php?_ga=2.147483572.2049561362.1537895736-1989784346.1530386154), wrzesień 2018.
- [29] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/new.html>, wrzesień 2018.

#### Inne

- [30] Kazemi T, Martin S, Worswick S. Morbilliform eruption related to eltrombopag: emerging data on the cutaneous toxicity of thrombopoietin receptor agonists. *Dermatol Online J*. 2016; Jun 15;22(6).
- [31] Novartis: Important Safety Information on PrREVOLADE® (eltrombopag) and Risk of Severe Hepatotoxicity. 2016/08/25.
- [32] <https://www.gov.uk/drug-safety-update/eltrombopag-revolade-reports-of-interference-with-bilirubin-and-creatinine-test-results>, wrzesień 2018.

### F. Badania nieopublikowane

- [33] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148133> (A Non-randomized, Open-label, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Japanese Subjects With Refractory, Moderate or More Severe Aplastic Anemia), wrzesień 2018.

### G. Badania dotyczące zastosowania danazolu

- [34] Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, i wsp. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol*. 2008 May;83(5):387-389.
- [35] Arai S, Asai T, Uozaki H, i wsp. Splenic peliosis in a patient with aplastic anemia during danazol therapy. *Int J Hematol*. 2007 Nov;86(4):329-332.
- [36] Hayashi T, Takahashi T, Minami T, i wsp. Fatal acute hepatic failure induced by danazol in a patient with endometriosis and aplastic anemia. *J Gastroenterol*. 2001 Nov;36(11):783-786.

### H. Badania wykluczne z analizy

- [37] Gill H, Wong RSM, Kwong Y-L. From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag. *Therapeutic Advances in Hematology* 2017; 8:5 (159-174).
- [38] Scheinberg P. Developing role of eltrombopag in the treatment of aplastic anemia. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2018; 6(3):231-235.
- [39] Desmond R, Townsley DM, Dunbar C, i wsp. Eltrombopag in aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2015; Jan;52(1):31-37.
- [40] Merli P, Strocchio L, Vinti L, i wsp. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia-associated disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(14):2243-56.
- [41] Lum SH, Grainger JD. Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: current perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Sep 13;10:2833-2843. eCollection 2016.

- [42] Dhillon S, McCormack PL. Eltrombopag in severe aplastic anaemia : a guide to its use in the EU. *Drugs and Therapy Perspectives*. 2016; 32(6):232-237.
- [43] Raslova H, Vainchenker W, Plo I. Eltrombopag, a potent stimulator of megakaryopoiesis. *Haematologica*. 2016; 101(12): 1443-1445.
- [44] Sharma V, Randhawa H, Sharma A i wsp. Eltrombopag -An oral thrombopoietin agonist. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16(6):743-746.
- [45] Rovo A. Thrombopoietin mimetic as therapy option for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49 SUPPL. 1 (S90-S91).
- [46] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo K, i wsp. Eltrombopag can stimulate trilineage hematopoiesis with transfusion independence in patients with refractory severe aplastic anemia: Results from a phase II trial. *Blood* 2011; 118:21.
- [47] Desmond R, Townsley D, Olnes M, i wsp. Is it possible to cure severe aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy without transplant? A long term follow up analysis of a phase II study of eltrombopag. *Haematologica* 2013; 98 SUPPL. 1 (454-).
- [48] Lengline E, Drenou B, Peterlin P, i wsp. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: Report on behalf of the french reference center for aplastic anemia. *Blood* 2016; 128:22.
- [49] Rodgers GM, Gilreath JA. Eltrombopag as initial monotherapy for severe aplastic anemia—a case report. *Annals of Hematology* 2018; 97:8 (1517-1518).
- [50] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, i wsp. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1540-1550.
- [51] Townsley D, Dumitriu B, Phillip S, i wsp. Eltrombopag added to standard immunosuppression as first treatment in severe aplastic anemia. *Haematologica* 2015; 100 SUPPL. 1 (331-332).
- [52] Townsley DM, Dumitriu B, Scheinberg P, i wsp. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia accelerates count recovery and increases response rates. *Blood* 2015; 126:23 (LBA2-).
- [53] Zhao X, Feng X, Townsley DM, i wsp. Persistent elevation of plasma thrombopoietin levels in severe aplastic anemia, even with hematologic recovery. *Blood* 2015; 126:23 (3609-).
- [54] Zhao X, Feng X, Wu Z, i wsp. Persistent elevation of plasma thrombopoietin levels after treatment in severe aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2018 Feb;58:39-43.
- [55] Kadia T, Ravandi F, Daver N, i wsp. Single-center experience of immunosuppressive therapy with or without eltrombopag in patients with aplastic anemia. *Blood* 2015; 126:23 (4779-).
- [56] Florea AD, Townsley DM, Dumitriu B, i wsp. Multilineage bone marrow response to eltrombopag in aplastic anemia. *Laboratory Investigation* 2016; 96 SUPPL. 1 (342A-).
- [57] Dyba J, Tinmouth A, Bredeson C, Matthews J, Allan D. Eltrombopag after allogeneic hematopoietic cell transplantation in a case of graft failure and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51 SUPPL. 1 (S216).
- [58] Gupta A, Palassery R, Ahuja S, i wsp. Eltrombopag eliminates transfusion requirements in a patient with fanconi anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016; 22:3 SUPPL. 1 (S245-S246).
- [59] Gupta A, Palassery R, Meyerson H, i wsp. Trilineage Hematopoiesis Induced by Low-dose Eltrombopag in a Patient With Fanconi Anemia can be Used as a Bridge to Hematopoietic Stem Cell Transplant. [Article in Press] *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2018.
- [60] Winkler T, Townsley D, Desmond R, i wsp. Successful treatment of a diamond-blackfan anemia (DBA) patient with eltrombopag. *Blood* 2016; 128:22.
- [61] Mantri S, Chandrakala S, Jijina F, Rajesh P. A retrospective study to assess the safety and efficacy of addition of eltrombopag to standard immunosuppressive therapy in patients with aplastic anaemia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2017; 33:1 Supplement 1 (S8-).
- [62] Master S, Dwary A, Mansour R, i wsp. Use of Eltrombopag in Improving Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Case Reports in Oncology* 2018; 11:1 (191-195).
- [63] Zhao Z, Sun Q, Sokoll LJ, i wsp. Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. *Blood* 2018; 131:21 (2399-2402).



- [64] Withdrawn: Aplastic Anemia: Alternative Immunosuppressive Treatments and Eltrombopag. A report from the 2014 EBMT Educational Meeting from the Severe Aplastic Anaemia and Infectious Diseases Working Parties. *Curr Drug Targets*. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print].
- [65] Oshima Y, Yuji K, Tojo A. Eltrombopag in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1162; author reply 1163.
- [66] Akard L. Eltrombopag in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1162-3; author reply 1163.
- [67] Boddu P, Garcia-Manero G, Ravandi F i wsp. Clinical outcomes in adult patients with aplastic anemia: A single institution experience. *Am J Hematol*. 2017 Dec;92(12):1295-1302.
- [68] Höchsmann B, Schrezenmeier H. Efficiency and safety of thrombopoetin in moderate aplastic anemia-EMAA trial. *Bone Marrow Transplantation*. 2014; 49 SUPPL. 1:S91-S92.
- [69] Busca A, Dellacasa C, Giaccone L i wsp. Eltrombopag for the Treatment of Refractory Pure RBC Aplasia after Major ABO Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018; 24(8):1765-1770.
- [70] Sandner F. Eltrombopag offers new perspectives for patients with severe aplastic anemia. *Journal fur Pharmakologie und Therapie*. 2015; 24(5):170-171.
- [71] Koene HR. Eltrombopag is effective in treatment-resistant aplastic anemia. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2012; 156(47 Article Number): A5397.
- [72] Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: A review of clinical and cost-effectiveness. Ottawa: CADTH; 2018 July. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
- [73] Popat UR, Ray G, Bassett Jr. RL, i wsp. Eltrombopag for post-transplant thrombocytopenia: Results of phase II randomized double blind placebo controlled trial. *Blood* 2015; 126:23 (738-).
- [74] Townsley DM, Winkler T. Nontransplant therapy for bone marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):83-89.
- [75] Khurana, Malhotra P, Sachdeva MU, i wsp. Danazol increases T regulatory cells in patients with aplastic anemia. *Hematology*. 2018 Sep;23(8):496-500.
- [76] Borrás-Blasco J, Rosique-Robles JD, Peris-Marti J, i wsp. Possible cyclosporin-danazol interaction in a patient with aplastic anaemia. *Am J Hematol*. 1999 Sep;62(1):63-64.
- [77] Gurjar H, Vijayvergia R, Malhotra P, i wsp. Effect of danazol on cardiac, hematological, biochemical parameters and lipid profile in aplastic anemia patients. *Indian Heart Journal* 2015; 67 SUPPL. 1 (S90-).
- [78] Nakajima T, Mizushima N, Matsuda H, i wsp. Fulminant hepatic failure associated with aplastic anaemia after treatment with danazol. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Sep;93(9):1013-1015.
- [79] Nisham PN, Samoon YJ, Kavitha ML, i wsp. Androgens are associated with reasonable responses in patients with aplastic anaemia especially with non severe disease. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2017; 33:1 Supplement 1 (S60-S61).
- [80] Kumar GS, Roopesh Kumar V R, i wsp. Danazol-induced life-threatening cerebral venous thrombosis in a patient with aplastic anemia. *Neurol India [serial online]* 2011 [cited 2018 Nov 7];59:762-4. Available from: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2011/59/5/762/86557>.
- [81] Munir T, Griffin M, Hill A, i wsp. Single centre experience of treating aplastic anaemia with anabolic steroids. *British Journal of Haematology* 2016; 173 Supplement 1 (137-).
- [82] Munir T, Griffin M, Hill A, i wsp. Anabolic steroids are effective in treatment of aplastic anaemia; Careful withdrawal is possible with no evidence of relapse hence reducing the long term toxicity. *British Journal of Haematology* 2018; 181 Supplement 1 (121-).
- [83] Wang M, Li X, Shi J, i wsp. Outcome of a novel immunosuppressive strategy of cyclosporine, levamisole and danazol for severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2015 Aug;102(2):149-156.
- [84] Jalaiekhoo H, Khajeh-Mehrzi A. Immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: a single-center retrospective study. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0126925.

**H. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [85] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), październik 2018.
- [86] Wytyczne Cochrane Collaboration; [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), październik 2018.
- [87] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [88] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [89] Analiza Problemu Decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. OTM Sp. Komandytowa.
- [90] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med Prakt. 2008.
- [91] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, październik 2018.
- [92] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013.
- [93] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007; 7: 10.
- [94] Biondi-Zoccai G, ed.: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer 2016.
- [95] AOTMiT. Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka(ICD10:D61.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.27.2018. 31 lipca 2018 r.
- [96] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2018-r> (październik 2018).
- [97] <http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/co-to-jest-choroba-rzadka/>, listopad 2018.
- [98] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, i wsp. EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, openlabel EXTEND study. Blood. 2013;121(3): 537-545.
- [99] US Food and Drug Administration; <https://www.fda.gov/>, listopad 2018.
- [100] European Medicines Agency; <https://www.ema.europa.eu/>, listopad 2018.

## 14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I DIAGRAMÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo terapii), dotyczących stosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej niedokrwistości aplastycznej. ....	28
Tabela 2. Opis metodyki prospektywnego badania [1]-[3], będącego podstawą zarejestrowania eltrombopagu w analizowanym wskazaniu klinicznym. ....	31
Tabela 3. Hematologiczna odpowiedź na leczenie eltrombopagiem w kohorcie 25 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (pierwszorzędowy punkt końcowy) raportowana w publikacji [1]. ....	34
Tabela 4. Hematologiczna odpowiedź na leczenie eltrombopagiem w kohorcie 43 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (pierwszorzędowy punkt końcowy) raportowana w publikacji [2]. ....	37
Tabela 5. Charakterystyka pacjentów, u których doszło do ewolucji klonalnej w czasie leczenia eltrombopagiem [2]. ....	39
Tabela 6. Wyniki jednoczynnikowej oraz wieloczynnikowej analizy metodą regresji logistycznej dla predyktora ewolucji klonalnej [2]. ....	40
Tabela 7. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu; zdarzenia/ działania niepożądane o nasileniu $\geq 2$ stopnia [1]. ....	44
Tabela 8. Hematologiczna odpowiedź na leczenie eltrombopagiem u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (pierwszorzędowy punkt końcowy), raportowana w badaniu [1]-[3]. ....	47
Tabela 9. Zmiany parametrów hematologicznych raportowane u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie danazolem w badaniu [34]. ....	51
Tabela 10. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej. ....	88
Tabela 11. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dotyczących zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (data ostatniego wyszukiwania: 06.11.2018 roku). ....	89
Tabela 12. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dotyczących zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (data ostatniego wyszukiwania: 06.11.2018 roku). ....	91
Tabela 13. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty. ....	96
Tabela 14. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej. ....	98
Tabela 15. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Olnes i wsp., 2012 [1]. ....	103
Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Desmond i wsp., 2014 [2]. ....	104
Tabela 17. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lengline i wsp., 2018 [8]. ....	105
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Hwang i wsp., 2018 [9]. ....	106
Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gill i wsp., 2017 [10]. ....	106
Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Chuhjo i wsp., 2008 [34]. ....	106
Tabela 21. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej. ....	107
Tabela 22. Zmiany parametrów hematologicznych raportowane w badaniu [8] – kohorta 35 pacjentów z oporną/nawrotową niedokrwistością aplastyczną. ....	108
Tabela 23. Analiza raportów przypadków dotyczących bezpieczeństwa danazolu stosowanego w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej. ....	116
Tabela 24. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych [21], [22]. ....	117

Tabela 25. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.....	119
Tabela 26. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, raportowane w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu dotyczącym leczenia ciężkiej niedokrwistości aplastycznej [23]. .....	122
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane zgłoszone do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 11 lipca 2017 roku [27]......	127
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu; zdarzenia/ działania niepożądane (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych) raportowane w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat [7]......	129
Tabela 29. Ocena jakości/ wiarygodności jednoramiennego badania [1]-[3] zgodnie z kryteriami NICE [91]......	132
Tabela 30. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – badania [8], [9]. .....	133
Tabela 31. Ocena metodologii przeglądu systematycznego [22] w skali AMSTAR*.....	134
Tabela 32. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. ....	135
Tabela 33. Klasyfikacja doniesień naukowych*.....	136
Tabela 34. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [87]. .....	136
Tabela 35. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	137
Tabela 36. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [91]......	137
Tabela 37. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [92], [93]......	138
Tabela 38. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	139
Tabela 39. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	139
Tabela 40. 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 (produkt leczniczy Revolade®), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.....	92
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.....	93
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®), w bezpośrednim porównaniu do danazolu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. ....	94
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa), danazolu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.....	95

### Spis diagramów

Diagram 1. Liczba pacjentów z hematologiczną odpowiedzią na leczenie eltrombopagiem w czasie 16 tygodni leczenia (lewy diagram) oraz liczba pacjentów z najlepszą raportowaną odpowiedzią na leczenie w całym okresie obserwacji (prawy diagram): ..... odpowiedź płytkowa; — — odpowiedź erytroidalna; ——— odpowiedź neutrofilowa [2]. .....	47
--	----

## 15. ANEKS

### 15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag, tabletki powlekane), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*; BSC) lub hipotetycznego podawania danazolu.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [85] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [88]. 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 dwie osoby [REDACTED] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.09-06.11.2018 (data ostatniego wyszukania: 06.11.2018 roku). 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 w bazach: *Medline*, *Embase*, oraz *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż wyżej wymienione, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w listach bibliograficznych odnalezionych opracowań.

### 15.1.1. 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 czasie przeszukiwania ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego czyli wnioskowanej populacji pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oraz interwencji wnioskowanej, niezależnie od linii leczenia i aktywnego komparatora (danazolu). Nie zastosowano ograniczeń odnośnie pierwszego komparatora tj. najlepszej opieki wspomagającej (BSC), co pozwoliło na możliwie szerokie przeszukanie baz danych i identyfikację jakichkolwiek badań z grupą/ kohortą kontrolną. Najlepsza opieka wspomagająca w analizowanej populacji pacjentów obejmuje przede wszystkim transfuzje krwi, niemniej nie wyszukiwano badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z wykonywaniem transfuzji u chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną. Ze względu na specyfikę tego zabiegu będącego istotnym i nieodzownym elementem postępowania we wnioskowanym wskazaniu i metodą ratującą życie, nie spodziewano się odnaleźć badań klinicznych bezpośrednio porównujących oczywiste efekty i korzyści transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i/ lub płytek krwi z jakąkolwiek inną metodą leczenia pancytopenii krwi obwodowej w przebiegu ciężkiej niedokrwistości.

Tabela 10. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja) [niedokrwistość aplastyczna]	<i>aplastic anaemia OR aplastic anemia OR hypoplastic anaemia OR hypoplastic anemia OR aregenerative anaemia OR aregenerative anemia</i>
AND	
Interwencja wnioskowana [eltrombopag]	<i>eltrombopag OR Revolade OR Promacta OR SB-497 115 OR sb 497115 OR sb497115</i>
AND	
Komparator 1. (technologia opcjonalna) [najlepsza opieka wspomagająca]	<i>Brak ograniczeń odnośnie 1. komparatora (technologii opcjonalnej) - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
Komparator 2. (technologia opcjonalna) [danazol]	<i>danazol OR Danazant OR Panacrine OR Danocrine OR Ladogal OR Cyclomen OR Danatrol OR Danol OR Danoval OR Norciden OR Azol OR Danazol-Ratiopharm OR anargil OR bonzol OR chronogyn OR d-zol OR danasin OR danodiol OR danogar OR danogen OR danokrin OR danzocurine OR dorink OR ectopal OR gonablock OR isoxozol OR kendazol OR ladazol OR ladogar OR mastodanazol OR nazol OR vabon OR win 17757 OR win17757 OR winobanin OR zendol OR zoldan-a</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	



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports, Observational study; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 11. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dotyczących zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (data ostatniego wyszukiwania: 06.11.2018 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>aplastic anaemia OR aplastic anemia</i> <sup>1,3</sup> ( <i>aplastic AND ('anaemia'/exp OR anaemia) OR aplastic) AND ('anemia'/exp OR anemia)</i> <sup>2</sup>	18 871	23 779	547
#2	<i>hypoplastic anaemia OR hypoplastic anemia</i> <sup>1,3</sup> ( <i>hypoplastic AND anaemia OR hypoplastic) AND anemia</i> <sup>2</sup>	18 654	1 392	12
#3	<i>aregenerative anaemia OR aregenerative anemia</i> <sup>1,3</sup> ( <i>aregenerative AND anaemia OR aregenerative) AND anemia</i> <sup>2</sup>	5 811	95	2
#4	<b>#1 OR #2 OR #3</b>	<b>24 072</b>	<b>24 276</b>	<b>551</b>
<b>Interwencja wnioskowana (eltrombopag)</b>				
#5	<i>eltrombopag</i> <sup>1,2,3</sup>	624	1 794	202
#6	<i>Revolade</i> <sup>1,2,3</sup>	624	90	5
#7	<i>Promacta</i> <sup>1,2,3</sup>	625	165	5
#8	<i>SB-497 115 OR sb 497115 OR sb497115</i> <sup>1,3</sup> ( <i>'sb 497' AND 115 OR sb) AND 497115 OR sb497115</i> <sup>2</sup>	624	88	10
#9	<b>#5 OR #6 OR #7 OR #8</b>	<b>625</b>	<b>1 797</b>	<b>205</b>
<b>Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana</b>				
#10	<b>#4 AND #9</b>	<b>81</b>	<b>211</b>	<b>27</b>
<b>Razem (opracowania wtórne)</b>				
#11	<b>#10*</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
#12	<b>#11^</b>	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>-</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne)</b>				
#13	<b>#10**</b>	<b>14</b>	<b>112</b>	<b>23</b>
#14	<b>#13^</b>	<b>12</b>	<b>111</b>	<b>-</b>
<b>Komparator 2. (danazol)</b>				
#15	<i>danazol</i> <sup>1,2,3</sup>	<b>3 041</b>	<b>8 643</b>	<b>440</b>
#16	<i>win 17757 OR win17757</i> <sup>1,3</sup> <i>win AND 17757 OR win17757</i> <sup>2</sup>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
#17	<i>Danazant OR Panacrine OR Danocrine OR Ladogal OR Cyclomen OR Danatrol OR Danol OR Danoval OR Norciden OR Danazol-Ratiopharm OR anargil OR bonzol OR chronogyn OR d-zol OR danasin OR danodiol OR danogar OR danogen OR danokrin OR danzocurine OR dorink OR ectopal OR gonablock OR isoxozol OR kendazol OR ladazol OR ladogar OR mastodanazol OR nazol OR vabon OR winobanin OR zendol OR zoldan-a</i> <sup>1,3</sup> <i>danazant OR panacrine OR danocrine OR ladogal OR cyclomen OR danatrol OR danol OR danoval OR norciden OR 'danazol ratiopharm' OR anargil OR bonzol OR</i>	<b>3 053</b>	<b>643</b>	<b>23</b>



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
	<i>chronogyn OR 'd zol' OR danasin OR danodiol OR danogar OR danogen OR danokrin OR danzocurine OR dorink OR ectopal OR gonablok OR isoxozol OR kendazol OR ladazol OR ladogar OR mastodanatriol OR nazol OR vabon OR winobanin OR zendol OR 'zoldan a'<sup>2</sup></i>			
#18	<b>#15 OR #16 OR #17</b>	3 053	8 662	448
<b>Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana + komparator 2.</b>				
#19	<b>#4 AND #9 AND #18</b>	1	19	2
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne)</b>				
#20	<b>#19**</b>	-	7	1
#21	<b>#20^</b>	-	7	-
<b>Problem zdrowotny (populacja) + komparator 2.</b>				
#22	<b>#4 AND #18</b>	95	210	7
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne)</b>				
#23	<b>#22**</b>	56	53	5
#24	<b>#23^</b>	39	49	-
<b>Problem zdrowotny (populacja) + komparator 1.</b>				
#25	<b>#4 AND blood transfusion</b>	2 077	3 178	96
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne)</b>				
#26	<b>#25**</b>	872	1 041	68
#27	<b>#26^</b>	709	995	-

\* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/!lim NOT [medline]/!lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

\*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/!lim NOT [medline]/!lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^ język publikacji = English, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów, nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych ani kohortowych/ nierandomizowanych badań klinicznych oceniających efekty kliniczne eltrombopagu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w bezpośrednim porównaniu do wybranych komparatorów tj. BSC oraz danazolu.

