

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1



ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W TERAPII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ Z PRZECIWWSKAZANIAM I DO SPLENEKTOMII



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 13 grudnia 2018 roku

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak OT.4331.17.2019.KP.2 23 maja 2019 o opis dwóch przeglądów systematycznych.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	10
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	11
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	11
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	11
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	12
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	12
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	13
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	14
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	14
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	15
2.5. Analiza statystyczna wyników	15
2.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	16
3. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH	17
3.1. Wynik przeszukania baz informacji medycznej – badania kliniczne włączone do AK.....	17
3.2. Charakterystyka badań klinicznych.....	21
3.2.1. Badania kliniczne dla ELT	21
3.2.2. Badania kliniczne dla ROM.....	26
3.2.3. Badanie obserwacyjne dla ELT i ROM.....	30
3.3. Ocena homogeniczności badań klinicznych	32
4. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA	38
4.1. Porównanie ze standardową terapią.....	38
4.1.1. Odpowiedź na leczenie	38
4.1.2. Krwawienia.....	40
4.1.3. Jakość życia.....	41
4.1.4. Niepowodzenie terapii (przebyte SPL)	43
4.1.5. Zgony	43
4.1.6. Bezpieczeństwo terapii	44
4.2. Porównanie z romiplostymem	46
4.2.1. Odpowiedź na leczenie	46

4.2.2.	Krwawienia.....	47
4.2.3.	Jakość życia.....	48
4.2.4.	Niepowodzenie terapii (przebycie SPL)	49
4.2.5.	Zgony.....	49
4.2.6.	Bezpieczeństwo terapii	49
5.	EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	51
5.1.1.	Odpowiedź na leczenie.....	51
5.1.2.	Krwawienia.....	52
5.1.3.	Jakość życia.....	52
5.1.4.	Niepowodzenie terapii (przebycie SPL)	53
5.1.5.	Zgony.....	53
5.1.6.	Bezpieczeństwo terapii	53
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	54
6.1.	Alerty bezpieczeństwa	54
6.2.	Ocena zdarzeń zakrzepowo-zatorowych	57
7.	WYNIKI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	59
8.	WNIOSKI KOŃCOWE	64
9.	OGRANICZENIA.....	65
10.	DYSKUSJA	66
11.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	69
12.	BIBLIOGRAFIA	70
13.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	75
ANEKS A.	PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ	80
A.1.	Strategie wyszukiwania badań.....	80
A.2.	Badania wykluczone z analizy	84
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	94
B.1.	Charakterystyka badań klinicznych.....	94
B.1.1.	Charakterystyka badań dla eltrombopagu.....	94
B.1.2.	Charakterystyka badań dla romiplostymu	99
B.1.3.	Charakterystyka badań dla eltrombopagu i romiplostymu.....	102
B.2.	Metodyka badań oraz ocena wiarygodności badań.....	103
ANEKS C.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PORÓWNIANIA ELTROMBOPAGU Z BSC.....	107

C.1.	Populacja z zachowaną śledzioną	107
C.1.1.	Odpowiedź na leczenie	107
C.1.2.	Krwawienia	109
C.1.3.	Jakość życia	110
C.1.4.	Niepowodzenie terapii (przebycie splenektomii)	111
C.1.5.	Zgony	111
C.1.6.	Zdarzenia niepożądane ogółem	112
C.1.7.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa	113
C.2.	Populacja ogólna	115
C.2.1.	Odpowiedź na leczenie	115
C.2.2.	Krwawienia	118
C.2.3.	Jakość życia	121
C.2.4.	Zgony	125
C.2.5.	Zdarzenia niepożądane ogółem	125
C.2.6.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa	127
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PORÓWNANIA ROMIPILOSTYMU Z BSC	138
D.1.	Odpowiedź na leczenie	138
D.2.	Krwawienia	140
D.3.	Jakość życia	142
D.4.	Niepowodzenie terapii (przebycie splenektomii)	142
D.5.	Zgony	143
D.6.	Zdarzenia niepożądane ogółem	143
D.7.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa	144
ANEKS E.	WYNIKI METAANALIZ	148
E.1.	Eltrombopag	148
E.1.1.	Populacja ogółem	148
E.1.2.	Populacja bez SPL	161
E.2.	Romiplostym	162
ANEKS F.	PORÓWNANIE POŚREDNIE	164
F.1.	Metodyka	164
F.2.	Wyniki porównania pośredniego eltrombopagu z romiplostymem w populacji pacjentów po splenektomii	165
ANEKS G.	FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ	167

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BD	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CTCAE	Skala do oceny nasilenia AEs (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
BSC	Najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (<i>Best supportive care</i>)
EHA	Europejskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>European Hematology Association</i>)
ELT	Eltrombopag
FACIT-Fatigue	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The functional assessment of chronic illness therapy fatigue questionnaire</i>)
FACT-Th6	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The functional assessment of cancer therapy thrombocytopenia questionnaire</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
i.v.	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
ITT	Zgodność z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (<i>Intravenous immunoglobulin</i>)
mc	Masa ciała
MEI-SF	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The motivation and energy inventory-short form questionnaire</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)

NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR) (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
ns	Wynik/różnica nieistotne statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OB	Okres obserwacji
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (<i>p value</i>)
PLT	Płytki krwi (<i>Platelets</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem badania (<i>Per Protocol Analysis</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
ROM	Romiplostym
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
SPL	Splenektomia
TPO-R	Receptor dla trombopoetyny (<i>Thrombopoietin Receptor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu (ELT) u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (*primary immune thrombocytopenia*; ITP) wykazujących niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane oraz porównanie go z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC), a także względem romiplostymu (ROM).

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących eltrombopag z BSC i ROM, a także prac umożliwiających porównanie pośrednie terapii. Poszukiwano randomizowanych (RCT) i nierandomizowanych (nRCT) prób klinicznych oraz badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2434 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1842 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 166 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono:

- dla ELT:
 - 3 badania RCT porównujące ELT z BSC: Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE,
 - 2 badania nRCT: REPEAT, EXTEND,
- dla ROM:
 - 2 badania RCT porównujące ROM z BSC: Kuter 2008, Kuter 2010,
 - 2 badania nRCT: Kuter 2013, Janssens 2015,
- dla ELT i ROM:
 - 1 badanie obserwacyjne: Mazza 2016,
 - 6 przeglądów systematycznych.

■ Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów z zachowaną śledziona (bez przebytej SPL)

Wyniki dla porównania eltrombopagu z BSC

Analiza porównawcza przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że **eltrombopag w porównaniu z BSC przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledziona.**

Stosowanie eltrombopagu prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej:

- **wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie:**
 - po 6 tygodniach terapii (RR = **5,56 [2,39; 12,96]**),
 - co najmniej raz w trakcie trwania badania (OR = **9,41 [4,51; 19,62]**),
 - trwałej lub przejściowej (RR = **4,75 [2,14; 10,54]**),
 - trwałej (RR = **5,90 [2,00; 17,42]**),
- zmniejszeniem częstości **krwawień** stopnia 2–4. wg WHO istotnych klinicznie (29% vs 45%, RR = 0,63 [0,40; 1,01], **wartość p 0,020**),
- **zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej** (RR = **0,45 [0,24; 0,84]**).

Dane pochodzące z badań randomizowanych i z badania obserwacyjnego potwierdzają wyniki uzyskane w ramach prób randomizowanych.

Wyniki dla porównania eltrombopagu z romiplostymem

Ze względu na heterogeniczność metodyczną pomiędzy badaniami oraz różnice w definicji punktów końcowych przeprowadzono wyłącznie porównanie pośrednie jakościowe bez dostosowania. Wyniki badań randomizowanych wskazują, że eltrombopag i romiplostym są lekami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do zwiększenia liczby płytek krwi oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leczenie ratunkowe.

W badaniu obserwacyjnym więcej pacjentów leczonych ELT uzyskało ogólną, a także całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie w porównaniu z chorymi stosującymi ROM. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był zbliżony dla obu terapii, podobnie jak odsetek pacjentów, u których odnotowano ustąpienie krwawień.

■ Bezpieczeństwo kliniczne w populacji pacjentów z zachowaną śledzioną (bez przebytej SPL)

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że zarówno eltrombopag, jak i romiplostym nie zwiększają ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w tym związanych z leczeniem. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące wśród leczonych ELT i ROM występowały rzadko, a najczęstsze z nich miały charakter niespecyficzny.

■ Wnioski końcowe

W świetle dostępnych dowodów naukowych stosowanie eltrombopagu u pacjentów z przewlekłym ITP z zachowaną śledzioną (w tym z powodu przeciwwskazań do zabiegu jej usunięcia) prowadzi do zwiększenia liczby płytek krwi, redukcji ryzyka krwawień, w tym także krwawień o istotnym klinicznie znaczeniu, a także zmniejszenia częstości stosowania leczenia ratunkowego przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Efektywność kliniczną eltrombopagu, wykazaną w badaniach eksperymentalnych (RCT), potwierdzono również w przedłużeniu badań RCT, a także w ramach badania obserwacyjnego, odzwierciedlającego rzeczywistą praktykę kliniczną.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była **ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu eltrombopag (Revolade®)** u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (*primary immune thrombocytopenia*; ITP) wykazujący niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań, Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej (PICOS)

Obszar	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) wykazujący niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), u których przeprowadzenie zabiegu splenektomii (SPL) jest przeciwwskazane.
Interwencja	Eltrombopag (ELT, Revolade®) stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowywanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Romiplostym (ROM, Nplate®), stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 1 µg/kg mc na tydzień, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 10 µg/kg mc na tydzień) [4], • najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. <i>best supportive care</i>).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • Krwawienia • Zgony • Jakość życia • Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym również ciężkie) • Szczegółowe zdarzenia niepożądane • Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne • Badania nierandomizowane (nRCT) jedno- i wieloramiennie, w tym stanowiące kontynuację badań z randomizacją (ang. <i>extension-phase</i>) • Badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów • Przeglądy systematyczne

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie / weryfikacja strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z ITP, którzy nie przebyli zabiegu splenektomii tj. mają zachowaną śledzionę, w tym pacjenci z przeciwwskazaniami do SPL. <p>Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS (Tabela 1), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</p> <p>W przypadku badań klinicznych bez randomizacji oraz obserwacyjnych kryteria włączenia spełniały badania, w których co najmniej 90% pacjentów nie zostało poddanych SPL, lub w których zaprezentowano dane w podgrupach z uwzględnieniem statusu splenektomii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wtórną ITP
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • ELT (Revolade®) stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 50 mg/dobę, następnie dostosowywanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 75 mg/dobę) 	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat dawkowania inny niż zarejestrowany

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • ROM (Nplate®), stosowany doustnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, w dawce początkowej 1 µg/kg mc na tydzień, następnie dostosowanej do potrzeb pacjenta (dawka maksymalna 10 µg/kg mc na tydzień) • BSC <p>W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących eltrombopag ze wskazanymi komparatorami, a w przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem i bez dostosowania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat dawkowania inny niż zarejestrowany
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • Krwawienia • Zgony • Jakość życia • Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym również ciężkie) • Szczegółowe zdarzenia niepożądane • Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne • Badania nierandomizowane (nRCT) jedno- i wieloramienne, w tym stanowiące kontynuację badań z randomizacją (ang. <i>extension-phase</i>) • Badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów • Przeglądy systematyczne <p>W przypadku badań nRCT i obserwacyjnych do analizy włączano badania przeprowadzone na ≥10 pacjentach</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opis pojedynczego przypadku (<i>case study</i>)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do badań dostępnych w formie pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • x

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka [REDACTED].

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hematologiczną (BSH, PTHiT, ASH, EHA, ISEH, PDSA, CHS),
- strony producentów leków (GlaxoSmithKline, Amgen, Roche),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA).

Ostatniego wyszukiwania w bazach informacji medycznej dokonano 25 czerwca 2018 roku. W przeszukaniu aktualizacyjnym przeprowadzonym 6 września 2018 roku nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy, natomiast w przeszukaniu aktualizacyjnym przeprowadzonym w dniu 28 listopada 2018 roku odnaleziono 3 nowe publikacje. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wyniósł 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks G).

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

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

- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?
- Czy badanie miało grupę kontrolną?

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

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

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

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

2.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji innego analityka [REDACTED].

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano tylko wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci zmian.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010, MS Excel 2013 i Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

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

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

3. Wyszukiwanie badań klinicznych

3.1. Wynik przeszukania baz informacji medycznej – badania kliniczne włączone do AK

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2434 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1842 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 166 pozycji bibliograficznych.

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 72 publikacji (Rysunek 1, Tabela 3, Tabela 4):

- dla ELT:
 - 3 badania RCT porównujące ELT z BSC: Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, opisane w 25 publikacjach,
 - 2 badania nRCT: REPEAT, EXTEND, opisane w 32 publikacjach,
- dla ROM:
 - 2 badania RCT porównujące ROM z BSC: Kuter 2008, Kuter 2010, opisane w 15 publikacjach,
 - 2 badania nRCT: Kuter 2013, Janssens 2015, opisane w 5 publikacjach,
- dla ELT i ROM:
 - 1 badanie obserwacyjne: Mazza 2016, opisane w 1 publikacji
 - 6 przeglądów systematycznych opisanych w 7 publikacjach.