Jedynymi zidentyfikowanymi i dostępnymi próbami klinicznymi były prospektywne badania bez grupy kontrolnej, w których analizowano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne. Odnaleziono również szereg badań o niższej wiarygodności tj. obserwacyjnych badań retrospektywnych oraz raportów przypadków dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu ciężkiej, nawrotowej lub lekoopornej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Mimo braku możliwości potencjalnego porównania pośredniego eltrombopagu względem aktywnego komparatora (brak grup kontrolnych w badaniach dla eltrombopagu), przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



stosowania danazolu we wnioskowanej populacji pacjentów, w wyniku którego zidentyfikowano prospektywne badanie jednoramienne oraz opisy przypadków.

Z kolei, w wyniku selekcji odnalezionych publikacji dotyczących zastosowania transfuzji krwi w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej nie wyodrębniono żadnego badania odpowiedniego do zestawienia z wynikami leczenia eltrombopagiem.

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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 12. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dotyczących zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu nabytej ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (data ostatniego wyszukiwania: 06.11.2018 roku).

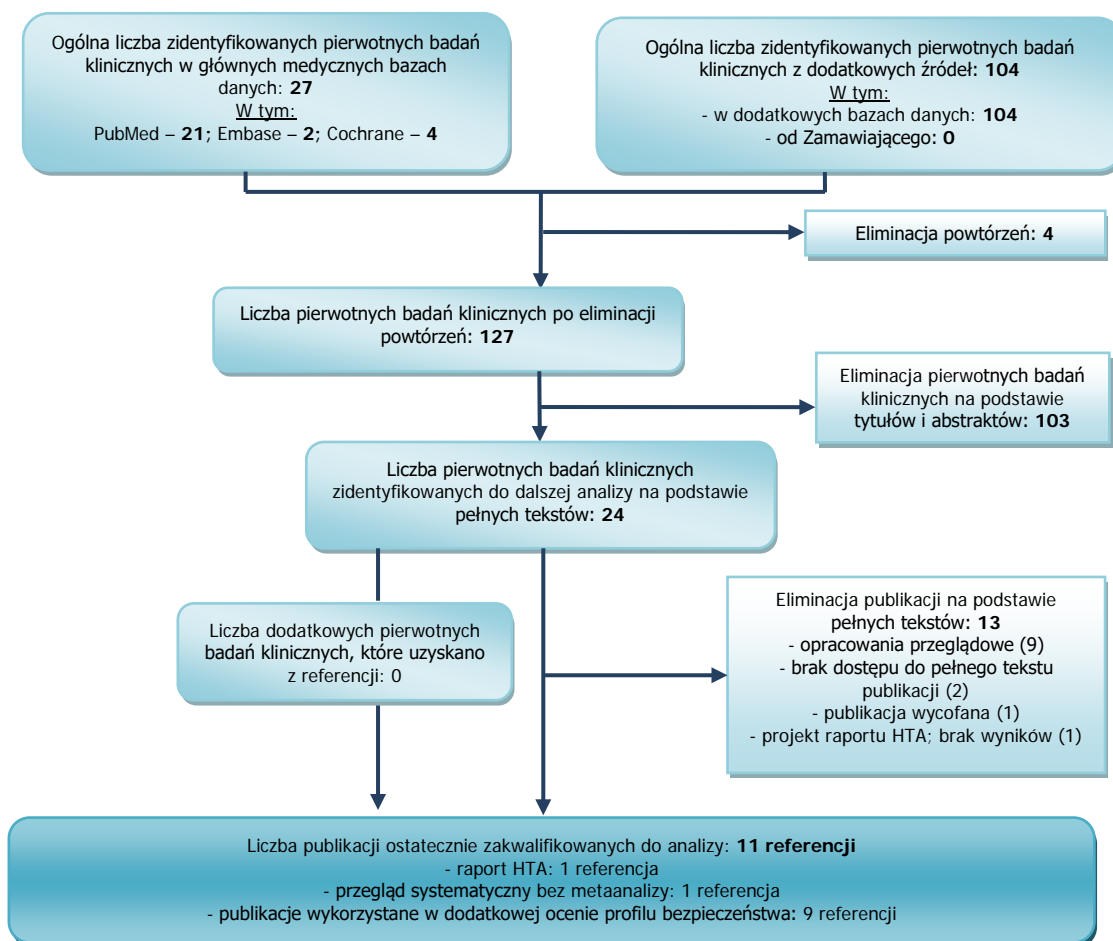
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	10
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>eltrombopag AND aplastic anemia</i>	23
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>eltrombopag AND aplastic anemia</i>	8
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	8
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	0
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	15
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	1
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB)	#1	<i>eltrombopag</i>	0
<i>American Society of Hematology (ASH)</i>	#1	<i>eltrombopag AND aplastic anemia</i>	35
<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>	#1	<i>eltrombopag</i>	3
<i>Trip Database</i>	#1	<i>eltrombopag AND aplastic anemia</i>	43
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>eltrombopag AND aplastic anemia</i>	13
EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	#1	<i>eltrombopag AND aplastic anemia</i>	5

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono badania pierwotne oraz opracowania (badania) wtórne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### 15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad tysiąc publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej eltrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych) - eltrombopag

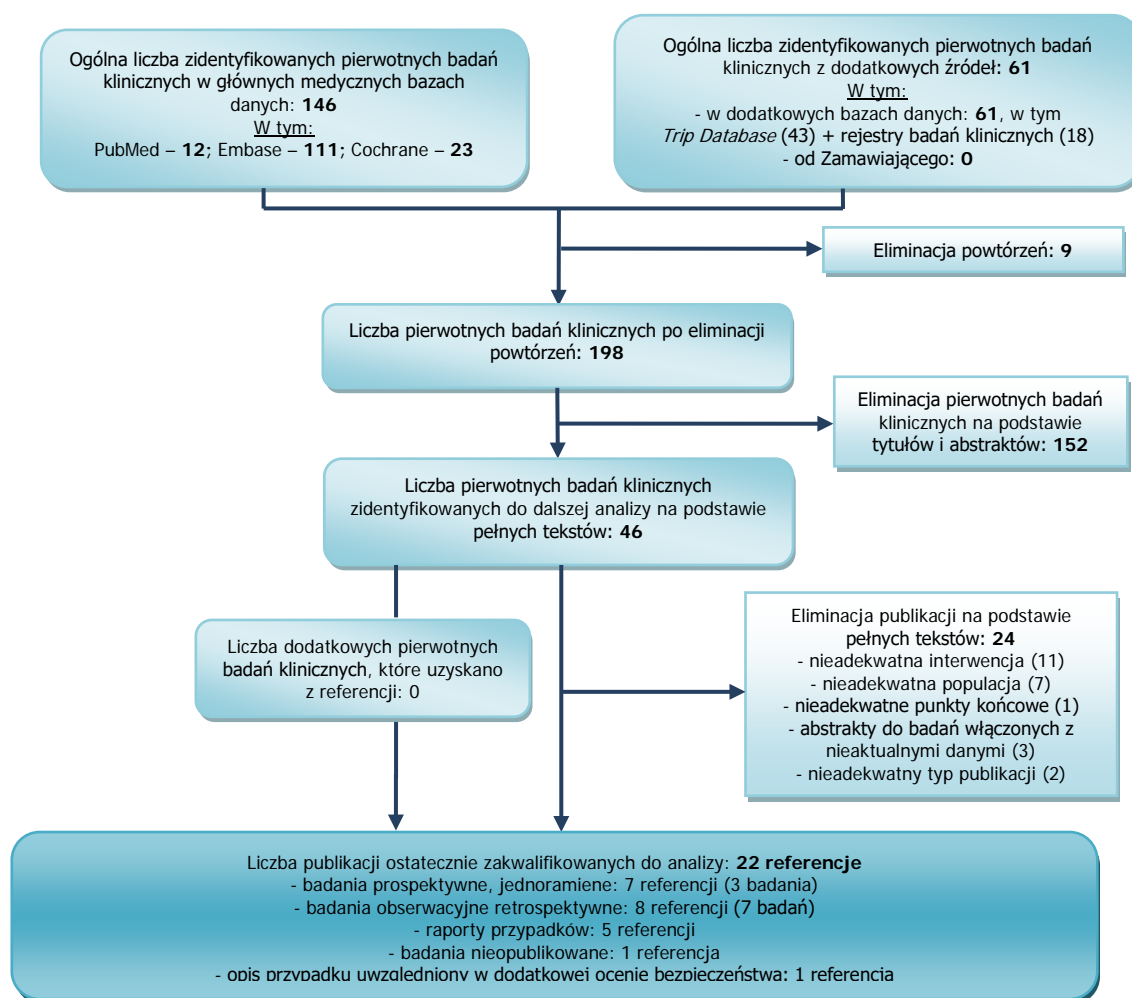


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.

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

- 2 opracowania (badania) wtórne: raport HTA [21], przegląd systematyczny bez metaanalizy [22],
- 9 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Revolade® [23], Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [24], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Revolade® [25], ulotkę informacyjną dotyczącą produktu leczniczego Promacta® opracowaną przez FDA [26], a także alerty dostępne na stronach internetowych: *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [27], *Health Canada* [28], [29], *gov.uk* [32] oraz ulotkę informacyjną wydaną przez podmiot odpowiedzialny [31].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych - eltrombopag

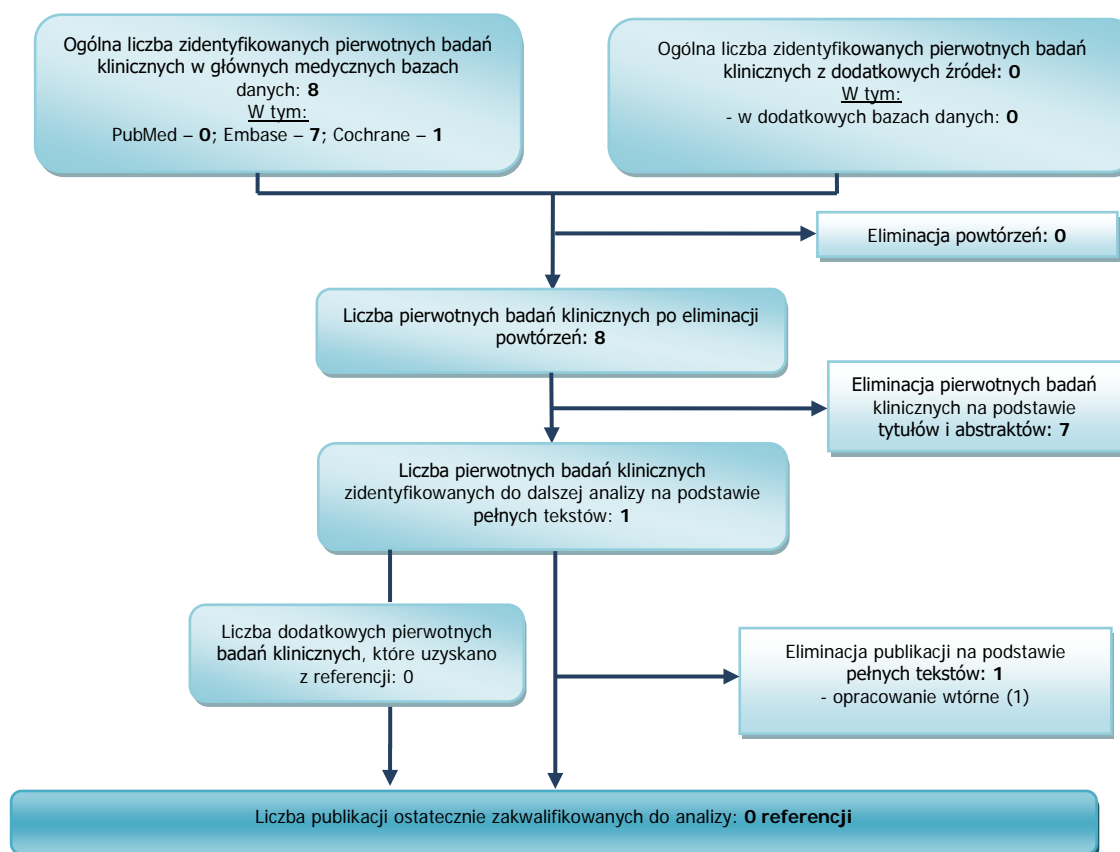


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 3 prospektywne badania jednoramienne: [1]-[3], [4]-[5], [6]-[7],
- 7 retrospektywnych badań obserwacyjnych: [8], [9], [10], [11], [12], [13]-[14], [15],
- 5 opisów przypadków: [16], [17], [18], [19], [20],
- 1 badanie nieopublikowane: [33],
- 1 opis przypadku uwzględniony w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: [30].

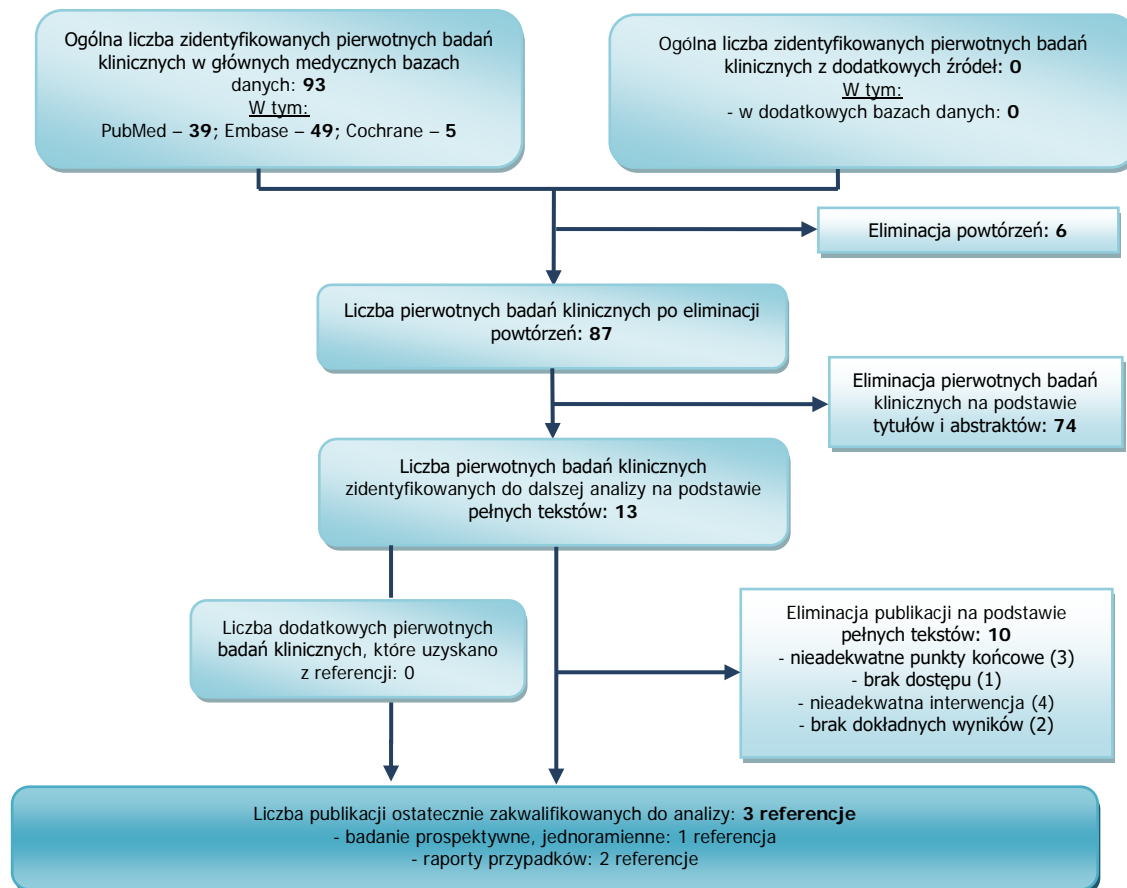
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – eltrombopag vs danazol



**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade®), w bezpośrednim porównaniu do danazolu, w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.**

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania 3 medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego, w którym porównywano by efekty kliniczne eltrombopagu oraz danazolu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – danazol



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa), danazolu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 prospektywne badanie bez grupy kontrolnej: [34],
- 2 opisy przypadków: [35], [36].



## 15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów dorosłych z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których eltrombopag podawano:
  - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż nabyta, ciężka postać niedokrwistości aplastycznej,
  - w ramach pierwszej linii leczenia,
  - w skojarzeniu z inną terapią np. leczeniem immunosupresyjnym,
  - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia (u dzieci i młodzieży),
- które dotyczyły badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową,
  - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

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

Tabela 13. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
<b>Opracowania wtórne o charakterze przeglądowym</b>	Gill 2017 [37], Scheinberg 2018 [38], Desmond 2015 [39], Merli 2014 [40], Lum 2016 [41], Dhillon 2016 [42], Raslova 2016 [43], Sharma 2012 [44], Rovo 2014 [45], Townsley 2016 [74]
<b>Abstrakty dotyczące włączonych badań klinicznych (opublikowane wcześniej niż publikacje pełnotekstowe)</b>	Olnes 2012 [46], Desmond 2013 [47], Lengline 2016 [48]
<b>Pierwotne badania kliniczne; nieadekwatna interwencja (leczenie pierwszej linii lub/i leczenie skojarzone)</b>	Rodgers 2018 [49], Townsley 2017 [50], Townsley 2015 [51], Townsley 2015 [52], Zhao 2015 [53], Zhao 2018 [54], Kadia 2015 [54], Florea 2016 [56], Mantri 2017 [61], Boddu 2017 [67], Höchsmann 2014 [68]
<b>Pierwotne badania kliniczne; nieadekwatna populacja</b>	Dyba 2016 [57], Gupta 2016 [58], Gupta 2018 [59], Winkler 2016 [60], Master 2018 [62], Busca 2018 [69], Popat 2015 [73]
<b>Pierwotne badania kliniczne; nieadekwatne punkty końcowe</b>	Zhao 2018 [63]
<b>Publikacja wycofana</b>	EBMT Raport 2015 [64]
<b>Publikacja dotycząca badania włączonego [Olnes 2012] typu: <i>author reply</i></b>	Oshima 2012 [65], Akard 2012 [66]



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne; brak dostępu do pełnego tekstu	Sandner 2015 [70], Koene 2012 [71]
Projekt raportu HTA; brak wyników	CADTH 2018 [72]
Pierwotne badania dotyczące zastosowania danazolu	Khurana 2018 [75], Borrás-Blasco 1999 [76], Gurjar 2015 [77] (nieadekwatne punkty końcowe), Nakajima 1986 [78] (brak dostępu do pełnego tekstu), Nisham 2017 [79], Kumar 2011 [80] (leczenie pierwszej linii), Wang 2015 [83], Jalaiekhoo 2015 [84] (leczenie skojarzone), Munir 2016 [81], Munir 2018 [82] (brak wyszczególnionych danych dla danazolu)

### 15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REVOLADE®

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Revolade® (eltrombopag) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [89].

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

Tabela 14. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Olmes i wsp., 2012 [1]-[3] (NCT0092283)	<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramiennie, bez randomizacji oraz zamaskowania, typu IID<sup>Δ</sup>.</p> <p><u>Opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania/ dane z okresu: VII 2009 - 2011 r.</p> <p>Sponsor: <i>National Institutes of Health.</i></p> <p>Ocena w skali NICE: 6/8 punktów.</p>	<p>Chorzy z ciężką niedokrwistością aplastyczną i utrzymującą się trombocytopenią (liczba płytek krwi <math>\leq 30\ 000/\mu\text{l}</math>) mimo wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego (co najmniej 1 cykl leczenia opartego na antytymocytowej globulinie końskiej lub króliczej z cyklosporyną A).</p> <p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=25.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Początkowa dawka eltrombopagu wynosiła 50 mg/dobę (po 2 tygodniach w przypadku braku wzrostu liczby komórek krwi o <math>20\ 000/\mu\text{l}</math> względem wartości wyjściowej lub w przypadku braku zmniejszenia konieczności transfuzji płytek krwi, dawkę zwiększano maksymalnie do 150 mg/dobę).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> wspólny z badaniem [2] tj. do 30 miesięcy.</p>	<p>Do badania włączono 26 pacjentów, a 25 z nich otrzymywało eltrombopag; u 1 chorego po włączeniu do badania ale przed rozpoczęciem leczenia, rozpoznano ostatecznie hipoplastyczny zespół mielodysplastyczny i chory został wykluczony w dalszym udziale w badaniu.</p>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u> <u>hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa (ang. <i>platelet response</i>) definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o <math>\geq 20\ 000/\mu\text{l}</math> (<math>20 \times 10^9/\text{l}</math>) względem wartości wyjściowej lub brak konieczności transfuzji płytek krwi przez co najmniej 8 tygodni u pacjentów, u których transfuzje były wcześniej konieczne;</li> <li>- odpowiedź erytroidalna (ang. <i>erythroid response</i>) definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/dl lub zmniejszenie o <math>\geq 4</math> jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonokrwinkowych przez 8 kolejnych tygodni;</li> <li>- odpowiedź neutrofilów (ang. <i>neutrophil response</i>) definiowana jako bezwzględny wzrost liczby neutrofilów <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math> (<math>&gt; 0,5 \times 10^9/\text{l}</math>) lub wzrost liczby neutrofilów o 100% względem wartości wyjściowej;</li> <li>- <u>profil bezpieczeństwa.</u></li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia pacjentów;</li> <li>- ewolucja klonalna;</li> <li>- stężenie trombopoetyny w osoczu krwi;</li> <li>- komórkowość szpiku kostnego;</li> <li>- długość telomerów w leukocytach;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> r.ż.) z ciężką niedokrwistością aplastyczną potwierdzoną badaniem szpiku i badaniem cytogenetycznym, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne,</li> <li>- trombocytopenia (liczba płytek krwi <math>\leq 30\ 000/\mu\text{l}</math>),</li> <li>- wcześniejsze leczenie antytymocytową globuliną końską lub króliczą z cyklosporyną (<math>\geq 6</math> miesięcy przed włączeniem do badania).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niedokrwistość Fanconiego,</li> <li>- odsetek neutrofilów z klonem PNH (nocnej napadowej hemoglobinurii) <math>\geq 50\%</math>,</li> <li>- zakażenie wirusem HIV,</li> <li>- poziom kreatyniny <math>&gt; 2,5</math> oraz bilirubiny <math>&gt; 2,0</math>,</li> <li>- poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej <math>&gt; 5</math>-krotność górnej granicy normy,</li> <li>- skala sprawności ogólnej według ECOG <math>\geq 3</math>,</li> <li>- zakrzepica tętnicza lub żylna w ciągu ostatniego roku,</li> <li>- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>- zastoinowa niewydolność serca lub arytmia wymagająca leczenia,</li> <li>- aktywne infekcje nieodpowiadające na prawidłowe leczenie,</li> <li>- niemożność udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu,</li> <li>- kobiety ciężarne lub karmiące,</li> <li>- kobiety w wieku rozrodczym nie wyrażające</li> </ul>

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- immunofenotyp krwinek krwi obwodowej; - stężenie cytokin w osoczu.	zgody na przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.
<b>Desmond i wsp., 2014 [2]</b>	Kontynuacja badania NCT0092283 opisanego w publikacji Olnes 2012 [1] (przedstawione powyżej), w związku z czym metodyka, populacja oraz oceniane punkty końcowe są tożsame. Różnice w charakterystyce badania dotyczą: - czas trwania badania: VII 2009-II 2013. - okresu leczenia/ obserwacji: 3-4 miesiące (12-16 tygodni); podano także wyniki dla długoterminowego okresu obserwacji (do 30 miesięcy), - wieku pacjentów w chwili włączenia do badania: możliwe było włączenie pacjentów od 12. roku życia, jakkolwiek najmłodszy uczestnik badania miał 17 lat, - liczby pacjentów: w badaniu uczestniczyło 43 pacjentów (25 pacjentów z badania Olnes 2012 [1] oraz 18 nowych pacjentów).					
<b>Winkler i wsp., 2017 [4]-[5] (NCT01891994)</b>	<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne, bez randomizacji oraz zamaskowania, typu IID<sup>^</sup>.</p> <p><u>Częściowo opublikowane w postaci abstraktu.</u></p> <p>Czas trwania badania/ dane z okresu: VII 2013 - IV 2017 (badanie jest nadal w toku [5]).</p> <p>Sponsor: <i>National Heart, Lung, and Blood Institute.</i></p> <p>Ocena w skali NICE: niemożliwa do oszacowania (brak wystarczających danych).</p>	<p>Pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną i cytopenią krwi obwodowej, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 cykl leczenia immunosupresyjnego opartego na globulinie antytymocytowej (ATG), alemtuzumabie lub cyklofosfamidzie.</p> <p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=39.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Eltrombopag podawany w dawce 150 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat.</p>	<p>Brak danych o utracie pacjentów z badania/ okresu obserwacji.</p>	<p><u>Główny punkt końcowy: hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u></p> <p>- wzrost liczby płytek krwi lub/i zmniejszenie częstości transfuzji koncentratów płytkowych, wzrost stężenia hemoglobiny, zmniejszenie częstości transfuzji koncentratów czerwonych krwinek lub wzrost liczby neutrofilów (nie zdefiniowano granicznych wartości).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>- przeżycie całkowite; - jakość życia pacjentów; - nawrót choroby; - ewolucja klonalna do napadowej nocnej hemoglobinurii, mielodysplazji lub ostrej białaczki; - hematologiczna odpowiedź na leczenie w 3. i 12. miesiącu, a następnie oceniana corocznie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z lekooporną, ciężką niedokrwistością aplastyczną potwierdzoną biopsją szpiku kostnego, po co najmniej 1 cyklu leczenia immunosupresyjnego opartego na globulinie antytymocytowej, alemtuzumabie lub cyklofosfamidzie, - co najmniej jeden objaw cytopenii krwi obwodowej: płytki krwi <math>\leq 30\ 000/\mu\text{l}</math> lub zależność od transfuzji koncentratów płytkowych (konieczność <math>\geq 4</math> transfuzji w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania); neutrofile <math>&lt; 500/\mu\text{l}</math>; stężenie hemoglobiny <math>&lt; 9\ \text{g/dl}</math> lub zależność od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek (konieczność przetoczenia <math>\geq 4</math> jednostek koncentratów w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania), - wiek <math>\geq 2</math> lat; masa ciała <math>&gt; 12\ \text{kg}</math>.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- infekcje nieodpowiadające na leczenie, - nieprawidłowości klonalne w badaniu cytogenetycznym, - stężenie kreatyniny <math>&gt; 2,5\ \text{mg/dl}</math>, stężenie bilirubiny <math>&gt; 2,0\ \text{mg/dl}</math>, - stężenie AspAT i/lub AIAT <math>&gt; 5x\ \text{GGN}</math>, - nadwrażliwość na eltrombopag lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze produktu leczniczego, - ciąża, okres karmienia piersią lub brak zgody na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>rozrodczym,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- współistniejące schorzenia wątroby, nerek, serca, zaburzenia neurologiczne, oddechowe, infekcyjne lub metaboliczne o nasileniu uniemożliwiającym stosowanie się do protokołu badania,</li> <li>- leczenie za pomocą globuliny antytymocytowej, cyklofosfamidem lub alemtuzumabem w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>
<p><b>Nance i wsp., 2015 [6]-[7] (NCT01703169)</b></p>	<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne, bez randomizacji oraz zamaskowania, typu IID<sup>^</sup>.</p> <p><u>Częściowo opublikowane w postaci abstraktu.</u></p> <p>Czas trwania badania: XI 2012 - VI 2016 (ostatnia aktualizacja danych na stronie rejestru badań klinicznych [7]; X 2017 r.)</p> <p>Sponsor: <i>University of Utah/ Novartis.</i></p> <p>Ocena w skali NICE: niemożliwa do oszacowania (brak wystarczających danych).</p>	<p>Pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną lub postacią umiarkowaną i liczbą płytek krwi &lt;30 000/<math>\mu</math>l.</p> <p><u>Grupa badana:</u> eltrombopag, N=8 [6]; N=13 [7].</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Eltrombopag podawany w dawce 150 mg/dobę, maksymalnie zwiększanej do 300 mg/dobę w zależności od liczby płytek krwi.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 lata [7].</p>	<p>Z 9 pacjentów włączonych pierwotnie do badania, 1 chory został wycofany z dalszego udziału z powodu współistniejącego schorzenia/ urazu wątroby [6].</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> <u>Hematologiczna (płytkowa) odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa definiowana jako osiągnięcie stabilnej liczby płytek krwi <math>\geq 50\ 000/\mu</math>l przez okres 4 tygodni w czasie 12 tygodni leczenia, łącznie z maksymalną uzyskaną liczbą płytek krwi.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podwojenie liczby płytek krwi względem wartości wyjściowej w czasie 12 tygodni leczenia;</li> <li>- zależność między stosowaniem eltrombopagu a zmianami stężenia hemoglobiny, hematokrytu, całkowitą liczbą białych krwinek oraz bezwzględną liczbą neutrofilów;</li> <li>- występowanie działań niepożądanych;</li> <li>- profil farmakokinetyczny: AUC, <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, <math>T_{max}</math>.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciężka lub bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczna lub umiarkowana postać choroby z liczbą płytek krwi &lt;30 000/<math>\mu</math>l,</li> <li>- umiarkowane krwawienia w czasie lub po procedurach chirurgicznych (m.in. biopsji szpiku kostnego, nakłuciu łądźwiowym, toracenzie, biopsji skóry) lub minimalne krwawienia skórno-śluzówkowe,</li> <li>- dozwolona wcześniejsza lub aktualna ekspozycja na leczenie m.in. globuliną antytymocytową, cyklosporyną A, glikokortykosteroidami lub preparatami G-CSF.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niedokrwistość Fanconiego,</li> <li>- infekcje nieodpowiadające na leczenie,</li> <li>- klony napadowej nocnej hemoglobinurii w neutrofilach <math>\geq 50\%</math>,</li> <li>- zakażenie wirusem HIV,</li> <li>- stężenie kreatyniny <math>\geq 2x</math> GGN,</li> <li>- stężenie bilirubiny <math>\geq 1,5x</math> GGN lub <math>\geq 4,0x</math> GGN w przypadku gdy pacjent leczony był ATG w czasie 3 ostatnich tygodni,</li> <li>- stężenie AspAT i/lub AlAT <math>\geq 3x</math> GGN,</li> <li>- nadwrażliwość na eltrombopag lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze produktu leczniczego,</li> <li>- ciąża, okres karmienia piersią lub brak zgody na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym,</li> <li>- chemioterapia w okresie 14 dni przed rozpoczęciem badania (nie włączając leków immunosupresyjnych i czynników wzrostu),</li> </ul>

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- zakrzepica żylna lub tętnicza w czasie ostatniego roku,</li> <li>- stan sprawności ogólnej <math>\geq 3</math> według ECOG,</li> <li>- leczenie alemtuzumabem w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- zaburzenia sercowo-naczyniowe (zastoinowa niewydolność serca w stopniu III/IV, arytmia zwiększająca ryzyko incydentów zakrzepowych, niestabilna dławica piersiowa, QTc &gt;450 ms lub zawał mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania),</li> <li>- stosowanie innych agonistów receptora trombopoetyny w czasie ostatnich 4 tygodni.</li> </ul>
Lengline i wsp., 2018 [8]	<p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe (15 ośrodków klinicznych we Francji), typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: 2012-2016.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p><u>Kohorta A:</u> pacjenci z niedokrwistością aplastyczną, uprzednio nieleczeni globuliną antytymocytową (ATG) z powodu przeciwwskazań.</p> <p><u>Kohorta B:</u> pacjenci z oporną na leczenie (70%) lub nawrotową (30%) niedokrwistością aplastyczną, co definiowano jako trwałą bądź nawracającą konieczność transfuzji krwi lub liczbę neutrofilów <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> po upływie co najmniej 6 miesięcy od leczenia za pomocą ATG.</p> <p><u>Kohorta A:</u> eltrombopag, N=11. <u>Kohorta B:</u> eltrombopag, N=35.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> <u>Kohorta B:</u> eltrombopag podawany w dawce 150 mg/dobę [mediana] (IQR: 100 - 150 mg). <u>Kohorta A:</u> eltrombopag podawany w dawce 150 mg/dobę [mediana] (IQR: 150 - 175 mg).</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji w kohorcie A:</u> 5,3 miesiąca [mediana] (IQR: 3,6-10,4; zakres: 3-20 miesięcy).</p> <p><u>Okres leczenia/ obserwacji w kohorcie B:</u> 6,1 miesiąca [mediana] (IQR: 4,4-11,5; zakres: 2-39 miesięcy).</p>	Brak danych o utracie pacjentów z badania/ okresu obserwacji.	<p><u>Hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o <math>20 \times 10^9/l</math> względem wartości wyjściowej lub stabilna liczba płytek krwi i brak konieczności transfuzji płytek krwi przez co najmniej 8 tygodni;</li> <li>- odpowiedź erytroidalna definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o <math>&gt; 1,5</math> g/dl lub zmniejszenie o <math>\geq 4</math> jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonych krwinek przez 8 kolejnych tygodni;</li> <li>- odpowiedź leukocytów definiowana jako całkowity wzrost liczby neutrofilów o 100% względem wartości wyjściowej lub wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów <math>&gt; 0,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>- <u>silna odpowiedź na leczenie</u> (ang. <i>robust response</i>) definiowana jako: liczba płytek krwi <math>&gt; 50 \times 10^9/l</math>, hemoglobina <math>&gt; 10</math> g/dl, neutrofile <math>&gt; 1,0 \times 10^9/l</math> przez okres dłuższy niż 8 tygodni bez konieczności transfuzji. Brak osiągnięcia co najmniej jednego z powyższych kryteriów uznawany był</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną potwierdzoną biopsją szpiku kostnego, niezależnie od wieku i pierwotnej etiologii,</li> <li>- otrzymywanie eltrombopagu przez co najmniej 2 miesiące, niezależnie od wskazania do leczenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną wymagający transfuzji krwi rzadziej niż co 4 tygodnie,</li> <li>- wcześniejsze rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki lub małopłytkowości immunologicznej,</li> <li>- terapia eltrombopagiem w warunkach małopłytkowości po transplantacji komórek macierzystych.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					za niepowodzenie leczenia.	
Hwang i wsp., 2018 [9]	<p>Badanie retrospektywne, jednośrodkowe (ośrodek kliniczny w Hong Kongu), typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p><u>Opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: XI 2012-VI 2017.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p><u>Kohorta A:</u> pacjenci z nowo zdiagnozowaną niedokrwistością aplastyczną, poddani leczeniu immunosupresyjnemu za pomocą globuliny antytymocytowej i/lub cyklosporyny A.</p> <p><u>Kohorta B:</u> pacjenci z niedokrwistością aplastyczną pierwotnie oporną na leczenie immunosupresyjne lub nawrotową.</p> <p><u>Kohorta A:</u> eltrombopag, N=10. <u>Kohorta B:</u> eltrombopag, N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Eltrombopag podawano w dawce początkowej 50 mg/dobę i zwiększano do 300 mg/dobę w celu osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie (mediana: 150 mg/dobę).</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 4,5 roku.</p> <p><u>Czas leczenia do oceny stopnia odpowiedzi na leczenie i oceny bezpieczeństwa terapii:</u> 16 oraz 12 tygodni.</p>	<p>Spośród 22 pacjentów z rozpoznaniem niedokrwistości aplastycznej i otrzymujących eltrombopag, z analizy wykluczono 2 chorych, z których 1 zrezygnował z dalszego leczenia po 4 tygodniach, a u 2-giego rozpoznano później białaczkę limfocytową.</p>	<p><u>Hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o co najmniej <math>20 \times 10^9/l</math> względem wartości wyjściowej bez konieczności transfuzji płytek krwi;</li> <li>- odpowiedź erytroidalna definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o <math>&gt;1,5</math> g/dl bez konieczności transfuzji (gdy wyjściowe stężenie <math>&lt;9</math> g/dl) lub zmniejszenie o <math>\geq 4</math> jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwono-krwinkowych przez 8 kolejnych tygodni;</li> <li>- odpowiedź neutrofilów definiowana jako wzrost liczby neutrofilów <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math> względem wartości wyjściowej bez konieczności podawania G-CSF;</li> <li>- <u>profil bezpieczeństwa.</u></li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z niedokrwistością aplastyczną (nowo rozpoznaną lub nawrotową/oporną na leczenie), wymagającą leczenia z powodu zależności od transfuzji preparatów czerwonych krwinek lub płytek krwi, jak i regularnego podawania preparatów G-CSF,</li> <li>- otrzymywanie eltrombopagu przez co najmniej 12 tygodni.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona napadowa nocna hemoglobinuria,</li> <li>- klonalne aberracje kariotypowe.</li> </ul>
Gill i wsp., 2017 [10]	<p>Badanie retrospektywne, typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p><u>Opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: 2012-2015.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci z oporną niedokrwistością aplastyczną.</p> <p><u>Kohorta badana:</u> eltrombopag, N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Eltrombopag podawano w dawce początkowej 25 mg/dobę i zwiększano do 50-300 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 75 tygodni (mediana).</p> <p><u>Czas leczenia do oceny stopnia odpowiedzi na leczenie:</u> 16 oraz 12 tygodni.</p>	<p>Z grupy 13 pacjentów z rozpoznaniem opornej niedokrwistości aplastycznej i otrzymujących eltrombopag, z analizy wykluczono 3 chorych (rezygnacja z leczenia po 4 i 9 tygodniach, rozpoznanie białaczki limfocytowej).</p>	<p><u>Hematologiczna odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o co najmniej <math>20 \times 10^9/l</math>;</li> <li>- odpowiedź erytroidalna definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o <math>&gt;1,5</math> g/dl bez konieczności transfuzji (gdy wyjściowe stężenie <math>&lt;9</math> g/dl) lub redukcja o <math>\geq 4</math> jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwono-krwinkowych w czasie 8 tygodni;</li> <li>- odpowiedź neutrofilów definiowana jako wzrost liczby neutrofilów o <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>- <u>profil bezpieczeństwa.</u></li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie zdefiniowano w publikacji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie zdefiniowano w publikacji.</li> </ul>

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Chuhjo i wsp., 2008 [34]</b>	<p>Badanie eksperymentalne 2 fazy, jednoramienne, bez randomizacji oraz zamaskowania, wieloośrodkowe (5 ośrodków klinicznych w Japonii), typu IID<sup>^</sup>.</p> <p><u>Opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania: XII 2000-III 2004.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6/8 punktów.</p>	<p>Pacjenci z ciężką/ umiarkowaną niedokrwistością aplastyczną, pierwotnie oporną na leczenie immunosupresyjne lub nawrotową po udanym IST.</p> <p><u>Kohorta badania:</u> danazol, N=16.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Danazol w dawce 100 mg/3x dobę.</p>	<p><u>Czas leczenia:</u> 12 tygodni.</p>	<p>Wszyscy pacjenci włączeni do badania ukończyli leczenie zgodnie z protokołem.</p>	<p><u>Odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie liczby granulocytów &gt;1 500/μl, liczby płytek krwi &gt;150 000/μl lub/i stężenia hemoglobiny mieszczącego się w normie odpowiedniej dla wieku,</li> <li>- częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako uniezależnienie od transfuzji krwi lub niespełnienie kryteriów dla ciężkiej postaci choroby lub w przypadku choroby umiarkowanej - podwojenie lub normalizacja co najmniej 1 linii komórkowej lub wzrost względem wartości wyjściowej;</li> <li>- zmiana wielkości klonu PNH i jej wpływ na uzyskanie odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- <u>profil bezpieczeństwa.</u></li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie ciężkiej lub umiarkowanej niedokrwistości aplastycznej opornej na leczenie immunosupresyjne oparte na ATG i/lub cyklosporynie A lub nawrót choroby po udanym leczeniu immunosupresyjnym.</li> </ul> <p>Ciężką niedokrwistość aplastyczną definiowano jako spełnienie 2 z 3 kryteriów: liczba neutrofilów &lt;500/μl, płytek krwi &lt;20 000/μl oraz retikulocytów &lt;20 000/μl, a w przypadku umiarkowanej postaci choroby: liczba neutrofilów &lt;1 000/μl, płytek krwi &lt;50 000/μl oraz retikulocytów &lt;60 000/μl.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie anemii Fanconiego,</li> <li>- rozpoznanie niedokrwistości aplastycznej związanej z wirusowym zapaleniem wątroby.</li> </ul>

<sup>^</sup>Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Szczegółowa charakterystyka pozostałych badań o niższej wiarygodności, a także analizowanych populacji chorych, uwzględnionych w niniejszej analizie nie jest możliwa ponieważ zostały one opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych. W przypadku badań [11], [12], [13]-[14], [15], [16], [17], [18], [19] oraz [20], wszystkie możliwe do wyekstrahowania dane z zakresu metodyki oraz cech włączonych pacjentów zostały opisane w tabeli w rozdz. 15.5.