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej **nie zidentyfikowano badań klinicznych dla ELT w całości przeprowadzonych na populacji pacjentów bez wykonanego zabiegu SPL (z zachowaną śledzioną) i z obecnością przeciwwskazań do tego zabiegu.** Odnaleziono natomiast badania przeprowadzone w populacji ogólnej, obejmujące pacjentów z ITP bez względu na przebytą SPL, przy czym dostępne były wyniki także w odpowiedniej subpopulacji. Należy podkreślić, że we wszystkich włączonych badaniach RCT w toku procesu randomizacji uwzględniono stratyfikację ze względu status SPL (brak lub przebyty zabieg usunięcia śledziony), co oznacza, że w subpopulacji pacjentów bez przebytej SPL rozkład czynników zakłócających jest losowy, a tym samym wiarygodność jest taka sama, jakby dane pochodziły z badania randomizowanego w całości przeprowadzonego na chorych z zachowaną śledzioną.

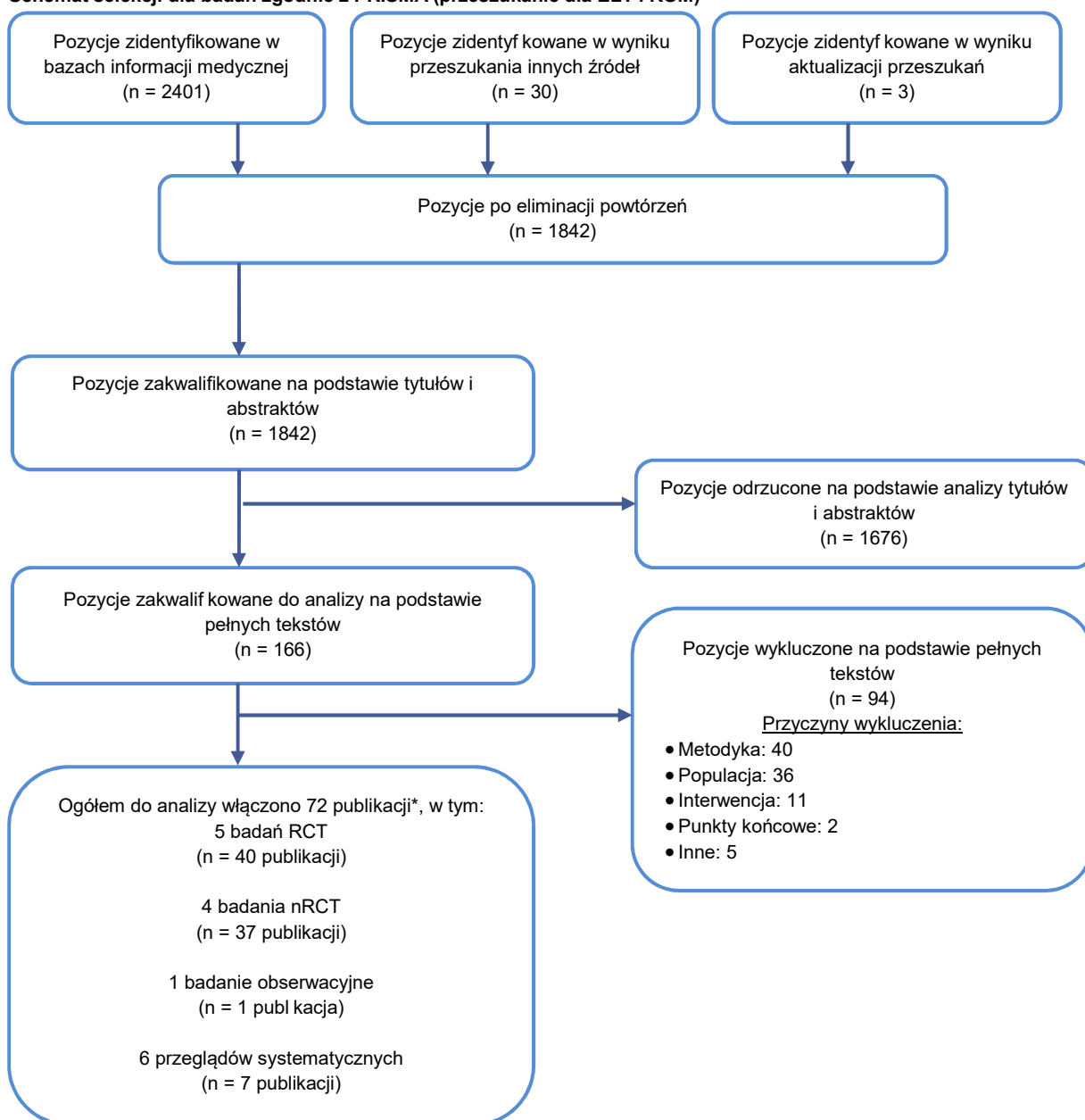
W badaniach nie określono, czy brak przebycia SPL wynikał z obecności przeciwwskazań do tego zabiegu. [REDACTED]

[REDACTED] że populacja z odnalezionych badań z ITP z zachowaną śledzioną odpowiada populacji docelowej analiz.

Analizę efektywności klinicznej ELT przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji pacjentów z przewlekłym ITP bez wykonanego zabiegu splenektomii tj. z zachowaną śledzioną (Tabela 4).

Dla ROM zidentyfikowano badania kliniczne w całości przeprowadzone na populacji pacjentów bez wykonanego zabiegu SPL (z zachowaną śledzioną), stąd analiza efektywności klinicznej ROM została przeprowadzona jedynie w populacji pacjentów z przewlekłym ITP bez wykonanego zabiegu splenektomii (Tabela 4).

Rysunek 1.
Schemat selekcji dla badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla ELT i ROM)



* Niektóre publikacje odnosiły się do więcej niż jednego badania, dlatego suma publikacji opisujących poszczególne badania jest wyższa niż suma publikacji włączonych do analizy ogółem.

Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do AK, pacjenci z ITP bez SPL

Badanie	Publikacja	Ref.	Porównanie	Rodzaj publikacji
Badania RCT dla ELT				
Bussel 2007	Bussel 2007	[6]	ELT	Publikacja pełnotekstowa
Bussel 2009	Bussel 2009a	[7]	ELT vs BSC	Publikacja pełnotekstowa
	Cheng 2011	[8]		Publikacja pełnotekstowa
	Brak autora 2011	[9]		Errata do publikacji Cheng 2011
	Stasi 2009	[10]	ELT vs BSC	Abstrakt konferencyjny
	Olney 2010	[11]		Abstrakt i poster konferencyjny
	Cheng 2009	[12]		Abstrakt konferencyjny
	Pabinger 2010	[13]		Abstrakt konferencyjny
Badania RCT dla ROM				
Kuter 2008	Kuter 2008	[14]	ROM vs BSC	Publikacja pełnotekstowa
	Jamali 2009	[15]		Publikacja pełnotekstowa
	Weitz 2012	[16]		Publikacja pełnotekstowa
	George 2008	[17]		Publikacja pełnotekstowa
	Michel 2009	[18]		Abstrakt konferencyjny
Kuter 2010	Kuter 2010	[19]	ROM vs BSC	Publikacja pełnotekstowa
	Kuter 2012	[20]		Publikacja pełnotekstowa
	Stasi 2012	[21]		Publikacja pełnotekstowa
	Kuter 2009	[22]		Abstrakt konferencyjny
	Rummel 2009	[23]		Abstrakt konferencyjny
Badania nRCT				
REPEAT	Bussel 2013	[24]	ELT	Publikacja pełnotekstowa
	Bussel 2008a	[25]		Abstrakt i poster konferencyjny
EXTEND (przedłużenie do Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, REPEAT)	Saleh 2013	[26]	ELT	Publikacja pełnotekstowa
	Wong 2017	[27]		Publikacja pełnotekstowa
	Brynes 2015	[28]		Publikacja pełnotekstowa
	Khelif 2018	[29]		Publikacja pełnotekstowa
	Wong 2016a	[30]		Abstrakt konferencyjny
	Khelif 2016	[31]		Abstrakt konferencyjny
	Wong 2016b	[32]		Abstrakt konferencyjny
	Bussel 2016	[33]		Abstrakt konferencyjny
	Grotzinger 2012a	[34]		Abstrakt konferencyjny
	Bussel 2008b	[35]		Abstrakt konferencyjny
	Brynes 2011	[36]		Abstrakt konferencyjny
	Grotzinger 2012b	[37]		Abstrakt konferencyjny
	Cheng 2008	[38]		Abstrakt i poster konferencyjny

Badanie	Publikacja	Ref.	Porównanie	Rodzaj publikacji	
	Fogarty 2009	[39]		Abstrakt i poster konferencyjny	
Kuter 2013	Kuter 2013	[40]	ROM	Publikacja pełnotekstowa	
	Bussel 2009b	[41]		Publikacja pełnotekstowa	
Janssens 2015	Janssens 2015	[42]	ROM	Publikacja pełnotekstowa	
Badania obserwacyjne					
Mazza 2016	Mazza 2016	[43]	ELT, ROM	Publikacja pełnotekstowa	
Raporty do badań włączonych do analizy klinicznej					
Kuter 2008	FDA 2008	[44]	ROM	Raport	
	EMA 2008	[45]		Raport	
Kuter 2008, Kuter 2010	Raport EMA 2016	[46]		Raport	
Kuter 2010	ClinicalTrials. NCT00415532	[47]		Raport	
Janssens 2015	ClinicalTrials. NCT00508820	[48]		Raport	
Kuter 2013	ClinicalTrials, NCT00116688	[49]		Raport	
Bussel 2007	GSK. TRA100773A	[50]		Raport	
	GSK. TRA100773B	[51]		Raport	
Bussel 2007, Bussel 2009	FDA 2008	[52]		Raport	
Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, REPEAT, EXTEND	EMA 2010	[53]		Raport	
	EMA 2016	[54]	Raport		
Kuter 2008, Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, REPEAT, EXTEND	NICE 2012	[55]	ELT	Raport	
RAISE	GSK. TRA102537	[56]	ELT, ELT vs BSC	Raport	
	ClinicalTrials. NCT00370331	[57]		Raport	
EXTEND	ClinicalTrials NCT00351468	[58]		Raport	
REPEAT	ClinicalTrials. NCT00424177	[59]		Raport	
	GSK. TRA108057	[60]		Raport	
Publikacje zawierające wyniki dla kilku badań RCT i/lub nRCT					
Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, EXTEND, REPEAT	Tarantino 2013	[61]		ELT, ELT vs BSC	Publikacja pełnotekstowa
	Tarantino 2014	[62]			Publikacja pełnotekstowa
	Tarantino 2010	[63]			Abstrakt konferencyjny
	Bussel 2010	[64]			Abstrakt konferencyjny
	Cooper 2011	[65]	Abstrakt konferencyjny		
	Bussel 2009c	[66]	Abstrakt konferencyjny		
	Stasi 2010	[67]	Abstrakt konferencyjny		
	Maddrey 2009	[68]	Abstrakt konferencyjny		
	Olney 2011	[69]	Abstrakt konferencyjny		

Badanie	Publikacja	Ref.	Porównanie	Rodzaj publikacji
RAISE, REPEAT, EXTEND	Saleh 2009	[70]		Abstrakt konferencyjny
Przeglądy systematyczne				
Arai 2018	Arai 2018	[71]	ELT vs ROM	Publikacja pełnotekstowa
Bylsma 2018	Bylsma 2018	[72]	ELT vs ROM	Publikacja pełnotekstowa
Zhang 2018	Zhang 2018	[73]	ELT vs ROM	Publikacja pełnotekstowa
Wang 2016	Wang 2016	[74]	ELT vs ROM	Publikacja pełnotekstowa
Catala-Lopez 2012	Catala-Lopez 2012	[75]	ELT vs ROM	Publikacja pełnotekstowa
Catala-Lopez 2015^a	Catala-Lopez 2015	[76]	ELT vs ROM	Publikacja pełnotekstowa
Zeng 2011	Zeng 2011	[77]	ELT vs ROM	Publikacja pełnotekstowa

a) Publikacja Catala-Lopez 2015 stanowi aktualizację przeglądu systematycznego Catala-Lopez 2012.

Tabela 4.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Typ badania	ELT (populacja ogółem)	ELT (populacja bez SPL)	ROM (populacja bez SPL)	ELT i ROM (populacja ogółem)	ELT i ROM (populacja bez SPL)
RCT	<ul style="list-style-type: none"> • RAISE • Bussel 2007 • Bussel 2009 	<ul style="list-style-type: none"> • RAISE • Bussel 2007 • Bussel 2009 	<ul style="list-style-type: none"> • Kuter 2008 • Kuter 2010 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak badań 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak badań
Kliniczne bez randomizacji (nRCT)	<ul style="list-style-type: none"> • EXTEND • REPEAT 	<ul style="list-style-type: none"> • EXTEND • REPEAT 	<ul style="list-style-type: none"> • Kuter 2013 • Janssens 2015 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak badań 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak badań
Obserwacyjne	<ul style="list-style-type: none"> • Brak badań 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak badań 	<ul style="list-style-type: none"> • ND^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Mazza 2016 	<ul style="list-style-type: none"> • Mazza 2016
Przeglądy systematyczne	<ul style="list-style-type: none"> • ND^b 	<ul style="list-style-type: none"> • ND^b 	<ul style="list-style-type: none"> • ND^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Arai 2018 • Zhang 2018 • Bylsma 2018 • Wang 2016 • Catala-Lopez 2015^c • Catala-Lopez 2012 • Zeng 2011 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak PS

a) Brak badań wyłącznie dla ELT. Ze względu na obecność badania dla ELT i ROM (Mazza 2016) a także brak badań obserwacyjnych wyłącznie dla ELT – do analizy klinicznej nie włączono badań oceniających wyłącznie ROM.

b) Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których porównano ELT z ROM w populacji ogólnej z ITP oraz wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL (z zachowaną śledziona).

c) Publikacja Catala-Lopez 2015 stanowi aktualizację przeglądu systematycznego Catala-Lopez 2012.