Tabela 15. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Olnes i wsp., 2012 [1].

Cecha	Eltrombopag (N=26)
Wiek; mediana (zakres) [lata]	44 (18-77)
Grupa etniczna; n (%):	
biała	12 (46%)
czarna	7 (27%)
azjatycka	1 (4%)



Cecha	Eltrombopag (N=26)
latynoska;	6 (23%)
<b>Płeć męska; n (%)</b>	14 (54%)
<b>Czas od diagnozy; mediana (zakres) [miesiące]</b>	26 (13-138)
<b>Czas od ostatniej intensywnej terapii immunosupresyjnej*; mediana (zakres) [miesiące]</b>	14 (6-117)
<b>Wcześniejsze cykle intensywnej terapii immunosupresyjnej; mediana (zakres)</b>	2 (1-4)
<b>Odpowiedź na wcześniejszą intensywną terapię immunosupresyjną<sup>^</sup>; n (%):</b>	
pierwotna lekooporność	23 (88%)
nawrotowa lekooporność	3 (12%)
<b>Konieczność transfuzji krwi; n (%):</b>	
koncentrat czerwonych krwinek	22 (85%)
płytki krwi	26 (100%)
<b>Kłony napadowej nocnej hemoglobinurii<sup>#</sup>; n (%):</b>	
≥1%	8 (31%)
<1%	17 (65%)
<b>Parametry laboratoryjne; mediana (zakres):</b>	
płytki krwi	9 x10 <sup>-3</sup> /μl (5-15)
neutrofile	0,8 x10 <sup>-3</sup> /μl (0,1-2,8)
hemoglobina	8,0 g/dl (6,0-13,8)
trombopoetyna	2767 pg/ml (1615-4618)

\* intensywna terapia immunosupresyjna obejmowała podawanie: końskiej globuliny antytymocytowej, króliczej globuliny antytymocytowej, alemtuzumabu, cyklofosfamid, fludarbiny. <sup>^</sup> pierwotną lekooporność definiowano jako brak wcześniejszej adekwatnej odpowiedzi na terapię immunosupresyjną, a nawrotową lekooporność jako wcześniejszą adekwatną odpowiedź na co najmniej 1 schemat terapii immunosupresyjnej. <sup>#</sup> klony napadowej nocnej hemoglobinurii definiowano zgodnie z oszacowaniem w standardowej cytometrii przepływową odsetkiem neutrofilów z deficytem glikozylofosfatydyloinozytolu.

Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Desmond i wsp., 2014 [2].

Cecha	Eltrombopag (N=43)
<b>Wiek; mediana (zakres) [lata]</b>	44 (17-77)
<b>Grupa etniczna; n (%):</b>	
biała	20 (47%)
czarna	13 (30%)
azjatycka	1 (2%)
latynoska;	9 (21%)
<b>Płeć męska; n (%)</b>	24 (56%)
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	19 (44%)
<b>Czas od ostatniej intensywnej terapii immunosupresyjnej; mediana (zakres) [miesiące]</b>	9 (6-117)
<b>Wcześniejsze cykle intensywnej terapii immunosupresyjnej; mediana (zakres)</b>	2 (1-4)
<b>Odpowiedź na wcześniejszą intensywną terapię immunosupresyjną; n (%):</b>	

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Cecha	Eltrombopag (N=43)
<b>pierwotna lekooporność</b>	33 (77%)
<b>nawrotowa lekooporność</b>	10 (23%)
<b>Konieczność transfuzji krwi; n (%):</b>	
<b>czerwone krwinki</b>	40 (93%)
<b>płytki krwi</b>	42 (98%)
<b>Klony napadowej nocnej hemoglobinurii; n (%):</b>	
<b>tak</b>	26 (60%)
<b>nie</b>	17 (40%)
<b>Parametry laboratoryjne; mediana (zakres):</b>	
<b>płytki krwi</b>	8 x10 <sup>-3</sup> /μl (2-22)
<b>neutrofile</b>	0,57 x10 <sup>-3</sup> /μ (0,07-2,8)
<b>hemoglobina</b>	7,9 g/dl (6-13,3)

W przypadku badań [4]-[5] oraz [6]-[7] dostępnych w postaci abstraktów konferencyjnych, niemożliwe było dokładne opisanie charakterystyki wyjściowej pacjentów; wszystkie dostępne dane z tego zakresu przedstawiono w ogólnej charakterystyce badań w rozdz. 5. Dodatkowo, informacje na stronie rejestru [7] dla badania [6]-[7] (N=13) obejmowały: liczbę pacjentów w wieku 18-65 lat – 8 chorych; liczbę pacjentów w wieku ≥65 lat – 5 chorych; liczbę kobiet/mężczyzn – 5/8; liczbę pacjentów rasy białej – 10 chorych, pochodzenia azjatyckiego – 1 chory i brak danych dla 2 chorych.

Tabela 17. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lengline i wsp., 2018 [8].

Cecha	Eltrombopag	
	Kohorta A (N=11)	Kohorta B (N=35)
<b>Wiek w momencie diagnozy (zakres międzykwartylowy; IQR) [lata]</b>	73,7 (60,9-77,5)	53,4 (26,3-67,3)
<b>Wiek w momencie rozpoczęcia terapii eltrombopagiem (IQR) [lata]</b>	74,1 (67,4-78,0)	55,3 (35,9-68,5)
<b>Płeć; odsetek mężczyzn; n (%)</b>	4 (36,4%)	21 (60,0%)
<b>Charakterystyka niedokrwistości aplastycznej</b>		
<b>Idiopatyczna, bez klonów napadowej hemoglobinurii nocnej; n (%)</b>	4 (36,4%)	23 (65,7%)
<b>Idiopatyczna, z klonami napadowej hemoglobinurii nocnej; n (%)</b>	6 (54,5%)	11 (31,4%)
<b>Dyskeratoza wrodzona; n (%)</b>	1 (9,1%)	1 (2,9%)
<b>Parametry hematologiczne</b>		
<b>Podniesiony poziom transaminaz; n (%)</b>	0 (0,0%)	4 (12,9%)
<b>Hemoglobina (IQR) [g/dl]</b>	8,0 (6,4-8,4)	7,2 (4,9-9,0)
<b>Całkowita liczba retikulocytów (IQR) [x10<sup>9</sup>/l]</b>	31,5 (27,0-36,2)	25,0 (14,0-58,0)

Cecha	Eltrombopag	
	Kohorta A (N=11)	Kohorta B (N=35)
Średnia objętość krwinki (IQR) [fL]	101 (89-105)	105 (98-109)
Całkowita liczba neutrofilów (IQR) [ $\times 10^9/l$ ]	960 (700-1205)	630 (362-969)
Całkowita liczba limfocytów (IQR) [ $\times 10^9/l$ ]	1100 (810-1320)	1615 (1267-1722)
Liczba płytek krwi (IQR) [ $\times 10^9/l$ ]	11 (8-15)	11 (6-24)
Komórki blastyczne szpiku kostnego przed rozpoczęciem terapii eltrombopagiem (IQR) [%]	0,0 (0,0-0,50)	0,0 (0,0-1,0)
Leczenie eltrombopagiem		
Czas od diagnozy do rozpoczęcia terapii eltrombopagiem (IQR) [miesiące]	6,8 (3,1-33,2)	22,9 (9,2-49,7)
Leczenie w skojarzeniu z cyklosporyną A; n (%)	2 (18,2%)	20 (57,1%)

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Hwang i wsp., 2018 [9].

Cecha	Eltrombopag	
	Kohorta A (N=10)	Kohorta B (N=10)
Wiek; mediana (zakres) [lata]	47 (22-84)	
Liczba mężczyzn/ kobiet	11/9	
Chorzy z rozpoznaniem ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej; n (%)	14 (70%)	
Wcześniejsze stosowanie globuliny antytymocytowej i cyklosporyny A; n (%)	-	8 (80%)

Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gill i wsp., 2017 [10].

Cecha	Eltrombopag (N=10)
Wiek; mediana (zakres) [lata]	49 (20-68)
Liczba mężczyzn/ kobiet	6/4
Chorzy z rozpoznaniem ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej; n (%)	6 (60%)
Czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia terapii eltrombopagiem; mediana (zakres) [miesiące]	26 (4-360)
Wcześniejsze cykle leczenia globuliną antytymocytową; mediana (zakres)	2 (1-4)

Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Chuhjo i wsp., 2008 [34].

Cecha	Danazol (N=16)
Wiek; mediana (zakres) [lata]	45 (20-68)
Liczba mężczyzn/ kobiet	12/4
Chorzy z rozpoznaniem ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej; n (%)	6 (38%)
Chorzy z pierwotną opornością na leczenie immunosupresyjne (ATG z cyklosporyną A); n (%)	13 (81,2%)
Chorzy z nawrotem choroby po udanym wcześniejszym leczeniu immunosupresyjnym; n (%)	3 (18,8%)

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## 15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 12 badań o niższej wiarygodności:

- 7 retrospektywnych badań obserwacyjnych: [8], [9], [10], [11], [12], [13]-[14], [15],
- 5 raportów przypadków: [16], [17], [18], [19], [20].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania.

Tabela 21. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<b>RETROSPEKTYWNE BADANIA OBSERWACYJNE</b>	
<b>Lengline i wsp. 2018 [8]</b>	
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na podstawie danych pochodzących z 15 ośrodków klinicznych we Francji, w którym uwzględniono łącznie 46 chorych z niedokrwistością aplastyczną potwierdzoną w biopsji szpiku kostnego, w tym 11 pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania globuliny antytymocytowej lub przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (kohorta A) oraz 35 pacjentów z lekooporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną (kohorta B), którzy poddani byli leczeniu eltrombopagiem przez okres co najmniej 2 lat. Eltrombopag stosowany był w dawce 150 mg/dobę przez średnio 17 miesięcy (zakres: 8-50 miesięcy).</p> <p>Oporną lub nawrotową niedokrwistość aplastyczną u pacjentów tworzących kohortę B definiowano jako utrzymującą się lub ponowną zależność od transfuzji krwi lub stan, w którym liczba neutrofilów wynosiła <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> po upływie co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego za pomocą globuliny antytymocytowej (niezależnie od liczby wcześniejszych cykli leczenia za pomocą ATG). W 66% przypadkach pierwszym zastosowanym preparatem ATG była globulina końska, a w 33% - globulina królicza. Łącznie 30% pacjentów odpowiadało na pierwotne leczenie immunosupresyjne za pomocą ATG przed nawrotem choroby, a 70% pacjentów wykazywało pierwotną oporność na leczenie. Nie wszyscy chorzy byli odpowiednimi kandydatami do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w chwili rozpoczęcia terapii eltrombopagiem, m.in. ze względu na brak zgodnego dawcy, wiek lub/i występowanie chorób współistniejących.</p>	<p>Stosowany w badaniu eltrombopag cechował się wysoką skutecznością w leczeniu niedokrwistości aplastycznej nieodpowiadającej na leczenie immunosupresyjne i wpłynął na osiągnięcie trójliniowej odpowiedzi na leczenie oraz uniezależnienie od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek, jak i płytek krwi u znacznego odsetka chorych.</p> <p>Co istotne, wyniki długoterminowej obserwacji wskazały na akceptowalny profil bezpieczeństwa eltrombopagu; poza zwiększeniem aktywności aminotransferaz bez dysfunkcji</p>
<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>	
<p>W niniejszej analizie przedstawiono wyniki raportowane tylko dla kohorty B i dotyczące efektów leczenia opornej/ nawrotowej postaci niedokrwistości aplastycznej.</p>	
<p>Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, 34 z 35 pacjentów było zależnych od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i wymagało przetoczenia średnio 4 jednostek (mediana; IQR: 2-4) na miesiąc; 33 pacjentów było zależnych od transfuzji koncentratów płytek krwi i wymagało przetoczenia średnio 3</p>	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>						Wnioski
<p>jednostek koncentratów płytkowych (mediana; IQR: 2-4) na miesiąc. W czasie ostatniej wizyty kontrolnej, niezależnie od transfuzji zarówno koncentratów czerwonych, jak i płytkowych raportowano u 49% pacjentów z kohorty B (oraz u 36% chorych z kohorty A; należy jednocześnie podkreślić, że pacjenci z kohorty A odpowiadali na leczenie eltrombopagiem wolniej niż chorzy z kohorty B i w czasie pierwszych 3 miesięcy żaden z nich nie osiągnął hematologicznej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do 44% chorych z kohorty B [p=0,02]).</p> <p>Zgodnie z przyjętymi kryteriami, wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej raportowano u 74% pacjentów z kohorty B (oraz u 64% chorych z kohorty A), a odpowiedzi trójliniowej – u 34% (27% w kohorcie A). Wystąpienie odpowiedzi płytkowej raportowano u 51% pacjentów, odpowiedzi erytroidalnej u 60% pacjentów, a odpowiedzi neutrofilów u 46% chorych. Ponadto, silną odpowiedź na leczenie (ang. <i>robust response</i>) definiowaną jako uzyskanie następujących parametrów: liczby płytek krwi &gt;50x10<sup>9</sup>/l, stężenia hemoglobiny &gt;10 g/dl, liczby neutrofilów &gt;1,0x10<sup>9</sup>/l przez okres dłuższy niż 8 tygodni bez konieczności transfuzji krwi, raportowano u 7 pacjentów z kohorty B (oraz 3 chorych z kohorty A). Wśród pacjentów z oporną niedokrwistością aplastyczną, mediana stosowanej dawki eltrombopagu u pacjentów z odpowiedzią na leczenie wynosiła 150 mg/dobę (IQR: 100-150) i nie różniła się istotnie od dawki stosowanej przez chorych bez odpowiedzi na leczenie. Jedyny pacjent z dyskeratozą wrodzoną uwzględniony w badaniu i kohorcie B nie uzyskał odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem (analogicznie jak jedyny taki pacjent z kohorty A).</p>						<p>wątroby, w badaniu nie obserwowano incydentów zakrzepowo-zatorowych, a raportowane przypadki infekcji i krwawień wynikały z samej niewydolności szpiku kostnego w przebiegu choroby.</p>
<b>Tabela 22. Zmiany parametrów hematologicznych raportowane w badaniu [8] – kohorta 35 pacjentów z oporną/nawrotową niedokrwistością aplastyczną.</b>						
Parametr	Przed leczeniem	1 miesiąc leczenia	3 miesiąc leczenia	6 miesiąc leczenia	Ostatnia wizyta w czasie leczenia	Ostatnia wizyta w okresie obserwacji
Hemoglobina g/dl [IQR]	8,0 [7,0-9,0]	9,0 [8,2-9,4]	8,8 [8,0-10,0]	9,5 [8,0-11,0]	9,1 [8,0-11,0]	9,4 [8,0-12,0]
Neutrofile x10 <sup>9</sup> /l [IQR]	0,9 [0,5-1,3]	1,0 [0,5-1,8]	1,1 [0,6-1,8]	1,3 [0,7-1,9]	1,3 [0,8-2,2]	1,3 [0,8-2,2]
Płytki krwi x10 <sup>9</sup> /l [IQR]	13 [7-19]	16 [11-22]	20 [10-37]	21 [12-58]	20 [11-60]	27 [13-73]
<p>W kohorcie B, łącznie 4 pacjentów w średnim wieku 25 lat (mediana; IQR: 19-37) poddanych zostało przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych z zastosowaniem alternatywnych dawców (m.in. z zastosowaniem krwi pępowinowej), w okresie około 8 miesięcy po niepowodzeniu terapii eltrombopagiem. Jeden pacjent zmarł z powodu posttransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej związanej z zakażeniem wirusem Epstein-Barr 4 miesiące po przeszczepie krwi pępowinowej. Pozostali pacjenci pozostali w obserwacji aż do ostatniej wizyty kontrolnej, przeżywając dłużej niż 2 lata po przeszczepie.</p>						
<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>						
<p>Mediana okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem wynosiła 13 miesięcy w kohorcie B oraz 9 miesięcy w kohorcie A. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała związek z dysfunkcją szpiku kostnego; infekcjami (głównie neutropenią gorączkową) oraz krwotokami, które raportowano odpowiednio u 10 (28,6%) oraz 4 (11,8%) pacjentów z kohorcie B. łącznie, u 10 (28,6%) pacjentów obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych (1,5-8x górnej granicy normy), bez jednoczesnego upośledzenia funkcji wątroby. W obu kohortach łącznie raportowano ponadto: hiperbilirubinemię 2. stopnia u 1 pacjenta, bezsenność u 2 pacjentów, a także zlokalizowanego raka płuc u 1 pacjenta, który wymagał interwencji chirurgicznej. W badaniu nie raportowano żadnego incydentu zakrzepowego ani trombocytozy (maksymalny osiągnięty poziom płytek krwi – 250x10<sup>9</sup>/l). W przypadku pacjentów z klonami napadowej nocnej hemoglobinurii po leczeniu eltrombopagiem, obserwowano nieistotny statystycznie wzrost ich wielkości o 45%, co pozostaje zgodne z naturalnym przebiegiem lekoopornej niedokrwistości aplastycznej.</p> <p>W populacji pacjentów uwzględnionych w badaniu raportowano 6 zgonów, z których wszystkie wystąpiły u chorych bez odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem. Spowodowane były: krwotokiem w obrębie mózgu u 2 chorych z trombocytopenią, ostrą białaczką szpikową u 1 chorego, nagłym zgonem związanym prawdopodobnie z zatorami płucnymi u 1 pacjenta po 6 miesiącach od zakończenia terapii eltrombopagiem, wstrząsem septycznym u 1 pacjenta oraz zgonem po przeszczepie krwi pępowinowej.</p>						
Hwang i wsp., 2018 [9]						

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w ośrodku klinicznym w Hong Kongu, w którym uwzględniono pacjentów z nowo zdiagnozowaną niedokrwistością aplastyczną (kohorta A) oraz oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną (kohorta B), którzy wymagali leczenia z powodu zależności od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek lub płytek krwi i/lub podawania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Do badania włączono pierwotnie 22 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną, leczonych eltrombopagiem, z czego 2 chorych zostało wykluczonych z analizy (1 pacjent przerwał terapię eltrombopagiem po 4 tygodniach, a u 1 chorego zdiagnozowano ostatecznie białaczkę limfatyczną). Analiza obejmowała więc 20 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w średnim wieku 47 lat (mediana; zakres: 22-84 lata), z których 14 chorych (70%) miało rozpoznanie ciężkiej postaci choroby. Okres obserwacji wynosił 4,5 roku. Ocenę bezpieczeństwa terapii oraz stopnia odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w 12. oraz 16. tygodniu stosowania eltrombopagu. Stosowana dawka eltrombopagu wahała się od 50 do 300 mg/dobę, a mediana wynosiła 150 mg/dobę.</p> <p>W kohorcie B liczącej 10 pacjentów, stosowanie eltrombopagu było terapią ratunkową (ang. <i>salvage therapy</i>). Łącznie 8 pacjentów (80%) doświadczyło niepowodzenia wcześniejszej terapii immunosupresyjnej opartej na globulinie antytymocytowej z cyklosporyną A; 1 pacjent nie otrzymywał wcześniej globuliny antytymocytowej ze względu na wiek i leczony był tylko cyklosporyną A, a 1 pacjent poddany był uprzednio splenektomii i miał rozległą osteonekrozę z powodu przedłużonego stosowania kortykosteroidów, w związku z czym nie kwalifikował się do leczenia globuliną antytymocytową.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W niniejszej analizie przedstawiono wyniki raportowane tylko dla kohorty B i dotyczące efektów leczenia odpornej/ nawrotowej postaci niedokrwistości aplastycznej.</p> <p>W 12. tygodniu stosowania eltrombopagu w populacji pacjentów z oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną, wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił 40%, w tym; odpowiedź we wszystkich 3 liniach komórkowych raportowano u 20% pacjentów, odpowiedź płytkową u 10% chorych, a neutrofilową odpowiedź na leczenie u 10% pacjentów. Wskaźniki te pozostały niezmienione w 16. tygodniu leczenia, niemniej 1 pacjent z płytkową odpowiedzią na leczenie uzyskał dodatkowo odpowiedź neutrofilów. W dalszym toku leczenia chory ten osiągnął trójliniową odpowiedź na terapię eltrombopagiem. Dodatkowo, 1 pacjent, u którego nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie zarówno w 12., jak i 16. tygodniu terapii osiągnął trójliniową odpowiedź na leczenie w dalszym okresie obserwacji. W całym okresie obserwacji wynoszącym średnio 115 tygodni (mediana; zakres: 53-253 tygodnie), trójliniową oraz neutrofilową odpowiedź na leczenie eltrombopagiem osiągnęło i utrzymało odpowiednio 4 pacjentów oraz 1 chory, co zwiększyło ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem do 50%. U pacjentów z odpowiedzią na leczenie kontynuowano stosowanie eltrombopagu w mniejszej dawce wynoszącej od 50 do 75 mg/dobę (mediana; 75 mg/dobę).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem przedstawiono łącznie dla obu kohort pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (nowo zdiagnozowaną, jak i nawrotową/ lekooporną).</p> <p>Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych należała hiperpigmentacja skóry o nasileniu 2. stopnia według <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, zależna od stosowanej dawki eltrombopagu, która wystąpiła u każdego chorego, który przyjmował lek w dawce <math>\geq 150</math> mg/dobę. Zmiany pigmentacji skóry były w pełni odwracalne po przerwaniu leczenia. Wystąpienie niestrawności wymagającej zastosowania antagonistów receptorów H2 lub inhibitorów pompy protonowej raportowano u 9 chorych (45%). Zaburzenia funkcji wątroby prowadzące do przerwania terapii eltrombopagiem wystąpiły u 1 pacjenta. U innego chorego kilkakrotnie rozpoczynano leczenie eltrombopagiem i za każdym razem przerywano z powodu występowania trudnej do opanowania dyspepsji, ostatecznie pacjent ten zachorował na białaczkę szpikową po 62 tygodniach od przerwania terapii eltrombopagiem. W trakcie analizy kariotypu po pierwszym cyklu leczenia eltrombopagiem wykazano u niego monosomię chromosomu 7. Pacjent zmarł z powodu lekoopornej białaczki.</p>	<p>Stosowanie eltrombopagu w zakresie dawek od 50 do 300 mg/dobę u pacjentów z oporną/ nawrotową niedokrwistością aplastyczną o pochodzeniu w większości azjatyckim, wiązało się z uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 115 tygodni: 50% dla co najmniej 1 linii komórkowej, w tym 40% dla odpowiedzi trójliniowej. W wyniku zastosowanego leczenia nie raportowano ciężkich ani nasilonych zdarzeń niepożądanych, co stanowi potwierdzenie dobrego profilu bezpieczeństwa leku, podawanego nawet w wyższych dawkach niż w badaniu rejestracyjnym [1]-[3].</p>
Gill i wsp., 2017 [10]	



<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>W badaniu retrospektywnym przedstawiono wyniki dotyczące zastosowania eltrombopagu w grupie 13 pacjentów z oporną niedokrwistością aplastyczną w okresie od 2012 do 2015 roku. Spośród pierwotnie uwzględnionych chorych, z analizy wykluczono 3 pacjentów (okres leczenia wynoszący 4 oraz 9 tygodni oraz rozpoznanie białaczki limfocytowej). Średnia wieku pacjentów wynosiła 49 lat (mediana; 20-68 lat). Łącznie u 6 pacjentów (60%) rozpoznano ciężką postać niedokrwistości aplastycznej. Mediana czasu trwania niedokrwistości aplastycznej przed rozpoczęciem stosowania eltrombopagu wynosiła 26 miesięcy (zakres: 4-360 miesięcy). Łącznie 6 pacjentów otrzymywało wcześniej średnio 2 cykle (mediana; zakres: 1-4) leczenia za pomocą globuliny antytymocytowej (ATG). Dwóch pacjentów nie wyraziło zgody na leczenie ATG, a u 2 kolejnych zastosowanie ATG oraz glikokortykosteroidów było ryzykowne. U wszystkich chorych, za wyjątkiem jednego, analiza kariotypu nie wykazała żadnych nieprawidłowości. U żadnego pacjenta nie wykazano w krwinkach braku białek zakotwiczonej glikozylofosfatydyloinozytolem.</p> <p>Eltrombopag podawano w początkowej dawce 25 mg/dobę, zwiększanej następnie do 50-300 mg/dobę i zmniejszanej po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi na leczenie. Sześciu chorych kontynuowało leczenie cyklosporyną A (w tym 5 po wcześniejszej terapii ATG). Wystąpienie odpowiedzi na leczenie oceniano w 12. oraz 16. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Hematologiczną odpowiedź na leczenie definiowano zgodnie z kryteriami zastosowanymi w prospektywnym badaniu [1]-[3].</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Z grupy 10 chorych włączonych do analizy, wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 6 pacjentów (60%), z których 4 osiągnęło płytkową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu leczenia (chory 1., 3., 6. i 9.). U jednego pacjenta (6.) doszło do poprawy płytkowej oraz neutrofilowej odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu leczenia, a ostatecznie do osiągnięcia trójliniowej odpowiedzi na leczenie. W dalszym okresie obserwacji u kolejnego pacjenta (3.), uzyskano płytkową oraz neutrofilową odpowiedź na leczenie, a u następnego (9.) – odpowiedź trójliniową. Po 16 tygodniach leczenia, kolejny pacjent (4.) uzyskał płytkową odpowiedź na leczenie, a pacjent 7., który do 16. tygodnia nie spełniał kryteriów odpowiedzi, ostatecznie osiągnął trójliniową odpowiedź w czasie kontynuacji leczenia eltrombopagiem.</p> <p>Jeden z pacjentów (8.) z bardzo ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, po 2 cyklach leczenia za pomocą ATG otrzymywał eltrombopag w dawce osiągającej 300 mg/dobę wraz z romiplostymem. Po niepowodzeniu ww. leczenia i zastosowaniu trzeciego cyklu ATG, u chorego ponownie zastosowano eltrombopag, co w efekcie wpłynęło na wzrost liczby płytek krwi. Niemniej, dalsze badania wykazały obecność blastów w krwi obwodowej, monosomię chromosomu 7. i ostatecznie u pacjenta rozpoznano ostrą białaczkę szpikową.</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 75 tygodni (mediana; zakres: 16-169 tygodni) od rozpoczęcia terapii eltrombopagiem, 7 pacjentów nadal otrzymywało eltrombopag, 6 utrzymywało odpowiedź na leczenie: trójliniową – 3 chorych; płytkową i neutrofilową – 1 chory i płytkową – 1 chory. U 1 pacjenta obserwowano zwiększenie liczby płytek krwi, niemniej nie spełniał on kryteriów odpowiedzi na leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych należała hiperpigmentacja skóry raportowana u 5 pacjentów, z których każdy stosował eltrombopag w dawce wyższej od 100 mg/dobę. Hiperpigmentacja skóry była odwracalna po zmniejszeniu dawki leku &lt;100 mg/dobę. U 4 pacjentów obserwowano niestrawność, która była powodem przerwania leczenia przez 1 pacjenta (8.). U innego chorego (3.) niestrawność poprzedzała zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych (AIAT), a badanie endoskopowe wskazało na zapalenie błony śluzowej żołądka. Zarówno zapalenie błony śluzowej żołądka, jak i zwiększenie aktywności AIAT ustąpiło po zmniejszeniu dawki eltrombopagu z 150 do 50 mg/dobę. W przypadkach łagodnie nasilonej niestrawności stosowano tylko leczenie objawowe.</p> <p>U pacjentów przyjmujących eltrombopag w dawce ≤100 mg/dobę nie raportowano żadnych działań niepożądanych.</p> <p style="text-align: center;"><b>Fattizzo i wsp., 2018 [11]</b></p>	<p>Uwzględniając pacjenta, który otrzymywał dodatkowo romiplostym, ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 70%, a dla odpowiedzi trójliniowej – 30%. Wskaźniki te pozostają wyraźnie wyższe niż odpowiednie odsetki w prospektywnym badaniu [2] wynoszące 40% oraz 16%. Należy jednak podkreślić, że niektórzy pacjenci w niniejszym badaniu eksponowani byli na większe dawki eltrombopagu, nawet 2-3 krotnie wyższe niż maksymalna dawka z badania [2] wynosząca 150 mg/dobę. Stosowanie eltrombopagu w wysokich dawkach wiązało się tylko z 2 działaniami niepożądanymi tj. hiperpigmentacją skóry i niestrawnością, które ustępowały po zmniejszeniu dawki leku, co świadczy o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa eltrombopagu.</p>
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>compassionate use program</i>) realizowanego w Wielkiej Brytanii. Do analizy włączono 49 pacjentów z rozpoznaniem niedokrwistości aplastycznej leczonych eltrombopagiem w okresie od stycznia 2012 roku do lipca 2017 roku, z których 46% spełniało kryteria ciężkiej/ bardzo ciężkiej postaci choroby, a 88% było zależnych od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek lub/i płytkowych. U 4 pacjentów wykryto zaburzenia cytoogenetyczne, a u 32 chorych – klon napadowej nocnej hemoglobinurii na</p>	<p>Podsumowując, stosowanie eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w warunkach rzeczywistej praktyki</p>



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>granulocytach. Wszyscy pacjenci, za wyjątkiem 6, a więc blisko 88% chorych, otrzymywało wcześniej leczenie immunosupresyjne lub terapię androgenową. Mediana czasu od rozpoznania niedokrwistości aplastycznej do rozpoczęcia terapii eltrombopagiem wynosiła 10,6 miesiący (zakres: 0,4-217). Pacjenci stosowali eltrombopag przez okres 4 miesiący (mediana; zakres: 3,5-30 miesiący).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Z grupy 49 pacjentów, u 11 chorych (22,4%) obserwowano odpowiedź na leczenie eltrombopagiem, z czego u 4 chorych (8,2%) raportowano częściową odpowiedź na leczenie tj. uniezależnienie od transfuzji krwi, a u 7 chorych (14,2%) – całkowitą odpowiedź na leczenie, definiowaną jako hematologiczną normalizację liczby płytek krwi, neutrofilów i stężenia hemoglobiny. Mediana czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosiła 3 miesiące. Średni wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej wynosił <math>34 \pm 12,4</math> g/l (<math>p &lt; 0,001</math>), wzrost liczby płytek krwi wyniósł <math>80 \pm 53 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (<math>p &lt; 0,001</math>), a wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów względem wartości wyjściowej wyniósł <math>1,25 \pm 0,95 \times 10^3/\mu\text{l}</math> (<math>p = 0,02</math>); zmiany parametrów morfologicznych krwi w wyniku leczenia eltrombopagiem w porównaniu ze stanem początkowym były statystycznie istotne. Ponadto, w porównaniu ze stanem wyjściowym, odpowiednio 21% oraz 14% pacjentów stało się niezależnych od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek oraz koncentratów płytkowych.</p> <p>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie korelował z umiarkowaną postacią niedokrwistości aplastycznej (73 vs 24% u chorych nieodpowiadających na leczenie; <math>p = 0,004</math>) oraz mniejszym klonem napadowej nocnej hemoglobinurii (<math>0,69 \pm 1,1\%</math> vs <math>11,22 \pm 24\%</math>, <math>p = 0,01</math>). Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne również korelowało z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem (<math>p = 0,05</math>). Ponowne badanie szpiku kostnego u 25 pacjentów wykazało wzrost jego komórkowości, a różnica względem stanu wyjściowego była istotna statystycznie (<math>p = 0,004</math>) u pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Z kolei dynamika zmian klonu napadowej nocnej hemoglobinurii po leczeniu eltrombopagiem była zróżnicowana i bez związku z obserwowaną odpowiedzią na leczenie.</p> <p>U 3 pacjentów raportowano nawrót choroby po upływie, odpowiednio: 7, 15 oraz 34 miesiący. Z tej grupy chorych, 1 pacjent otrzymywał danazol, drugi cyklosporynę A, a u trzeciego – ponownie zastosowano eltrombopag, co wiązało się z osiągnięciem całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie, 10 chorych otrzymywało następnie tylko leczenie wspomagające, 6 chorych – terapię androgenową, 1 – globulinę antytymocytową, 3 – cyklosporynę A, a 7 chorych poddanych zostało przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Dodatkowo, 1 chory z dużym klonem napadowej nocnej hemoglobinurii leczony był ekulizumabem. Mediana czasu przeżycia całkowitego liczona od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem wynosiła 9 miesiący (zakres: 4-54 miesiący) i była istotnie statystycznie dłuższa u pacjentów z odpowiedzią na leczenie (34 vs 7 miesiący; <math>p = 0,003</math>). Wskaźnik przeżycia w 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii eltrombopagiem wynosił 100% u chorych z odpowiedzią oraz 50% u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia wystąpiły u 29% pacjentów i były następujące: nudności (N=2; nasilenie 1. i 2. stopnia), biegunka (N=2; nasilenie 2. i 3. stopnia), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (N=3; nasilenie 2. stopnia, jednocześnie 2 z 3 pacjentów zrezygnowało z leczenia eltrombopagiem z powodu braku odpowiedzi), wysypka (nasilenie 2. stopnia), skurcze mięśni (nasilenie 1. stopnia), zapalenie płuc (nasilenie 3. stopnia), sepsa (nasilenie 3. stopnia) oraz włóknienie szpiku kostnego (N=2).</p> <p>W momencie publikacji abstraktu [11], łącznie 11 pacjentów, w tym 9 chorych z odpowiedzią na leczenie, nadal otrzymywało leczenie eltrombopagiem, podczas gdy 38 przerwało terapię z następujących przyczyn: zgon (11 chorych), brak odpowiedzi na leczenie (21 chorych), utrata odpowiedzi na leczenie (2 chorych), ewolucja do zespołu mielodysplastycznego (1 chory), nietolerancja leczenia (1), brak odpowiedzi i jednoczesny wzrost włóknienia szpiku kostnego (1 chory) oraz długotrzymująca się całkowita odpowiedź na leczenie ale jednocześnie wzrost włóknienia szpiku kostnego.</p>	<p>klinicznej charakteryzuje się skutecznością kliniczną oraz dobrym profilem bezpieczeństwa, przy czym lepsze wyniki leczenia raportowano u chorych z mniejszą wielkością klonu napadowej nocnej hemoglobinurii. Z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem korelowała także wcześniejsza terapia immunosupresyjna. Jak podkreślili autorzy badania, wskaźnik odpowiedzi na leczenie obserwowany w niniejszym badaniu retrospektywnym wyniósł 22%, co pozostaje wartością niższą niż wskaźnik raportowany w prospektywnym badaniu [1]-[3] (44%).</p>
<b>Gomes i wsp., 2017 [12]</b>	
<p>Jednośrodkowe, retrospektywne badanie, w którym uwzględniono 6 pacjentów z rozpoznaniem niedokrwistości aplastycznej odpornej na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, z trombocytopenią (liczba płytek krwi <math>\leq 30\ 000/\text{ul}</math>) i niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, poddanych terapii eltrombopagiem. Z 6 chorych włączonych do badania, 4 stanowiły kobiety, a średnia wieku w momencie diagnozy</p>	<p>Podsumowując, stosowanie eltrombopagu w dawce <math>\leq 150</math> mg/dobę wiązało się z</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>wynosiła 66 lat (mediana; zakres: 36-76 lat). Wcześniejsze leczenie obejmowało stosowanie: końskiej globuliny antytymocytowej (1 chory), cyklosporyny A (4 chorych), dożylnych immunoglobulin (1), glikokortykosteroidów (4 chorych) oraz danazolu (1 chory). U 4 pacjentów eltrombopag podawano wraz z cyklosporyną A; w 2 pozostałych przypadkach przeciwwskazaniem do takiego postępowania była przewlekła niewydolność nerek. Mediana leczenia eltrombopagiem do czasu przeprowadzenia analizy wynosiła 7 miesięcy (zakres: 3-12 miesięcy). Wszyscy chorzy, za wyjątkiem jednego otrzymywali eltrombopag w dawce 150 mg/dobę.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po upływie 3 miesięcy leczenia, u wszystkich 6 pacjentów obserwowano zwiększenie liczby płytek krwi &gt;30 000/<math>\mu</math>l, a mediana wzrostu wynosiła 16 500/<math>\mu</math>l. U 5 pacjentów raportowano także zwiększenie stężenia hemoglobiny – mediana wzrostu – 2,2 g/dl; 3 z nich było wcześniej zależnych od transfuzji koncentratów czerwonych krwinek, a po leczeniu eltrombopagiem nie były one dłużej konieczne. W przypadku 4 pacjentów obserwowano wzrost liczby neutrofilów (mediana wzrostu: 1 110/<math>\mu</math>l).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W przypadku 1 pacjenta konieczne było chwilowe przerwanie leczenia eltrombopagiem ze względu na zaburzenia funkcji wątroby, które zostały szybko unormowane. Z kolei u drugiego pacjenta wykazano nieznaczne zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych. Wśród 6 pacjentów uwzględnionych w niniejszym badaniu nie obserwowano żadnych innych działań/ zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>uzyskaniem hematologicznej odpowiedzi na leczenie w przypadku co najmniej jednej linii komórkowej, uniezależnieniem od transfuzji krwi oraz poprawą jakości życia pacjentów z lekooporną, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. Za wyjątkiem odwracalnego zaburzenia funkcji wątroby, tolerancja zastosowanego leczenia była doskonała. Jak podkreślił autorzy badania, podawanie eltrombopagu jest zasadne w przypadku gdy inne metody leczenia zakończyły się niepowodzeniem, a pacjenci nie kwalifikują się do HSCT.</p>
<b>Patel i wsp., 2016 [13]-[14]</b>	
<p>Jednoośrodkowe badanie retrospektywne, w którym analizowano 26 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną i pierwotną opornością na leczenie immunosupresyjne, poddanych terapii eltrombopagiem. Mediana czasu leczenia wynosiła 56 tygodni [14].</p> <p>W badaniu, poza odpowiedzią na leczenie analizowano także próbki szpiku kostnego pobrane przed i po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem w celu zbadania ewolucji klonalnych. Dodatkowo, w badaniu wykorzystano kohortę kontrolną obejmującą chorych z niedokrwistością aplastyczną, dostosowanych względem wieku i czasu trwania choroby do kohorty badanej, ale nie otrzymujących eltrombopagu.</p> <p>W opublikowanym wcześniej abstrakcie [13] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w grupie 13 pacjentów z tego samego ośrodka, gdzie mediana wieku chorych wynosiła 68 lat, a mediana czasu leczenia - 85 tygodni [13].</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po upływie 12 tygodni stosowania eltrombopagu, wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie raportowano u 58% pacjentów (15/26), a u kolejnych 31% chorych (8/26) obserwowano stabilizację choroby ze sporadycznymi transfuzjami krwi (w tym 1 pacjent poddany został przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych). Spośród 3 pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, u 1 doszło do rozwoju napadowej nocnej hemoglobinurii, u drugiego rozwinęła się oporna niedokrwistość aplastyczna/ napadowa nocna hemoglobinuria, a u trzeciego chorego wystąpiła progresja do ostrej białaczki szpikowej [14].</p> <p>Wyniki wcześniejszej analizy obejmującej 13 pacjentów, wykazały że po 12 tygodniach terapii odpowiedź na leczenie eltrombopagiem, definiowana jako utrzymujący się wzrost liczby elementów morfotycznych krwi obwodowej oraz uniezależnienie od transfuzji krwi, wystąpiła u 46% chorych (6/13), podczas gdy 38% pacjentów (5/13) wykazywało stabilizację choroby ze sporadycznie koniecznymi transfuzjami krwi [13].</p> <p>Ekspansja granulocytów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH) po leczeniu eltrombopagiem obserwowana była u 23% pacjentów (6/26). Dodatkowo, 15% chorych (4/26) wykazywało atypowe, subkloniczne nieprawidłowości chromosomalne. Przed terapią eltrombopagiem, co najmniej jedno somatyczne zaburzenie obserwowano u 31% chorych (8/26). Po leczeniu, nowe mutacje somatyczne wystąpiły u 23% pacjentów. W przypadku istniejących wcześniej klonów, 6 z nich uległo rozrostowi mimo klinicznej, hematologicznej odpowiedzi na leczenie, podczas gdy w 2 przypadkach - klony zniknęły. W 54% przypadków (14/26) zidentyfikowano klony PNH w chwili rozpoznania choroby. W 6 przypadkach uległy one ekspansji po leczeniu eltrombopagiem, z</p>	<p>Podsumowując, w wyniku leczenia eltrombopagiem u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną okazjonalnie obserwowano rozrost klonów z mutacjami potencjalnie predysponującymi do rozwoju białaczki. W grupie pacjentów leczonych eltrombopagiem nie stwierdzono wyższego wskaźnika ewolucji do zespołu mielodysplastycznego, niemniej wykazano, że seryjna ewolucja mutacji somatycznych może być zastosowana jako biomarker do oceny ryzyka progresji niedokrwistości aplastycznej do zespołu mielodysplastycznego.</p>