3.2. Charakterystyka badań klinicznych

3.2.1. Badania kliniczne dla ELT

3.2.1.1. Badania randomizowane

Odnalezione prace zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem w układzie grup równoległych. Dwie prace były dwuramienne, w ramach których porównano ELT z BSC (Bussel 2009, RAISE), natomiast jedno badanie było czteroramienne

(Bussel 2007), gdzie porównano 3 różne dawki ELT względem BSC. We wszystkich badaniach zastosowano prawidłowe metody randomizacji ze stratyfikacją, która uwzględniała m.in. status splenektomii (tak vs nie). Łącznie w badaniach wzięło udział 428 pacjentów z przewlekłą ITP, w tym 259 pacjentów bez przebytego zabiegu splenektomii.

Według oceny Cochrane, ryzyko błędu systematycznego w badaniu RAISE oceniono jako niskie we wszystkich obszarach. Natomiast ryzyko błędu systematycznego w badaniu Bussel 2007 oraz Bussel 2009 oceniono jako niskie we wszystkich obszarach z wyjątkiem ryzyka błędu selekcji w związku (brak informacji dot. ukrycia kodu alokacji) oraz błędu detekcji (brak informacji dot. zaślepienia oceny wyników).

Odnalezione badania zaprojektowano do oceny odpowiedzi na leczenie:

- w badaniach Bussel 2007 i Bussel 2009 odpowiedź zdefiniowano jako osiągnięcie liczby płytek wynoszącej co najmniej 50 tys./mm³ po 6 tygodniach terapii,
- w badaniu RAISE jako uzyskanie liczby płytek w zakresie od 50 do 400 tys./mm³ w trakcie trwania badania; zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria zakładające, że nadmierny wzrost liczby płytek, tj. powyżej górnej granicy normy, traktowany jest jako brak odpowiedzi (Tabela 9).

Wyniki w odnalezionych pracach analizowano zgodnie z ITT (RAISE) lub ze zmodyfikowaną ITT, w której uwzględniono wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie, u których wyjściowy poziom płytek krwi nie przekraczał 30 tys./mm³ (Bussel 2007, Bussel 2009).

We wszystkich badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP w wywiadzie (≥6 mies.), po niepowodzeniu ≥1 terapii z liczbą płytek krwi <30 tys./mm³ (populacja ogólna). Mediana wieku w poszczególnych badaniach wahała się od 47 do 53 lat. Odsetek chorych z zachowaną śledzioną wahał się natomiast od 52% do 66%. Tylko w jednej pracy (RAISE) określono wyjściowy poziom płytek, którego mediana wynosiła 16 tys./mm³.

W badaniu RAISE, oprócz opisanej powyżej charakterystyki populacji ogólnej, zaprezentowano charakterystykę wyjściową podgrupy bez przebytej splenektomii (populacja docelowa niniejszej analizy). W populacji pacjentów bez splenektomii mediana wieku wahała się od 47 do 56 lat, a mediana wyjściowej liczby płytek od 16 do 18 tys./mm³.

W badaniu Bussel 2007 oceniano 3 różne dawki ELT (30, 50, 75 mg/d) względem placebo w terapii dodanej do BSC. W pozostałych badaniach terapię rozpoczynano od dawki 50 mg/d, dopuszczając możliwość modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej 75 mg/d. Okres interwencji w badaniach RCT wahał się od 6 (Bussel 2007, Bussel 2009) do 26 tygodni (RAISE). We wszystkich pracach umożliwiono pacjentom kontynuację terapii ITP rozpoczętych przed włączeniem do badania klinicznego, pod warunkiem utrzymywania stabilnej dawki. W zależności od badania stosowano następujące preparaty: GKS, AZA, DAN, CsA, MFM (Tabela 6). W ramach terapii dodatkowej nie stosowano IVIG. Odsetek pacjentów, u których stosowano terapie dodatkowe, wahał się od 21 do 50% pacjentów (Tabela 6).

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

Tabela 5.
Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ELT z BSC

Badanie	N	Mediana wieku (w latach)	% bez SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	PLT ≤ 15 tys./mm ³ [% pacjentów]	Wcześniejsza terapia (≥2)	OB [tyg.]
Populacja ogólna							
Bussel 2007	88 vs 29	50	53 vs 52	BD	48 vs 48	74 vs 72	12 ^a
Bussel 2009	76 vs 38	47 vs 51	59 vs 63	BD	50 vs 45	74 vs 68	12 ^a
RAISE	135 vs 62	47 vs 53	63 vs 66	16 vs 16	50 vs 49 ^b	78 vs 81	30 ^c
Populacja bez SPL							
Bussel 2007	<i>Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących charakterystykę wyjściową pacjentów bez przebytej splenektomii.</i>						
Bussel 2009	<i>Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących charakterystykę wyjściową pacjentów bez przebytej splenektomii.</i>						
RAISE	85 vs 41	47 vs 56	100 vs 100	16 vs 18	BD	65 vs 73	30 ^c

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

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

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

Tabela 6.
Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ELT z BSC

Badanie	Dawka ELT [mg/dobę]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Bussel 2007	30 / 50 / 75	36 vs 21	TAK^a ; leki immunosupresyjne, w tym głównie GKS	TAK ; BD
Bussel 2009	Początkowa: 50 Dawka max.: 75	42 vs 45	TAK^a ; GKS, AZA, DAN, CsA, MFM	TAK ; BD
RAISE	Początkowa: 50 Dawka max.: 75	47 vs 50/ 42 vs 44 ^b	TAK^a ; CsA, MFM, DAN	TAK ; zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej w <i>baseline</i> , transfuzja płytek krwi, SPL ^b

a) Dozwolone leki i terapie stosowane przed rozpoczęciem badania,

b) dotyczy pacjentów z zachowanym organem – dane dla populacji bez SPL.