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<b>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</b>	<b>Wnioski</b>
<p>których u 2 chorych rozwinęły się w pełnoobjawową, istotną klinicznie napadową nocną hemoglobinurię wymagającą terapii ekulizumabem. W kohorcie kontrolnej, u 26 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną, którzy otrzymywali leczenie immunosupresyjne w analogicznym okresie obserwacji nie raportowano żadnego przypadku progresji do zespołu mielodysplastycznego (MDS). U 1 chorego stwierdzono trisomię chromosomu 15. w czasie badania cytogenetycznego przed rozpoczęciem badania. Mutacje w typie MDS (ang. "MDS type" molecular mutations) obecne były u 10 pacjentów w kohorcie kontrolnej. Kłony granulocytów z napadową nocną hemoglobinurią uległy ekspansji u 50% pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w kohorcie kontrolnej, przy czym u 30% uległy zmniejszeniu, a u 20% - pozostawały na stałym poziomie. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między pacjentami leczonymi eltrombopagiem, a chorymi, którzy nie stosowali eltrombopagu, w zakresie rozrostu klonów napadowej nocnej hemoglobinurii (<math>p=0,73</math>). Niemniej, nie uwzględniając klonów PNH, u chorych poddanych leczeniu eltrombopagiem obserwowano istotnie większą częstość nowych ewolucji klonalnych oraz ekspansji molekularnych mutacji istniejących wcześniej (<math>p=0,009</math>) [14].</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Nie oceniano.</p>	
<b>De Latour i wsp., 2017 [15]</b>	
<p>Celem niniejszego badania retrospektywnego była analiza postępowania terapeutycznego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną niedostatecznie odpowiadającą na leczenie immunosupresyjne. Badanie przeprowadzono na podstawie danych zgromadzonych w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych oraz Francji. Ciężką postacią choroby potwierdzano w przypadku, gdy: komórkowość szpiku kostnego wynosiła &lt;25% lub 25-50% jeśli ilość komórek krwiotwórczych wynosiła &lt; 30%, oraz w przypadku spełnienia 2 z 3 kryteriów: liczba płytek krwi &lt;20 000/<math>\mu</math>l, liczba neutrofilów &lt;500/<math>\mu</math>l, liczba retikulocytów &lt;20 000/<math>\mu</math>l. W badaniu uwzględniono pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> lat, z pierwszym rozpoznaniem ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej między 1 stycznia 2006 roku a 31 stycznia 2016 roku, wykazujących niewystarczającą odpowiedź na co najmniej 1 cykl leczenia immunosupresyjnego po diagnozie ciężkiej postaci choroby oraz po upływie <math>\geq 12</math> miesięcy od tego rozpoznania. Wykluczono pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami krwiotworzenia. Łącznie do badania włączono 34 chorych z ciężką, oporną niedokrwistością aplastyczną w średnim wieku – 43,3 lat (SD=16,8) w momencie diagnozy, z których 52,9% stanowiły kobiety (18/34). Mediana czasu po rozpoznaniu ciężkiej postaci choroby wynosiła 56,1 miesiący (zakres: 12,0-118,7 miesiący).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Łącznie 33 pacjentów (97,1%) stosowało globulinę antytymocytową (ATG) w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny (cyklosporyną A lub takrolimusem) z lub bez glikokortykosteroidów w ramach leczenia pierwszej linii. Wśród pacjentów leczonych ATG, 51,1% chorych otrzymało tylko 1 cykl terapii, a 48,5% chorych otrzymywało co najmniej 2 cykle leczenia. 88,2% chorych poddanych zostało przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych, po upływie średnio 12,9 miesięcy (mediana) od rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego. Najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w leczeniu drugiej linii był eltrombopag (17,6%, N=6) oraz leczenie androgenowe (8,8%, N=3). Mediana czasu leczenia eltrombopagiem wynosiła 6,4 miesiące (zakres: 5,6-53,4 miesiące). Średnia częstość transfuzji krwi u 1 pacjenta na miesiąc wynosiła 2,8 (SD 2,8) w przypadku przetaczania koncentratów czerwonych krwinek oraz 3,3 (SD=3,5) w przypadku koncentratów płytkowych. Średni wskaźnik kosztów opieki ponoszony przez służbę zdrowia na 1 pacjenta z ciężką niedokrwistością aplastyczną w ciągu roku wynosił 0,8 (95% CI: 0,6-1,0) w przypadku pobytu w szpitalu; 0,5 (95% CI: 0,4-0,8) - pobytu na oddziale ratunkowym oraz 19,1 (95% CI: 17,9-20,5) w przypadku wizyt kontrolnych przed zabiegiem HSCT.</p> <p>Wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem, średnia liczba transfuzji koncentratów czerwonych krwinek na pacjenta/ miesiąc uległa redukcji z 2,4 (SD 2,0) przed leczeniem do 0,9 (SD=0,8), a liczba transfuzji koncentratów płytek krwi zmniejszyła się z 3,0 (SD=2,3) do 1,3 (SD=1,6). Analogicznie, w wyniku terapii eltrombopagiem, redukcji uległ średni wskaźnik kosztów opieki na chorym (pobyt na oddziale szpitalnym: -0,3; 95% CI: -1,1-0,5, wizyty na oddziale ratunkowym: -0,6; 95% CI: -1,5-0,4; wizyty kontrolne: -11,7; 95% CI: -16,2; -7,1 na pacjenta/ rok).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>	<p>Podsumowując, subanaliza przeprowadzona w małej grupie pacjentów z ciężką i oporną na immunosupresję niedokrwistością aplastyczną, którzy w ramach leczenia drugiej linii otrzymywali eltrombopag wskazała na trend odnośnie zmniejszenia częstości (i co za tym idzie - kosztów) wykonywanych transfuzji koncentratów czerwonych krwinek i/lub płytek krwi, częstości hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby, jak i wizyt lekarskich w warunkach ambulatoryjnej opieki zdrowotnej w wyniku zastosowanej terapii.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
Nie oceniano.	
<b>RAPORTY PRZYPADKÓW</b>	
<b>Bonilla Galán i wsp., 2015 [16]</b>	
<p>Raport przypadku dotyczący efektów zastosowania eltrombopagu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne u pacjentów, którzy jednocześnie nie kwalifikowali się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Eltrombopag stosowano u 2 pacjentów w czasie, kiedy nie był on jeszcze zarejestrowany w leczeniu niedokrwistości aplastycznej (grudzień 2013-wrzesień 2014). Jeden pacjent był w wieku 26 lat, a druga pacjentka – 34 lat; u obojga rozpoznano ciężką niedokrwistość aplastyczną oporną na leczenie globuliną antytymocytową, cyklosporyną A oraz wysokimi dawkami steroidów i nie byli oni odpowiednimi kandydatami do HSCT.</p> <p>Zastosowanie początkowej dawki eltrombopagu wynoszącej 50 mg/dobę, prowadziło do wzrostu liczby płytek krwi o 7 000 do 272 000/<math>\mu</math>l po upływie 3 tygodni. Po tym czasie dawkę leku modyfikowano w zależności od aktualnej odpowiedzi na leczenie, co skutkowało wzrostem liczby płytek krwi o 5 000-124 000/<math>\mu</math>l (średnio 44 330/<math>\mu</math>l) u jednego pacjenta oraz 1 000-553 000/<math>\mu</math>l (średnio 139 760/<math>\mu</math>l) u drugiego z pacjentów. Średni czas leczenia eltrombopagiem wynosił 6,75 miesięcy.</p> <p>Raportowane wyniki były zbliżone, a nawet lepsze niż te obserwowane w prospektywnym badaniu 2 fazy [1]-[3]. W przypadku obojga pacjentów liczba płytek krwi wzrosła powyżej 100 000/<math>\mu</math>l, co wiązało się z uniknięciem konieczności transfuzji krwi i redukcją ryzyka powikłań związanego z zabiegiem, jak i poprawą jakości życia chorych. Autorzy publikacji podkreślili, że w przypadku braku możliwości innego leczenia u pacjentów z ciężką i oporną niedokrwistością aplastyczną, zastosowanie eltrombopagu stanowi skuteczną, alternatywną opcję terapeutyczną.</p>	
<b>Akgun Cagliyan i wsp., 2014 [17]</b>	
<p>Raport przypadku dotyczący 32-letniej pacjentki przyjętej do szpitala z powodu zmęczenia, osłabienia oraz krwotoku miesiączkowego w maju 2011 roku. U chorej nie stwierdzono splenomegalii, hepatomegalii ani żadnych przewlekłych schorzeń, także w wywiadzie rodzinnym. Wyniki wykonanych badań krwi były następujące: liczba białych krwinek – 1 300/<math>\mu</math>l, stężenie hemoglobiny – 5,2 g/dl, liczba płytek krwi – 4 000/<math>\mu</math>l. Po wykonaniu badań w kierunku zaburzeń reumatologicznych, chorób wirusowych i infekcyjnych, przeprowadzono aspirację i biopsję szpiku kostnego, w wyniku których u pacjentki rozpoznano niedokrwistość aplastyczną. Nie znaleziono odpowiedniego dawcy do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych i pacjentka poddana została leczeniu globuliną antytymocytową i cyklosporyną A. Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszej linii, dlatego też po upływie 6 miesięcy chora ponownie otrzymała globulinę antytymocytową (końską) wraz z cyklosporyną A, niemniej po upływie kolejnego roku nadal nie osiągnęła odpowiedzi na zastosowane leczenie. W marcu 2013 roku, pacjentka rozpoczęła terapię eltrombopagiem trwającą 16 miesięcy. Wyniki ostatniego badania krwi były następujące: liczba białych krwinek – 2 800/<math>\mu</math>l, stężenie hemoglobiny – 13,5 g/dl, liczba płytek krwi – 28 000/<math>\mu</math>l (w rozmazie krwi obwodowej – 40 000/<math>\mu</math>l). Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, pacjentka poddawana była transfuzjom krwi regularnie co tydzień, po terapii nie były one konieczne. Ponadto, nie doświadczyła żadnych incydentów krwawień.</p> <p>Podsumowując, zastosowanie eltrombopagu w przypadku niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne wiąże się z szansą uzyskania wieloliniowej odpowiedzi na leczenie i ustąpienia objawów anemii oraz trombocytopenii.</p>	
<b>Isik i wsp., 2013 [18]</b>	
<p>Raport przypadku dotyczący zastosowania eltrombopagu u 2 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne.</p> <p>Pierwszy z pacjentów, 19-latek został przyjęty na oddział ratunkowy z powodu krwawień z nosa i wybroczyn. W wywiadzie i badaniu fizykalnym nie stwierdzono żadnych schorzeń i zaburzeń poza krwawieniami ze śluzówki i wylewami podskórnymi, natomiast badanie krwi wykazało pancytopenię; liczba płytek krwi wynosiła 4 000/<math>\mu</math>l (<math>4 \times 10^9/l</math>), liczba leukocytów – 1 500/<math>\mu</math>l (<math>1,5 \times 10^9/l</math>), stężenie retikulocytów – 0,2%, a stężenie hemoglobiny wynosiło 6,4 g/dl. Bez względu na liczbę neutrofilów wynosiła 500/<math>\mu</math>l (<math>0,5 \times 10^9/l</math>). Profil koagulacyjny był w normie. Rozmaz krwi obwodowej nie wykazał zaburzeń morfologicznych, podobnie jak badania wirusologiczne i immunologiczne. Wyniki biopsji szpiku kostnego potwierdziły niedokrwistość aplastyczną; komórkowość szpiku kostnego wynosiła &lt;10% bez żadnych cech dysplazji. Pacjent rozpoczął terapię steroidami i cyklosporyną, w czasie której wystąpiła ostra utrata widzenia oraz krwotok siatkówkowy, a badanie krwi wykazało liczbę płytek krwi &lt;20 000/<math>\mu</math>l pomimo transfuzji. Po zastosowaniu końskiej globuliny antytymocytowej, u pacjenta obserwowano jeszcze większą cytopenię i konieczność zwiększenia częstości transfuzji, szczególnie koncentratów płytkowych. Ponieważ liczba płytek krwi nadal była poniżej 50 000/<math>\mu</math>l, rozpoczęto terapię eltrombopagiem w dawce 50 mg/dobę. Po upływie tygodnia od rozpoczęcia terapii, liczba płytek krwi nadal wynosiła poniżej 50 000/<math>\mu</math>l bez wsparcia transfuzji, ale nie stwierdzono także istotnego wzrostu stężenia hemoglobiny ani liczby neutrofilów. U pacjenta wystąpił wstrząs septyczny i chory zmarł.</p> <p>Drugi przypadek dotyczy 44-letniej pacjentki z astmą oskrzelową w wywiadzie, przyjętą na oddział ratunkowy z powodu krwawienia z nosa, ucha oraz utraty widzenia. Badanie krwi wykazało</p>	

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>następujące wyniki: stężenie hemoglobiny - 6,2 g/dl, liczba leukocytów – 2 200/<math>\mu</math>l, liczba płytek krwi – 4 000/<math>\mu</math>l i stężenie retikulocytów – 1%. Bezwzględna liczba neutrofilów wynosiła 700/<math>\mu</math>l (<math>0,7 \times 10^9/l</math>). Badanie MRI wykazało obecność krwiaka podtwardówkowego, a obraz w biopsji szpiku kostnego odpowiadał niedokrwistości aplastycznej - komórkowość szpiku wynosiła &lt;10% bez cech dysplazji. Leczenie rozpoczęto za pomocą cyklosporyny A i deksametazonu. Ze względu na krwawienie śródczaszkowe nie planowano terapii globuliną antytymocytową. W czasie leczenia pacjentka nadal wykazywała głęboką trombocytopenię i wymagała transfuzji koncentratów płytkowych dwa razy dziennie, w związku z czym zdecydowano o rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem w dawce 50 mg/dobę. Po rozpoczęciu terapii, u chorej raportowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wysypkę skórą, która ustąpiła po zastosowaniu doustnych i miejscowych leków przeciwhistaminowych. Wyniki testów wątrobowych wróciły do normy po chwilowym zmniejszeniu dawki leku do 25 mg/dobę, a po ponownym zwiększeniu dawkowania funkcje wątroby pozostały w normie. Po upływie 2 tygodni leczenia, częstość transfuzji koncentratów płytkowych została zredukowana, a liczba płytek krwi wzrosła do 80 000/<math>\mu</math>l bez wsparcia transfuzji. Niemniej nie obserwowano wzrostu stężenia hemoglobiny ani liczby neutrofilów. Ponowne badanie MRI wykazało progresję krwawień śródczaszkowych i rozpoczęto przygotowania do HSCT. W czasie hospitalizacji u pacjentki wystąpiły bóle brzucha i gorączka, a badanie wskazało na zapalenie kątynicy bez cech perforacji. Rozpoczęto antybiotykoterapię, niemniej po 2 dniach pacjentka zmarła z powodu sepsy.</p> <p>Podsumowując, obydwa opisane przypadki wskazują, że zastosowanie eltrombopagu może wiązać się ze zmniejszeniem konieczności transfuzji krwi u chorych z niedokrwistością aplastyczną, niemniej zastosowane leczenie nie miało wpływu na obserwowaną śmiertelność.</p>	
<b>Speciale i wsp., 2013 [19]</b>	
<p>Raport przypadku dotyczący 62-letniego pacjenta, który został przyjęty do szpitala z powodu nagłego bólu pleców, sztywności kręgosłupa oraz niedowładu kończyn dolnych. Wykonane badania wskazały na pancytopenię krwi obwodowej z ciężką trombocytopenią, a badanie MRI wskazało na obecność nadtwardówkowego krwiaka. Przeprowadzono dekompresyjną laminektomię i biopsję szpiku kostnego, której wyniki potwierdziły niedokrwistość aplastyczną. Rozpoczęto leczenie prednizonem, które jednak nie wpłynęło na zmianę liczby płytek krwi, a chory nie kwalifikował się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Po zastosowaniu końskiej globuliny antytymocytowej i cyklosporyny A, zaobserwowano stopniowy wzrost liczby leukocytów, niemniej liczba płytek krwi nie uległa zwiększeniu. Po 5 miesiącach rozpoczęto leczenie eltrombopagiem, w wyniku którego liczba płytek krwi zaczęła rosnąć; po 2 miesiącach terapii wynosiła powyżej 50 000/<math>\mu</math>l.</p> <p>Podsumowując, zastosowanie eltrombopagu u pacjenta z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne i niekwalifikującego się do HSCT, wiązało się z osiągnięciem klinicznej, płytkowej odpowiedzi na leczenie.</p>	
<b>Bart-Smith i wsp., 2014 [20]</b>	
<p>Raport przypadku dotyczący 67-letniego pacjenta zakażonego wirusem HIV, u którego stwierdzono pancytopenię oraz purpurową wysypkę. Wyniki badań wykazały: stężenie hemoglobiny – 105 d/l, liczbę białych krwinek – 2 800/<math>\mu</math>l (<math>2,8 \times 10^9/l</math>), liczbę neutrofilów – 1 200/<math>\mu</math>l (<math>1,2 \times 10^9/l</math>) i liczbę płytek krwi – 3 000/<math>\mu</math>l (<math>3 \times 10^9/l</math>).</p> <p>U chorego rozpoznano pierwotnie trombocytopenię immunologiczną, którą leczono za pomocą 6-tygodniowego cyklu prednizonem, niemniej bez uzyskania wzrostu liczby płytek krwi. Kolejne badania, w tym biopsja szpiku kostnego wskazały na ciężką niedokrwistość aplastyczną, ze zredukowaną granulopoezą, erytropoezą, brakiem megakariocytów i bez objawów zespołu mielodysplastycznego. Badanie cytogenetyczne nie wykazało zaburzeń ani klonów napadowej nocnej hemoglobinurii. Pacjent regularnie stosował terapię antywirusową, wymagał cotygodniowych transfuzji koncentratów płytkowych i podawania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i został zakwalifikowany do terapii eltrombopagiem. W czasie 5 miesięcy terapii eltrombopagiem, pacjent uniezależnił się od transfuzji krwi, a liczba białych krwinek wzrosła do 3 300/<math>\mu</math>l, liczba neutrofilów od 1 630/<math>\mu</math>l, liczba płytek krwi wzrosła do 67 000/<math>\mu</math>l, a stężenie hemoglobiny do 130 g/l. Obserwowano także poprawę komórkowości szpiku kostnego.</p> <p>Przed i po leczeniu eltrombopagiem u chorego badano także stężenie limfocytów T CD4+. Bezpośrednio przed leczeniem liczba limfocytów CD4+ wynosiła 306/ml. Po upływie miesiąca stosowania eltrombopagu bezwzględna liczba zarówno limfocytów Th1 (definiowanych jako CD4+ IFN<math>\gamma</math>+ TNF<math>\alpha</math>+) oraz limfocytów Th17 (definiowanych jako CD4+ interleukina17+) uległa redukcji. Choć wzrost liczby limfocytów regulatorowych T<sub>regs</sub> był umiarkowany, to wykazano znaczny wzrost współczynnika T<sub>regs</sub>/Th17 po pierwszym miesiącu leczenia eltrombopagiem.</p>	
<p>Jak podkreślili autorzy publikacji, jest to pierwszy przypadek skutecznego zastosowania eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej u pacjenta zakażonego wirusem HIV, który wskazuje, że eltrombopag może stanowić terapię alternatywną do leczenia immunosupresyjnego oraz w przypadku gdy chory nie kwalifikuje się do przeprowadzenia HSCT.</p>	



W poniższej tabeli omówiono zidentyfikowane raporty przypadków dotyczące bezpieczeństwa stosowania danazolu w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne.