3.2.1.2. Badania nierandomizowane

Obie zidentyfikowane prace to wielośrodkowe, nierandomizowane, otwarte próby kliniczne bez grupy kontrolnej. Badanie REPEAT zaprojektowano do oceny skuteczności i bezpieczeństwa krótkoterminowej, powtarzanej terapii ELT, z kolei badanie EXTEND zostało ukierunkowane na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ELT u pacjentów z pierwotną ITP. Badanie EXTEND to badanie typu *extension*, w którym uczestniczyli pacjenci z wcześniej zakończonych badań dla ELT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE, REPEAT). Badanie to rozpoczęło się w 2006 roku,

a zakończone zostało w lipcu 2015 roku. Ostateczne wyniki obejmujące cały okres pracy pochodzą z publikacji Wong 2017, a wyniki pośrednie dostępne są w publikacji Saleh 2012 i obejmują okres od czerwca 2006 roku do lutego 2012 roku.

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

W obu pracach populację stanowili pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia. Odsetek pacjentów bez splenektomii wynosił 70% w badaniu REPEAT oraz 62% w badaniu EXTEND, przy czym w obu przypadkach przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status splenektomii. W żadnej pracy nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów bez splenektomii, dlatego też w opisie wykorzystano dane raportowane dla populacji ogólnej łącznej. Mediana wieku wynosiła 50 lat w badaniu EXTEND i 51 lat w badaniu REPEAT. Do badania REPEAT włączano pacjentów z poziomem płytek 20–50 tys./mm³, natomiast w badaniu EXTEND mediana początkowej liczby płytek krwi wynosiła 19 tys./mm³. Odsetek pacjentów z wyjściową liczbą płytek <30 tys./mm³ wynosił 50% w badaniu REPEAT oraz 70% w badaniu EXTEND. Łącznie w obu badaniach wzięło udział 368 pacjentów.

W obu badaniach rozpoczynano terapię od dawki 50 mg/d, dopuszczając możliwość modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej 75 mg/d. W badaniu REPEAT ELT podawano w trzech cyklach. Każdy z nich składał się z 6-tygodniowego okresu stosowania interwencji (*on-therapy*), po którym następował 4-tygodniowy okres obserwacji, w trakcie którego nie podawano ELT (*off-therapy*). Łączny okres leczenia wynosił zatem 18 tygodni, a okres obserwacji 30 tygodni (Rysunek 2). W obu pracach umożliwiono pacjentom kontynuację leków i terapii ITP rozpoczętych przed włączeniem do badania klinicznego, pod warunkiem utrzymania stabilnej dawki, a w razie potrzeby stosowano również leczenie ratunkowe. Odsetek pacjentów, u których stosowano terapie dodatkowe wynosił w obu badaniach 33%.

W badaniu EXTEND odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako osiągnięcie liczby płytek powyżej 50 tys./mm³, natomiast w badaniu REPEAT jako osiągnięcie liczby płytek co najmniej 50 tys./mm³, pod warunkiem, że poziom płytek był co najmniej dwa razy wyższy niż poziom oznaczony na początku badania (Tabela 9).

Rysunek 2
Schemat przebiegu badania REPEAT

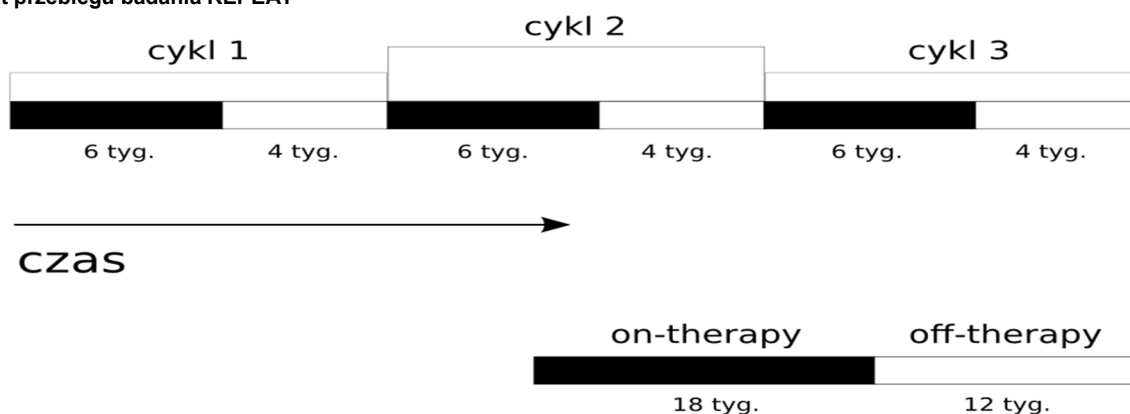


Tabela 7.
Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ELT

Badanie	N	Mediana wieku w latach	% SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	Wcześniejsza terapia	OB [tyg.]	OW [pkt]
Populacja ogólna							
EXTEND	302	50	62	19	GKS, IVIG, RTX, AZA, DAN, CFF, CsA, MFM, anty-D, winkrystyna / winblastyna, siarczan hydroksychlorochiny	124 [0,3–457] ^a	7/9
REPEAT	cykl1 = 66 cykl2 = 55 cykl3 = 51	51	70	20–50	GKS, IVIG, RTX, Anty-D, DAN	30 (3 cykle) ^b	7/9
Populacja bez SPL							
EXTEND	<i>Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących charakterystykę wyjściową pacjentów bez przebytej SPL</i>						
REPEAT							

OW – ocena wiarygodności,

a) Mediana [zakres],

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

Tabela 8.
Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ELT

Badanie	Dawka ELT [mg/dobę]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
EXTEND	Początkowa: 50 Maksymalna: 75	33	TAK; GKS, DAN, AZA, IVIG, CsA, DAN, CFF, MFM, anty-D, winkrystyna / winblastyna, siarczan hydroksychlorochiny, RTX, ELT	TAK; Zastosowanie nowych leków ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej, transfuzja płytek krwi, splenektomia
REPEAT	50 mg/dobę w 3 cyklach ^a	33	TAK; GKS, DAN, AZA, CsA	TAK; Zastosowanie nowych leków ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej, transfuzja płytek krwi

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

Tabela 9.
Definicje odpowiedzi w badaniach randomizowanych i nierandomizowanych dla ELT