**Tabela 23. Analiza raportów przypadków dotyczących bezpieczeństwa danazolu stosowanego w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.**

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>
<b>RAPORTY PRZYPADKÓW</b>
<b>Arai i wsp. 2007 [35]</b>
<p>Opis przypadku 42-letniej pacjentki z niedokrwistością oraz trombocytopenią, u której zdiagnozowano ciężką niedokrwistość aplastyczną. Chora była dwukrotnie poddana leczeniu immunosupresyjnemu opartemu na podawaniu globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A, jednak nie odpowiadała na zastosowaną terapię. Pacjentka nie mogła być poddana transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych ze względu na brak zgodnego dawcy. W związku z powyższym, 3 lata od rozpoznania choroby rozpoczęła alternatywną terapię za pomocą danazolu, podawanego w początkowej dawce 200 mg/dobę, zwiększonej do 400 mg/dobę po upływie miesiąca. Po zastosowanym leczeniu obserwowano zwiększenie poziomu hemoglobiny powyżej 10 g/dl i wzrost liczby retikulocytów z 20 000 do 50 000/μl, ale liczba płytek krwi nie zmieniła się. Po roku leczenia, zmniejszono dawkę danazolu ze względu na obserwowane zmiany czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Jednak w kolejnych miesiącach stężenie hemoglobiny oraz retikulocytów ulegało stopniowemu zmniejszeniu. Kiedy po 2 latach roku leczenia przerwano stosowanie danazolu ze względu na ograniczającą się skuteczność (spadek stężenia hemoglobiny z 8,1 g/dl do 6,1 g/dl), po upływie miesiąca pacjentka zaczęła odczuwać okresowe bóle w lewej stronie nadbrzusza. Badanie ultrasonograficzne wykazało mnogie zgrubienia w śledzionie, o maksymalnej średnicy wynoszącej 8 cm. Po badaniu metodą tomografii komputerowej podejrzewano peliozę śledzionową – prosowate wylewy krwawe śledziony. W chwili przyjęcia do szpitala, stężenie hemoglobiny u pacjentki wynosiło 4,9 g/dl, a liczba płytek krwi 2 000/μl, chora miała plamicę na skórze kończyn, ale jej stan był stabilny. W trybie pilnym wykonano splenektomię. Badanie usuniętej śledziony wykazało m.in. wiele krwiałków z śródmięższą martwicą i różnej wielkości jamy wypełnione ciemną krwią w miększu śledziony. Po ustabilizowaniu stanu pooperacyjnego, chora poddawana była następnie transfuzjom krwi raz na miesiąc, co pozwoliło na ustabilizowanie niedokrwistości, trombocytopenii i zaburzeń krzepnięcia bez przyjmowania innych leków, w tym danazolu.</p>
<b>Hayashi i wsp., 2001 [36]</b>
<p>Raport przypadku dotyczący 47-pacjentki z rozpoznaniem ciężkiej niedokrwistości aplastycznej oraz krwawieniem z dróg rodnych. W czasie hospitalizacji chora otrzymywała pulsacyjną terapię prednizolonem, jednak gdy leczenie to okazało się nieskuteczne, w drugim ośrodku klinicznym rozpoczęto podawanie globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A, czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów oraz metyloprednizolonu. Po 3 miesiącach terapii, u chorej obserwowano odpowiedź na leczenie, a po opuszczeniu szpitala kontynuowane było stosowanie cyklosporyny A. Niemniej pacjentka znowu została hospitalizowana w powodu postępującej pancytopenii i ponownych krwawień z dróg rodnych. Badania wykazały stężenie hemoglobiny równe 5,6 g/dl, liczbę leukocytów - 1 400/μl z odsetkiem neutrofilów - 43%, a liczba płytek krwi wynosiła 9 000/μl. Wyniki badań funkcji wątroby i nerek były prawidłowe. Badanie szpiku kostnego wskazało na jego skąpokomórkowość i jednocześnie brak komórek atypowych. Do leczenia cyklosporyną A dołączono danazol w dawce 200 mg/dobę. Po upływie 4 dni, pacjentka skarżyła się na bóle w nadbrzuszu, a wyniki badań laboratoryjnych wskazały na wzrost stężenia kreatyniny, ale także cyklosporyny w surowicy krwi. Stosowanie danazolu zostało wstrzymane, a dawka cyklosporyny A – zredukowana, niemniej 18 dni od otrzymania pierwszej dawki danazolu, u pacjentki raportowano nagły wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych, całkowitej bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, jak i białka C-reaktywnego. Stężenie hemoglobiny wynosiło 7,7 g/dl, liczba leukocytów – 2 100/μl, a liczba płytek krwi nie uległa zmianie względem wartości obserwowanej po nawrocie choroby (9 000/μl). Wyniki testów koagulacyjnych wskazywały na rozszanie wykrzepianie wewnątrzkrążyniowe. Badania na obecność przeciwciał wirusowego zapalenia wątroby, jak i obecność przeciwciał przeciwwątrobowych i przeciwmitochondrialnych były negatywne. Nie potwierdzono także żadnej infekcji, a tomografia komputerowa wykazała wysięk do opłucnej, wodobrzusze, powiększenie wątroby i splenomegalię. Mimo wdrożenia intensywnej terapii pacjentka zmarła z powodu niewydolności wątroby po 24 dniach od przyjęcia pierwszej dawki danazolu.</p>

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## 15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki 2 opracowań (badań) wtórnych, które zidentyfikowano w czasie przeszukiwania medycznych baz danych tj. raportu HTA [21], a także przeglądu systematycznego bez metaanalizy [22].

Tabela 24. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych [21], [22].

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<b>Raport HTA</b>			
<p><b>NIHR 2014 [21]</b> <i>(National Institute for Health Research)</i></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR: nie dotyczy</b></p>	<p>Ocena efektów stosowania eltrombopagu w leczeniu drugiej linii w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne, przeprowadzona na potrzeby <i>National Health Service (NHS)</i> w Wielkiej Brytanii.</p>	<p>Zestawiono zakończone i będące w toku badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu; opisano m.in. ich metodykę, uwzględnioną populację, analizowane punkty końcowe, czas leczenia/ obserwacji oraz w przypadku badań zakończonych – raportowane wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie NCT00922883 [1]-[3]</li> <li>- badanie NCT01891994 [4]-[5]</li> <li>- badanie NCT01703169 [6]-[7]</li> <li>- badanie NCT02148133 [33].</li> </ul> <p>W publikacji podkreślono, że opracowanie zostało oparte na ówczesnie (wrzesień 2014 r.) dostępnych wynikach i ograniczonym przeszukiwaniu danych literaturowych.</p>	<p>W opracowaniu opisano m.in. interwencję wnioskowaną tj. charakterystykę farmakologiczną eltrombopagu, dotychczasowe zarejestrowane wskazania do stosowania, dostępność preparatu na rynku; docelową populację pacjentów tj. definicję, obraz kliniczny i epidemiologię niedokrwistości aplastycznej, stopień obciążenia chorobą i niezaspokojone potrzeby pacjentów, a także dostępne opcje terapeutyczne wraz z wytycznymi leczenia, jak i charakterystykę trwających badań klinicznych oraz zakończonego badania [1]-[3] oraz koszty leczenia eltrombopagiem w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Eltrombopag (Revolade®, Promacta®, SB-497115) jest niebiałkowym agonistą receptora trombopoetyny, która jest główną cytokiną związaną z regulacją megakariopoezy, produkcją komórek prekursorowych w szpiku kostnym i ostatecznie wzrostem liczby płytek krwi we krwi obwodowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że opracowanie [21] zostało opublikowane we wrześniu 2014 roku, kiedy eltrombopag nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu niedokrwistości aplastycznej, niemniej opierając się na dostępnych wynikach badania 2 fazy [1]-[3] podkreślono, że w przypadku zarejestrowania leku we wnioskowanym wskazaniu, eltrombopag będzie opcją terapeutyczną, alternatywną względem opieki wspomagającej i transfuzji krwi u tych pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, którzy nie odpowiadają na leczenie immunosupresyjne i nie są odpowiednimi kandydatami do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>
<b>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</b>			
<p><b>McCormack 2015 [22]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR: 6 punktów (umiarkowana)</b></p>	<p>Opisowy przegląd skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej odpornej</p>	<p>Przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych: MEDLINE (od 1946) oraz EMBASE (od 1996) [aktualizacja wyszukiwania: 12 II 2015] w celu identyfikacji opublikowanych oraz nieopublikowanych danych dotyczących eltrombopagu. Przeszukano także listy bibliograficzne odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych oraz odpowiednie strony internetowe. Dodatkowe informacje uzyskano od</p>	<p>W opracowaniu przedstawiono szczegółową charakterystykę eltrombopagu pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Opisano również wyniki jedyne dotychczas opublikowanego prospektywnego badania 2 fazy [1]-[3] dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej odpornej na leczenie immunosupresyjne. Wyniki analizy efektywności klinicznej eltrombopagu z przytoczonego badania [1]-[3] zostały szczegółowo opisane w ramach niniejszej analizy (rozdz. 5.).</p>



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>na leczenie immunosupresyjne, a także przegląd jego właściwości farmakologicznych.</p>	<p>firmy produkującej lek.            W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: Eltrombopag, Revolade, Promacta, SB-497115-GR.            W opracowaniu uwzględniono: badania przeprowadzone w populacji pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną, którzy otrzymywali eltrombopag. Włączono także istotne badania farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne dotyczące eltrombopagu.</p>	<p>Autor opracowania podkreślił, że eltrombopag stosowany w dawce <math>\leq 150</math> mg/dobę jest skuteczny w indukowaniu hematologicznej odpowiedzi na leczenie dla co najmniej 1 linii komórkowej u znacznego odsetka pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne i jest ogólnie dobrze tolerowany przez chorych; zastosowanie eltrombopagu w praktyce klinicznej będzie odpowiadało na niezaspokojone istotne potrzeby pacjentów z ciężką oporną niedokrwistością aplastyczną, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## 15.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono jedno badanie nieopublikowane [33], dotyczące zastosowania eltrombopagu u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną oporną na leczenie immunosupresyjne. Badanie to może stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Revolade® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 25. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania eltrombopagu w leczeniu nabytej, ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[33]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02148133.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Non-randomized, Open-label, Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Japanese Subjects With Refractory, Moderate or More Severe Aplastic Anemia.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Interwencyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, II fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 2,5 roku.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - hematologiczna odpowiedź na leczenie (ocena po 26 tygodniach).</p>	Rekrutacja zakończona.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &gt;18 lat i &lt;80 lat,</li> <li>- narodowość japońska,</li> <li>- umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka niedokrwistość aplastyczna,</li> <li>- liczba płytek krwi &lt;30 000/μl,</li> <li>- oporność na leczenie immunosupresyjne oparte na globulinie antytymocytowej,</li> <li>- nawrót choroby po leczeniu immunosupresyjnym,</li> <li>- przeciwwskazania do leczenia immunosupresyjnego opartego na globulinie antytymocytowej.</li> <li>- stopień sprawności ogólnej według ECOG: 0 lub 1,</li> <li>- prawidłowa funkcja wątroby i serca,</li> <li>- stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.</li> </ul> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie globuliny antytymocytowej w czasie ostatnich 12 miesięcy,</li> <li>- wrodzona anemia dysplastyczna (anemia Fanconiego, dyskeratoza wrodzona),</li> <li>- klony napadowej nocnej hemoglobinurii &gt;50%,</li> <li>- abberacje chromosomu 7,</li> <li>- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub aktualne stosowanie leków przeciwzakrzepowych,</li> <li>- nowotwory w wywiadzie,</li> </ul>	21 chorych.	<p><u>Eltrombopag:</u> początkowa dawka – 12,5 mg/dobę, zwiększana co 2 tygodnie w zależności od liczby płytek krwi o 25 mg/dobę do osiągnięcia dawki 100 mg/dobę.</p>	Lipiec 2014/ wrzesień 2017.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"><li>- obecność antygenu/ przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B/ C oraz przeciwciał przeciw wirusowi HIV,</li><li>- aktualne ciężkie infekcje nie poddające się leczeniu,<ul style="list-style-type: none"><li>- marskość wątroby,</li></ul></li><li>- zastoinowa niewydolność serca lub arytmia z ryzykiem zakrzepu,<ul style="list-style-type: none"><li>- nadużywanie alkoholu lub leków/narkotyków,</li><li>- ciąża, karmienie piersią.</li></ul></li></ul>			

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## 15.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ELTROMBOPAGU

### 15.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa eltrombopagu przeprowadzono na podstawie informacji zamieszczonych w Charakterystyce produktu leczniczego Revolade® [23], Streszczeniu Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [24], podsumowaniu planu zarządzania ryzykiem dla produktu Revolade® [25], ulotce informacyjnej produktu leczniczego Promacta® (eltrombopag) opracowanej przez agencję FDA [26], a także w oparciu o dane (alerty) dostępne na stronach internetowych: *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [27], *Health Canada* [28], [29], *gov.uk (Vigilance, safety alerts and guidance)* [32] lub dane zamieszczone w publikacjach, takich jak raport przypadku [30] oraz ulotka informacyjna wydana przez podmiot odpowiedzialny [31].

W oparciu o powyższe źródła, ocena profilu bezpieczeństwa eltrombopagu rozszerzona została z uwzględnieniem pozostałych dwóch zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu leczniczego Revolade®.

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade® (eltrombopag) [23]**

Bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej oceniane było w jednoramiennym, otwartym badaniu (n=43), w którym 12 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.

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 co najmniej 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.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych, eltrombopag podawano 171 dzieciom 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. 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.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopag podawano 955 pacjentom z małopłytkowością i zakażeniem wirusem zapalenia wątroby (WZW). Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 183 dni. Najcięższymi stwierdzonymi działaniami niepożądanymi był 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.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach dotyczących leczenia ciężkiej niedokrwistości aplastycznej (n=43) 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 26. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, raportowane w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu dotyczącym leczenia ciężkiej niedokrwistości aplastycznej [23].**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, zawał śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Nadmierne obciążenie żelazem, zmniejszony apetyt, hipoglikemia, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna
	Często	Lęk, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
	Często	Omdlenie
Zaburzenia oka	Często	Suchość oczu, świąd oczu, zaćma, zażółcenie białkówek oczu, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel. Dusznność, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa
	Często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, biegunka, nudności

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Często	Krwawienie z dziąseł, powstawanie pęcherzy na śluzówce jamy ustnej, ból w jamie ustnej, wymioty, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, zaparcie, wzdęcie brzucha, dysfagia, odbarwienie stolca, obrzęk języka, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Wzrost aktywności transaminaz
	Często	Wzrost stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), żółtaczką
	Częstość nieznana	Polekowe uszkodzenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Krwawe wylewy podskórne
	Często	Wybroczyny, wysypka, świąd, pokrzywka, zmiany skórne, wysypka plamkowa
	Częstość nieznana	Odbarwienie skóry, hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów, skurcze mięśni, ból w kończynie
	Często	Ból pleców, bóle mięśni, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Nieprawidłowa barwa moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka neutropeniczna, gorączka
	Często	Osłabienie, obrzęki obwodowe, dreszcze, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

\* Przypadki polekowego uszkodzenia wątroby zgłaszano u pacjentów z ITP i WZW C.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zwiększenie ilości retikuliny w szpiku kostnym*

W całym programie badań u pacjentów nie stwierdzono istotnych klinicznie nieprawidłowości szpiku kostnego ani objawów klinicznych wskazujących na zaburzenia czynności szpiku kostnego. U niewielkiej liczby pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przerwano leczenie eltrombopagiem z powodu zwiększenia ilości retikuliny w szpiku kostnym [23].

### *Nieprawidłowości cytogenetyczne*

W jednoramiennym, otwartym badaniu z zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, aspiraty szpiku kostnego pobrane od pacjentów oceniano pod względem występowania nieprawidłowości cytogenetycznych. U ośmiu (19%) pacjentów zgłoszono występowanie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych, a u 5 z tych osób obserwowano zmiany w chromosomie 7. W dwóch trwających badaniach (ELT116826 i ELT116643) nieprawidłowości cytogenetyczne wykryto u 4/28 (14%) i 4/62 (6%) pacjentów w każdym z tych badań [23].

### *Hematologiczne nowotwory złośliwe*

W jednoramiennym, otwartym badaniu z zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, u trzech (7%) pacjentów rozpoznano zespół mielodysplastyczny w czasie leczenia eltrombopagiem, w dwóch toczących się badaniach (ELT116826 i ELT116643) u 1/28 (4%) pacjentów i 1/62 (2%) pacjentów rozpoznano zespół mielodysplastyczny lub ostrą białaczkę szpikową w każdym z tych badań [23].



## **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.

W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek przedawkowania, kiedy pacjent przyjął 5000 mg eltrombopagu. Zgłoszone działania niepożądane obejmowały niewielką wysypkę, przemijającą bradykardię, zwiększenie aktywności AIAT i AspAT oraz zmęczenie. Największe wartości parametrów czynności wątroby w badaniach wykonanych między dniem 2. a 18. po przedawkowaniu wyniosły: aktywność AspAT 1,6x większa niż górna granica normy, aktywność AIAT 3,9x większa niż górna granica normy i stężenie bilirubiny całkowitej 2,4 x większe niż górna granica normy. Liczba płytek krwi w 18. dniu po przedawkowaniu wyniosła 672 000/ $\mu$ l, a maksymalna liczba płytek krwi osiągnęła wartość 929 000/ $\mu$ l. Pod wpływem leczenia wszystkie objawy ustąpiły bez żadnych następstw.

Ponieważ eltrombopag nie jest w sposób znaczący wydalany z moczem i silnie wiąże się z białkami osocza, uważa się, że hemodializa nie jest skuteczną metodą zwiększenia eliminacji eltrombopagu [23].

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Ciąża*

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eltrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Revolade® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

### *Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Nie zaleca się także stosowania produktu Revolade® u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy eltrombopag /metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że eltrombopag może przenikać do mleka; dlatego nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy kontynuować/przerwać podawanie produktu Revolade®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### *Płodność*

Nie zaobserwowano wpływu na płodność u samców i samic szczurów przy ekspozycji podobnej jak u ludzi. Nie można jednak wykluczyć ryzyka u ludzi [23].

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Eltrombopag wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych eltrombopagu, w tym występowanie zawrotów głowy lub brak uwagi [23].

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

[24]

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. W dokumencie podkreślono, że najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania eltrombopagu u osób dorosłych z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej obejmowały: ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, kaszel, duszność, ból brzucha lub jamy ustnej i gardła, nudności, biegunkę, ból stawów, skurcze mięśni, ból w kończynach, zmęczenie, gorączkę, siniaki na skórze, nieprawidłowe stężenie niektórych enzymów wątrobowych we krwi i wyciek z nosa [24].

### **Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Summary of the risk management plan*)**

[25]

Niniejszy dokument stanowi podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Revolade® i zawiera opis ryzyka związanego ze stosowaniem leku oraz wskazówki dotyczące jego minimalizacji umożliwiającej prowadzenie bezpiecznej terapii.

Lista zidentyfikowanego istotnego ryzyka w przypadku stosowania produktu leczniczego Revolade® obejmuje:

1. w przypadku dorosłych i pediatrycznych pacjentów z idiopatyczną małopłytkowością immunologiczną, trombocytopenią związaną z zakażeniem wirusem HIV oraz chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną (oporną lub leczoną w ramach pierwszej linii):

- hepatotoksyczność,
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,
- trombocytopenię rozwijającą się ponownie po zakończeniu terapii,

2. w przypadku trombocytopenii związanej z zakażeniem wirusem HIV:

- dekompensację wątroby,
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – zakrzepica żyły wrotnej.

Lista potencjalnego istotnego ryzyka w przypadku stosowania produktu leczniczego Revolade® obejmuje:

1. w przypadku dorosłych i pediatrycznych pacjentów z idiopatyczną małopłytkowością immunologiczną, trombocytopenią związaną z zakażeniem wirusem HIV oraz chorych z ciężką niedokrwistością aplastyczną (oporną lub leczoną w ramach pierwszej linii):

- zakrzepową mikroangiopatię z ostrą niewydolnością nerek,
- zwiększenie formowania się retikuliny w szpiku kostnym,
- nowotwory hematologiczne,
- toksyczność w stosunku do kanalików nerkowych,
- fototoksyczność,
- śródkostną hiperostozę (rozrost tkanki kostnej),

2. w przypadku ciężkiej niedokrwistości aplastycznej (opornej lub leczonej w ramach pierwszej linii):

- zaburzenia cytogenetyczne [25].

#### **Ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Promacta® (eltrombopag) opracowana przez FDA [26]**

Informacje przedstawione w ulotce informacyjnej opracowanej przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* [26] w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Promacta® zawierającego eltrombopag u chorych z niedokrwistością aplastyczną, pokrywają się z danymi dostępnymi w Charakterystyce produktu leczniczego Revolade®.

W dokumencie m.in. podsumowano ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano w czasie leczenia eltrombopagiem w ramach któregośkolwiek zarejestrowanego wskazania, do których należały: dekompensacja wątroby u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, hepatotoksyczność, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaćma.

W odniesieniu do zastosowania eltrombopagu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej, odniesiono się do wyników prospektywnego badania [1]-[3], w którym najczęściej raportowano: nudności, zmęczenie, kaszel, biegunkę oraz ból głowy. Dodatkowo, u 8 z 43 pacjentów wykazano nieprawidłowości cytogenetyczne, w tym u 5 – zmiany w chromosomie 7.

#### **Informacje (alerty) o bezpieczeństwie stosowania eltrombopagu dostępne na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [27]**

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, do dnia 11 lipca 2017 roku zgłoszono bezpośrednio 12 raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem eltrombopagu, spośród których 8 dotyczyło ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych. Trzy zgłoszenia (25%) dotyczyły chorych w wieku 11-20 lat, 2 zgłoszenia (16,7%) – chorych w wieku 51-60 lat, tyle samo (16,7%) – chorych w wieku 61-70 lat, a pojedyncze zgłoszenia (8,3%) dotyczyły pacjentów w przedziałach wiekowych, kolejno 21-30 lat oraz powyżej 71 lat. W przypadku 3 zgłoszeń

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



nie podano wieku chorych.

Zdarzenia niepożądane raportowane były przez firmę farmaceutyczną (6 przypadków; 50%), osoby związane ze służbą zdrowia (5 przypadków; 41,7%) oraz samych pacjentów (1 przypadek; 8,3%).

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane zgłoszone do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 11 lipca 2017 roku [27].

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba przypadków
<b>Układ krwionośny i limfatyczny</b>	2
<b>Układ pokarmowy</b>	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4
<b>Układ odpornościowy</b>	1
<b>Zakażenia</b>	2
<b>Układ szkieletowo-mięśniowy i tkanka łączna</b>	1
Nowotwory	1
<b>Układ nerwowy</b>	8
<b>Układ moczowy i nerki</b>	4
<b>Układ oddechowy i klatka piersiowa</b>	2
Skóra i tkanka podskórna	2
<b>Układ naczyniowy</b>	6

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* przedstawiono także dane dotyczące raportowania zdarzeń niepożądanych do bazy VigiBase® należącej do *World Health Organization* (WHO) i prowadzonej przez *Uppsala Monitoring Centre*. Liczba raportów do WHO z zakresu zdarzeń niepożądanych związanych z eltrombopagiem wynosiła 8 363 [27].

### **Informacje (alerty) o bezpieczeństwie stosowania eltrombopagu dostępne na stronie internetowej agencji *Health Canada* [28], [29]**

W sierpniu 2016 roku agencja opublikowała na swojej stronie internetowej informację o przeprowadzeniu przez firmę Novartis przeglądu systematycznego na podstawie dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania eltrombopagu oraz danych postmarketingowych, w celu identyfikacji przypadków spełniających kryteria Hy's Law dla polekowego uszkodzenia wątroby.

Jednocześnie poinformowano, że kanadyjska wersja monografii produktu leczniczego Revolade® została zaktualizowana i zawiera informacje o ryzyku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności. Ponadto, dodane zostały informacje o górnej granicy stężenia aminotransferazy alaninowej w przypadku jego wysokiej wartości wyjściowej, stanowiące przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia eltrombopagiem u chorych z istniejącymi wcześniej schorzeniami wątroby i ustanowienia kryterium przerwania leczenia prowadzonego w ramach badań klinicznych.

Zaleca się, aby lekarze badali stężenie aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, następnie co 2 tygodnie w czasie dostosowywania dawki leku, a potem co miesiąc po ustaleniu optymalnego dawkowania.

Zaleca się przerwanie leczenia eltrombopagiem jeśli stężenie aminotransferazy alaninowej (AIAT) wynosi:

- $\geq 3x$  wartości wyjściowej u pacjentów z prawidłową funkcją wątroby,
- $\geq 3x$  wartości wyjściowej lub  $\geq 5x$  górnej granicy normy u pacjentów z podniesionym stężeniem aminotransferaz wątrobowych przed leczeniem albo gdy stężenie AIAT jest:
  - postępujące,
  - przetrwałe przez  $\geq 4$  tygodnie,
  - współwystępujące ze wzrostem stężenia bilirubiny,
  - współwystępujące z klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby lub dekompensacji wątrobowej.

Powyższe informacje ze strony internetowej agencji *Health Canada* [28] są tożsame z danymi przedstawionymi w zidentyfikowanej ulotce informacyjnej opublikowanej przez firmę Novartis w sierpniu 2016 roku [31].

Na stronie *Health Canada* [29] odnaleziono również informację o przeprowadzeniu przez agencję przeglądu z zakresu bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu i dotyczącego występowania ciężkich reakcji skórnych w czasie leczenia (w okresie od 1 lipca 2014 roku do 30 września 2014 roku). Nie przedstawiono jednak wyników ww. przeglądu.

#### **URPLW MiPB oraz Uppsala Monitoring Centre**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz *Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych występujących w czasie stosowania eltrombopagu.

### **15.8.2. INNE ŹRÓDŁA INFORMACJI O BEZPIECZEŃSTWIE TERAPII ELTROMBOPAGIEM**

#### **Opis przypadku; Kazemi i wsp., 2016 [30]**

Raport przypadku dotyczy 25-letniego pacjenta przyjętego do szpitala z nieswędząca wysypką skórną oraz gorączką trwającą od 2 dni, a także bólem jamy ustnej oraz zaczerwienionymi oczami. Zmiany skórne pojawiły się na ramionach, a następnie rozprzestrzeniły na twarz, szyję, tułów, pachwiny i nogi. W badaniu fizykalnym u pacjenta obserwowano 1-2 mm rumieniowate, monomorficzne grudki oraz wybroczyny symetrycznie rozsiane na ciele. Na błonie śluzowej jamy ustnej i języka również obserwowano zmiany.

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Pacjent brał udział w badaniu klinicznym ze względu na rozpoznanie odpornej niedokrwistości aplastycznej 6 tygodni przed zdarzeniem. Leczony był za pomocą końskiej globuliny antytymocytowej, prednizonu, cyklosporyny A oraz eltrombopagu podawanego w dawce 150 mg/dobę.

Po przeanalizowaniu stosowanej niedawno terapii, za czynnik odpowiedzialny za objawy uznano eltrombopag, który odstawiono 2 dni po przyjęciu chorego do szpitala, podobnie jak inne przyjmowane wcześniej leki. Ze względu na ciężkość wysypki skórnej, u chorego nie podjęto już próby ponownego leczenia za pomocą eltrombopagu.

### **Informacje dostępne na rządowej stronie internetowej gov.uk (Vigilance, safety alerts and guidance) [32]**

Na stronie internetowej [32] przedstawiono informację o wpływie eltrombopagu na wyniki testów określających m.in. stężenie bilirubiny lub kreatyniny. Do 30 września 2017 roku, podmiot odpowiedzialny za preparat Revolade® otrzymał 9 raportów o odbarwieniu surowicy krwi oraz zaburzeniu/ zafałszowaniu wyników testów oceniających poziom bilirubiny oraz kreatyniny.

W odniesieniu do 9 raportowanych przypadków, w 2 zredukowano dawkę leku, w 2 kolejnych na chwilę przerwano stosowanie eltrombopagu, a w 1 przypadku leczenie zostało zakończone po upływie 4 dni od zaburzonego wyniku testu biologicznego wykonywanego z powodu braku odpowiedzi na leczenie. W 2 przypadkach, incydenty te nie skutkowały redukcją dawki leku, a w 2 ostatnich nie raportowano podjętych kroków.

W niniejszym alercie podkreślono, że eltrombopag nie zaburza testowania aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz stężenia mocznika we krwi.

### **Badanie prospektywne: NCT01703169 [7] (nieopublikowane)**

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie działania/ zdarzenia niepożądane raportowane w grupie 13 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną w postaci od umiarkowanej do bardzo ciężkiej, w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata, które przedstawiono na stronie rejestru badań klinicznych [7] (ostatnia aktualizacja danych – październik 2017 r.).

**Tabela 28. Profil bezpieczeństwa eltrombopagu; zdarzenia/ działania niepożądane (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych) raportowane w okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat [7].**

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana N=13
<b>Jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane</b>	13 (100,0%)
Anemia	3 (23,08%)
Wybroczyny	11 (84,62%)
Odczyny/ reakcje po transfuzji krwi	1 (7,69%)
Arytmia	1 (7,69%)
Ból w klatce piersiowej	1 (7,69%)

<b>Zmętnienie soczewki</b>	1 (7,69%)
<b>Zażółcenie twardówki oka</b>	2 (15,38%)
Ból brzucha	1 (7,69%)
Zaparcie	1 (7,69%)
Biegunka	2 (15,38%)
<b>Suchość w jamie ustnej</b>	1 (7,69%)
<b>Nudności</b>	2 (15,38%)
<b>Żylaki odbytu</b>	1 (7,69%)
Zaburzenia ogólne; bóle	2 (15,38%)
Dreszcze	1 (7,69%)
<b>Obrzęki</b>	4 (30,77%)
<b>Zmęczenie</b>	7 (53,85%)
Nocne poty	1 (7,69%)
Splenomegalia	1 (7,69%)
<b>Hipertrofia dziąseł</b>	1 (7,69%)
<b>Zmiany na dziąsłach</b>	1 (7,69%)
Zapalenie ucha	1 (7,69%)
Zapalenie dróg moczowych	2 (15,38%)
<b>Łatwe siniaczenie skóry</b>	3 (23,08%)
<b>Wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej</b>	1 (7,69%)
<b>Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej</b>	3 (23,08%)
<b>Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej</b>	3 (23,08%)
<b>Wzrost stężenia bilirubiny</b>	4 (30,77%)
<b>Wzrost stężenia kreatyniny</b>	3 (23,08%)
Hipoalbumemia	1 (7,69%)
<b>Wzrost masy ciała</b>	4 (30,77%)
Odwodnienie	1 (7,69%)
Hiperglikemia	1 (7,69%)
Hipokalcemia	2 (15,38%)
Hiponatremia	2 (15,38%)
Ból pleców	2 (15,38%)
Skurcze	2 (15,38%)
<b>Zawroty głowy</b>	1 (7,69%)
Zaburzenia smaku	2 (15,38%)
<b>Bóle głowy</b>	1 (7,69%)
Zapalenie nerwu kulszowego	1 (7,69%)
<b>Drżenie</b>	1 (7,69%)
Niepokój	1 (7,69%)
<b>Splątanie</b>	1 (7,69%)
<b>Bezsenna</b>	2 (15,38%)
Dyzuria	1 (7,69%)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (7,69%)
<b>Niewydolność nerek</b>	2 (15,38%)
<b>Krwotok miesięczkowy</b>	2 (15,38%)
Krwawienie z nosa	2 (15,38%)
Hipoksja	2 (15,38%)
Zatkanie nosa	2 (15,38%)
<b>Infekcje układu oddechowego</b>	1 (7,69%)



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<b>Skrócenie oddechu</b>	1 (7,69%)
<b>Plamica skóry</b>	5 (38,46%)
<b>Brązowienie skóry</b>	2 (15,38%)
<b>Suchość skóry</b>	1 (7,69%)
<b>Siniaki</b>	2 (15,38%)
<b>Rumień</b>	1 (7,69%)
<b>Zwiększenie owłosienia twarzy</b>	1 (7,69%)
<b>Żółtaczka</b>	2 (15,38%)
<b>Ból w jamie ustnej</b>	2 (15,38%)
<b>Bładość skóry</b>	3 (23,08%)
<b>Wysypka</b>	3 (23,08%)
<b>Pleśniawki</b>	1 (7,69%)
<b>Krwiaki</b>	1 (7,69%)
<b>Uderzenia gorąca</b>	1 (7,69%)
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	2 (15,38%)

## 15.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 29. Ocena jakości/ wiarygodności jednoramiennego badania [1]-[3] zgodnie z kryteriami NICE [91].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Badanie [1]-[3]	Badanie [34]
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	TAK
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	NIE
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	NIE
Ocena maksymalna	0-8 punktów	6 punktów	6 punktów

Ocena wiarygodności prospektywnych badań jednoramiennych [4]-[5] oraz [6]-[7] według kryteriów opracowanych przez NICE nie jest możliwa ze względu na brak pełnotekstowych publikacji ww. badań i brak wystarczających informacji do przeprowadzenia dokładnej oceny (dostępne dane obejmują abstrakt konferencyjny i informacje z rejestru badań klinicznych [[www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/)]).

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## 15.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 30. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – badania [8], [9].

Pytanie		Lengline i wsp. 2018 [8]	Hwang i wsp. 2018 [9]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna		
		Wybrana z odmiennej populacji	*	*
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	
	Nie			
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na__ (podać najbardziej istotny czynnik): stosowanie eltrombopagu w ramach leczenia pierwszej linii		
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
Brak informacji		*		

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Ocena wiarygodności badania kliniczno-kontrolnego (ang. *case-control*) [13]-[14] w skali NOS jest niemożliwa do wykonania ze względu na dostępność badania jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

## 15.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 31. Ocena metodologii przeglądu systematycznego [22] w skali AMSTAR\*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	McCormack 2015 [22]
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak
<b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak
<b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy <sup>^</sup>
<b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoeconomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (opis 1 badania <sup>^</sup> w tekście opracowania)
<b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy <sup>^</sup>
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak
<b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi <sup>2</sup> do oceny homogeniczności, I <sup>2</sup> ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Czy podano informacje o konfliktach interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>	<b>6 punktów</b>
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	-	Umiarkowana

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

<sup>^</sup>w opracowaniu uwzględniono jedynie dostępne wcześniej badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej eltrombopagu w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej.

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



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

Tabela 32. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza														
<b>Hematologiczna odpowiedź na leczenie według kryteriów National Institutes of Health (NIH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź płytkowa (ang. <i>platelet response</i>) definiowana jako wzrost liczby płytek krwi o <math>\geq 20\ 000/\mu\text{l}</math> (<math>20 \times 10^9/\text{l}</math>) względem wartości wyjściowej lub brak konieczności transfuzji płytek krwi przez co najmniej 8 tygodni u pacjentów, u których wcześniej transfuzje były konieczne;</li> <li>- odpowiedź erytroidalna (ang. <i>erythroid response</i>) definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny o <math>\geq 1,5</math> g/dl, bez konieczności transfuzji, u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny wynosiło <math>&lt; 9</math> g/dl przed rozpoczęciem badania lub zmniejszenie o <math>\geq 4</math> jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonych przez 8 kolejnych tygodni, w porównaniu do stanu w czasie 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>- odpowiedź neutrofilów (ang. <i>neutrophil response</i>) definiowana jako bezwzględny wzrost liczby neutrofilów o <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math> (<math>&gt; 0,5 \times 10^9/\text{l}</math>); u pacjentów, u których wyjściowa liczba neutrofilów wynosiła <math>&lt; 500/\mu\text{l}</math> odpowiedź definiowana jako wzrost liczby neutrofilów o <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math> lub co najmniej 100% wzrost powyżej wartości wyjściowej [1], [2].</li> </ul>														
<b>Odpowiedź na leczenie w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej według kryteriów Camitta</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jest jako uzyskanie następujących parametrów hematologicznych: granulocyty $> 1\ 500/\mu\text{l}$ , liczba płytek krwi $> 150\ 000/\mu\text{l}$ lub/i stężenie hemoglobiny mieszczące się w normie odpowiedniej dla wieku, Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako uniezależnienie od transfuzji krwi lub niespełnienie kryteriów dla ciężkiej postaci choroby [34].														
<b>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE wersja 3.</b>	Klasyfikacja służąca m.in. do oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych; <ol style="list-style-type: none"> <li>1. stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane.</li> <li>2. stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane.</li> <li>3. stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane.</li> <li>4. stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące upośledzenie funkcjonowania.</li> <li>5. stopień nasilenia: zgon spowodowany działaniem niepożądanym.</li> </ol>														
<b>The Medical Outcomes Study 36-Items Short - Form Health Survey; SF-36</b>	Kwestionariusz SF-36 jest ogólnym narzędziem do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i> , PF) – zawiera 10 pozycji, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i> , RP) – 4 pozycje, dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i> , BP) – 2 pozycje, ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i> , GH) – 5 pozycji, vitalność (ang. <i>Vitality</i> , VT) – 4 pozycje, funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i> , SF) – 2 pozycje, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. <i>role emotional</i> , RE) – 3 pozycje poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i> , MH) – 5 pozycji. Po przeliczeniu, według określonych zasad, punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia														
<b>MedDRA; Medical Dictionary for Regulatory Activities</b>	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.														
<b>Skala sprawności ogólnej pacjenta według ECOG/ WHO/ Zubroda</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.
	Stopień	Charakterystyka													
	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.													
	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.													
	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.													
	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.													
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.														
5	Zgon.														
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World health Organization</i> ), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .															
[Źródło: <a href="http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/">http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/</a> ]															

## 15.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 33. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systematic 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 34. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [87].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



	raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 35. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

		Pytanie	Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów	Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) <sup>^^</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu	
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
	Wybór grupy kontrolnej	Brak opisu	
		Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwerifikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu	
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak	Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.<sup>^^</sup>Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 36. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [91].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby,	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)



<b>nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

Tabela 37. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR\* [92], [93].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Czy założenia badania przyjęto „a priori”?</b> Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?</b> Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</b> Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i> ). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?</b> Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?</b> Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?</b> W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?</b> W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu $\chi^2$ do oceny homogeniczności, $I^2$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?</b> Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Czy podano informacje o konflikcie interesów?</b> Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-11 punktów</b>

\*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



**Tabela 38. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.**

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	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 39. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	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 40. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

Badacz: ██████████

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
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 (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



**15.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU**

**Dane podstawowe**

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/ autorzy Analizy klinicznej:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 09.11.2018 <u>Analiza kliniczna:</u> 09.11.2018

<b>Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku</b>	
<b>Badanie pierwotne</b>	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
<b>Badanie wtórne</b>	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
<b>Porównanie</b>	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.
<b>Przegląd systematyczny</b>	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. 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.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: październik 2018)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 06.11.2018)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3., jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4. oraz 2.6.1.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4. oraz rozdz. 15.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4.</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4.</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4.</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4.</li> </ul>
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9.1.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 10. (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. (2.5.1.)</li> </ul> <p><u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3. ; rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 3.</li> </ul>
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: brak badań z grupą kontrolną; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: wybór komparatora - rozdz. 4.1.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.</p>

15.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



<i>przedmiot badań; metodyki badań?</i>	
<b>4.3.</b> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
<b>4.4.</b> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.3.; 15.2.
<b>4.5.</b> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodycie umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: nie dotyczy – brak badań kontrolowanych</li> <li>kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> <li>opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> <li>charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> <li>charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> <li>wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> <li>informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 15.4.</li> <li>wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.</li> </ul>
<b>4.6.</b> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5.3.
<b>4.7.</b> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u> , pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8., rozdz. 15.8.
<b>5.</b> Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Jednym w wybranych komparatorów jest najlepsza opieka wspomagająca/ leczenie zachowawcze.
<b>6.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.
<b>7.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



## 15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą, ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	09.11.2018

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 15.1. (nie zidentyfikowano badań RCT, ale uwzględniono badania jednoramienne prospektywne, jak i obserwacyjne - retrospektywne)
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 15.1.; protokół w Aneksie (15.13 Tabele pomocnicze)
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.



<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<p><i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i></li> <li>• <i>użyte filtry,</i></li> <li>• <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 15.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy rozróznilo doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5.; rozdz. 6., rozdz. 7.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 15.1.3.



Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<i>poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.12.; rozdz. 15.13.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Nie dotyczy (niezidentyfikowano badań RCT)
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.9.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 9.1.; rozdz. 15.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 7.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja)..
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Nie dotyczy (nie zidentyfikowano badań kontrolowanych).
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 15.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7; rozdz. 15.5.

<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5.3.; rozdz. 6.; rozdz. 7.2. (zestawienie opisowe).
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 15.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Wyniki zestawiono w formie opisowej.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 15.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5.3.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 15.5.
<b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>metodę Buchera,</b></li> </ul>	Nie dotyczy.

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>porównanie mieszane/sięciowe (ang. mixed treatment comparison),</i></li> <li>• <i>metodę Bayesa,</i></li> <li>• <i>metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis),</i></li> <li>• <i>metaregresję.</i></li> </ul>	
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive comparison),</i></li> <li>• <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i></li> <li>• <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i></li> </ul>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	Nie dotyczy.
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	Tak, rozdz. 5.2.; rozdz. 8.1.; rozdz. 15.8.
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i></p>	Wyekstrahowano dostępne dane dotyczące ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych.
<p><i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i></p>	Tak
<p><i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i></p>	Tak, rozdz. 8., rozdz. 15.8.
<p><i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i></p>	Tak, rozdz. 8., rozdz. 15.8.
<p><i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i></p>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<p><i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i></p>	Tak, rozdz. 15.8.
<p><i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i></p>	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<p><i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i></p>	Tak, lecz ze względu na brak badań RCT, różnice dotyczyły zmian względem wartości / stanu początkowego.
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i></p>	Nie dotyczy
<p><i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i></p>	Nie dotyczy.

<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 7.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Nie, ze względu na charakter badań i ocenianych efektów, wyniki zestawiono w sposób opisowy
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Dodatkowo rozdz. 8., rozdz. 15.8.
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.