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Badania RCT		
Bussel 2007	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ w 6. tyg. leczenia
Bussel 2009	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ w 6. tyg. leczenia
RAISE	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./mm ³ przynajmniej 1 raz w trakcie trwania badania
	Odpowiedź trwała (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./mm ³ przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia oraz brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego
	Odpowiedź przejściowa (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–400 tys./mm ³ przez min. 4 kolejne tygodnie okresu leczenia oraz brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego
	Odpowiedź całkowita (analiza <i>post-hoc</i>)	Uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej
Badania nRCT		
REPEAT	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowych w 6 tyg. leczenia
EXTEND	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek krwi > 50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej
	Odpowiedź trwała lub przejściowa (analiza <i>interim data</i>)	Uzyskanie liczby płytek krwi > 50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 4 kolejne tygodnie w trakcie 6 mies. okresu leczenia; bez terapii ratunkowej
	Odpowiedź trwała (analiza <i>interim data</i>)	Uzyskanie liczby płytek krwi > 50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. okresu leczenia; bez terapii ratunkowej
	Odpowiedź trwała (analiza <i>final data</i>)	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej
	Odpowiedź trwała (analiza <i>final data</i>)	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ przez $\geq 75\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT bez terapii ratunkowej
	Odpowiedź trwała (analiza <i>final data</i>)	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ , po trwałym zaprzestaniu wszystkich terapii ITP, bez terapii ratunkowej
	Odpowiedź trwała (analiza <i>final data</i>)	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ przez 5 miesięcy do 2,5 roku, po trwałym zaprzestaniu terapii ELT i innych terapii ITP, bez terapii ratunkowej

3.2.2. Badania kliniczne dla ROM

3.2.2.1. Badania randomizowane

Badania RCT zaprojektowano jako wieloosrodkowe, randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem (Kuter 2008) lub bez zaślepienia (Kuter 2010) w układzie grup równoległych, w których u pacjentów, którzy nie przebyli zabiegu SPL porównywano ROM z placebo w terapii dodanej do BSC.

W obydwu badaniach zastosowano prawidłowe metody randomizacji, w badaniu Kuter 2008 zastosowano blokową metodę randomizacji ze stratyfikacją, uwzględniającą stosowanie dodatkowej terapii przewlekłej ITP (tak vs nie), a w badaniu Kuter 2010 zastosowano komputerową randomizację ze stratyfikacją, z uwagi na rejon geograficzny (Ameryka Płn. vs Unia Europejska vs Australia).

Według oceny Cochrane, ryzyko błędu systematycznego w badaniu Kuter 2008 oceniono jako niskie we wszystkich obszarach z wyjątkiem ryzyka błędu detekcji, które oceniono jako niejasne w związku z niepełną informacją odnośnie do zaślepienia oceny wyników. W badaniu Kuter 2010 ryzyko błędu systematycznego było niskie we wszystkich obszarach z wyjątkiem ryzyka wynikającego z zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, jak również z wyjątkiem ryzyka wynikającego z zaślepienia oceny wyników, gdzie obydwa uznano za niejasne z uwagi na brak wystarczających danych.

Badanie Kuter 2008 zostało zaprojektowane do oceny trwałej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 , utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, oraz do oceny odpowiedzi przejściowej, zdefiniowanej jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia. Ponadto w badaniu oceniano odpowiedź całkowitą, zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi trwałej lub odpowiedzi przejściowej (Tabela 14). Badanie Kuter 2010 zaprojektowano natomiast do oceny odpowiedzi na leczenie wyrażanej niepowodzeniem terapii (definiowanym jako uzyskanie liczby płytek ≥ 20 tys./ mm^3 przez 4 kolejne tygodnie stosowania stałej maksymalnej dawki ROM, lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii, w tym wykonanie SPL, ze względu na zdarzenia niepożądane lub objawy krwawienia) oraz do oceny odsetka pacjentów, u których konieczne jest wykonanie zabiegu SPL. Ponadto w badaniu oceniano odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./ mm^3 bez terapii ratunkowej (Tabela 14).

W badaniu Kuter 2008 wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z protokołem badania (PP), uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa zgodnie z intencją leczenia (ITT). W badaniu Kuter 2010 skuteczność terapii analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast bezpieczeństwo terapii analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.

W obydwu badaniach populację stanowili dorośli pacjenci, z pierwotną ITP z zachowaną śledzioną (100%), z liczbą płytek krwi < 30 tys./ mm^3 (Kuter 2008) lub < 50 tys./ mm^3 (Kuter 2010) Mediana wieku w badaniach wahała się od 52 do 58 lat w grupie ROM i od 46 do 57 lat w grupie kontrolnej. Z kolei wyjściowy poziom płytek wynosił odpowiednio 19 tys./ mm^3 i 19 tys./ mm^3 (Kuter 2008) oraz 33 tys./ mm^3 i 27 tys./ mm^3 (Kuter 2010). Łącznie w badaniach wzięło udział 296 pacjentów.

W badaniach Kuter terapię rozpoczynano od dawki 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Kuter 2008) lub 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała na tydzień (Kuter 2010), dopuszczając możliwość modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej odpowiednio 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Kuter 2010) lub 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na tydzień (Kuter 2008). Okres interwencji wynosił 24 (Kuter 2008) lub 52 tygodnie (Kuter 2010).

W pracy Kuter 2008 umożliwiono pacjentom kontynuację terapii ITP rozpoczętej przed włączeniem do badania klinicznego, pod warunkiem stosowania stabilnych dawek jednego z leków: GKS, AZA, DAN. W ramach terapii dodatkowej nie stosowano IVIG. W badaniu Kuter 2010 w ramach terapii dodatkowej:

możliwe było zastosowanie: GKS, RTX, DAN lub transfuzji PLT. Odsetek pacjentów, u których stosowano terapie dodatkowe wynosił w grupie badanej 27%, w grupie kontrolnej 48% badania Kuter 2008) oraz odpowiednio 13% i 6% w pracy Kuter 2010 (Tabela 11).

Ponadto w obu badaniach w nagłych przypadkach stosowano leczenie ratunkowe, zwiększające liczbę płytek krwi, które zostało zdefiniowane jako zastosowanie nowych leków lub zwiększenie dawki terapii stosowanych przed włączeniem do badania (Tabela 11).

Tabela 10.
Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ROM z BSC

Badanie	N	Mediana wieku w latach	% bez SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	PLT ≤ 15 tys./mm ³ [% pacjentów]	Wcześniejsza terapia (≥3) ^a	OB. [tyg.]
Populacja bez SPL							
Kuter 2008	41 vs 21	52 vs 46	100	19 vs 19	BD	37 vs 24	36 ^b
Kuter 2010	157 vs 77	58 vs 57	100	33 vs 27	BD	70 vs 78	78 ^c

a) W badaniu Kuter 2008 podano odsetki pacjentów, u których zastosowano ≥3 wcześniejsze terapie, natomiast w badaniu Kuter 2010 podano odsetki pacjentów, u których zastosowano ≥2 wcześniejsze terapie.

b) na okres obserwacji składa się 24 tygodnie okresu interwencji i 12 tygodni okresu *follow-up*,

c) na okres obserwacji składa się 52 tygodnie okresu interwencji i 26 tygodni okresu *follow-up*.

Tabela 11.
Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ROM z BSC

Badanie	Dawka ROM ^a [µg/kg/tydz.]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Kuter 2008	Początkowa: 1 Dawka max.: 15	27 vs 48	TAK^a ; GKS, AZA, DAN	TAK ; zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej przed badaniem
Kuter 2010	Początkowa: 3 Dawka max.: 10	13 vs 6	TAK ; GKS, RTX, DAN, transfuzja PLT	TAK ; zastosowanie nowych leków (krótkotrwała terapia ratunkowa: IVIG)

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

3.2.2.2. Badania nierandomizowane

Obie zidentyfikowane prace to wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte próby kliniczne, bez grupy kontrolnej. Badanie Kuter 2013 to badanie typu *extension*, w którym uczestniczyli pacjenci z wcześniej zakończonych badań dla ROM, zaprojektowane w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ROM. Druga zidentyfikowana praca (Janssens 2015), zaprojektowana została natomiast przede wszystkim do oceny bezpieczeństwa ROM.

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Obie prace otrzymały 7/9 pkt. Do ograniczeń odnalezionych badań należały: brak grupy kontrolnej i brak konsekwentnego doboru próby.

W obu pracach populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Średnia wieku w badaniu Kuter 2013 wynosiła 54 lata, natomiast mediana wieku w pracy Janssens 2015 wynosiła 56 lat. Odsetek pacjentów bez splenektomii wahał się od 49% (Janssens 2015)

do 67% (Kuter 2013), przy czym w każdej z prac przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status splenektomii. Mediana wyjściowego poziomu płytek krwi wahała się między 14 tys./mm³ a 35 tys./mm³. Łącznie w obu badaniach wzięło udział 699 pacjentów (Tabela 10).

U większości pacjentów w badaniu Janssens 2015 dawka początkowa ROM wynosiła 1 µg/kg/tydz, pozostali pacjenci otrzymywali ROM w dawce początkowej wynoszącej 3 µg/kg/tydz. (Janssens 2015). Z kolei w pracy Kuter 2013 pacjenci, którzy w ramach wcześniejszych badań otrzymywali ROM, kontynuowali ustaloną dawkę leku, natomiast pacjenci, którzy we wcześniejszych badaniach byli zakwalifikowani do grupy placebo, rozpoczęli terapię ROM od dawki wynoszącej 1 µg/kg/tydz. W obu pracach w okresie obserwacji dawka leku była modyfikowana w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Protokół obu badań dopuszczał możliwość stosowania terapii dodatkowych oraz leczenia ratunkowego. W pracy Kuter 2013 pacjenci w ramach terapii dodatkowych mogli przyjmować GKS, AZA lub DAN, natomiast w pracy Janssens 2015: leki antyfibrynolityczne oraz inne niewykluczone leki (Tabela 13). Odsetek pacjentów, u których stosowano terapie dodatkowe wahał się od 37 do 39% (Kuter 2013, Janssens 2015). W pracy Kuter 2013 okres obserwacji wynosił do 5 lat (Kuter 2013, Tabela 12, Tabela 13). W drugim z badań nie podano informacji o okresie obserwacji.

W badaniu Kuter 2013 odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom płytek krwi ≥ 50 tys./mm³. W badaniu Janssens 2015 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie poziomu płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ z równoczesnym podwojeniem poziomu płytek względem wartości wyjściowych lub jako wzrost liczby płytek o co najmniej 20 tys./mm³ względem wartości wyjściowych.

Tabela 12.
Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ROM

Badanie	N	Wiek w latach	% bez SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	Wcześniejsza terapia	OB [lata]	OW [pkt]
Populacja ogólna							
Kuter 2013	292	54 (S)	67	35	BD	5	7/9
Janssens 2015	407	56 (M)	49	14	BD	BD	7/9
Populacja bez SPL							
Kuter 2013	<i>Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących charakterystykę wyjściową pacjentów bez przebytej splenektomii.</i>						
Janssens 2015							

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

Tabela 13.
Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ROM

Badanie	Dawka ROM ^a [µg/kg/tydz.]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Kuter 2013	Początkowa: 1 Dawka max: 10	37	TAK ; GKS, DAN, AZA	TAK ; Zastosowanie nowych leków ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej

Badanie	Dawka ROM ^a [µg/kg/tydz.]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
		% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Janssens 2015	Początkowa: 1 (59%), 3 (41%) Dawka max: 10	39	TAK; leki antyfibrinolityczne, inne leki niż: leki o działaniu cytotoksycznym lub alkilującym, RTX, leki o znanym lub podejrzanym wpływie na PLT, inne badane leki	TAK; Zastosowanie nowych leków ITP (IVIg, transfuzja krwi, anty-D, GKS, DAN, AZA, CFF, winkrystyna), zwiększenie dawki terapii dodatkowej

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

Tabela 14.
Definicje odpowiedzi w badaniach dla ROM

Badanie	Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Badania RCT		
Kuter 2008	Odpowiedź trwała	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia bez stosowania terapii ratunkowej
	Odpowiedź przejściowa	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia
	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej
Kuter 2010	Niepowodzenie terapii	Uzyskanie liczby płytek ≥ 20 tys./mm ³ przez 4 kolejne tyg. leczenia stałą max. dawką ROM (10 µg/kg), lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii, w tym na SPL ze względu na zdarzenia niepożądane oraz objawy krwawienia
	Zabieg SPL	Konieczność wykonania zabiegu SPL
	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm ³ (na każdej zaplanowanej wizycie z wykluczeniem oznaczeń PLT po zaprzestaniu przypisanego w randomizacji leczenia lub w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej)
Badania nRCT		
Kuter 2013	Odpowiedź na leczenie	PLT ≥ 50 tys./mm ³ w dowolnym czasie badania
Janssens 2015	Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek krwi z co najmniej 2-krotnym wzrostem liczby płytek od wartości <i>baseline</i> i liczba płytek ≥ 50 tys./mm ³ lub wzrost liczby płytek ≥ 20 tys./mm ³ od wartości <i>baseline</i>

3.2.3. Badanie obserwacyjne dla ELT i ROM

Praca Mazza 2016 stanowi wielośrodkową, retrospektywną serię przypadków z konsekwentnym doбором próby. Badanie zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELT i ROM w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Badanie otrzymało 8/9 pkt, a ograniczeniem pracy był retrospektywny kierunek obserwacji.

W badaniu populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną ITP, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii ITP, u których nie udało się utrzymać stabilnej liczby płytek >30 tys./mm³. Odsetek pacjentów bez splenektomii wynosił 90% w grupie leczonej ELT oraz 80% w grupie leczonej ROM, przy czym w badaniu przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status splenektomii. Nie opisano charakterystyki wyjściowej pacjentów bez splenektomii, dlatego w opisie wykorzystano dane

raportowane dla populacji ogólnej. Mediana wieku wynosiła 67 lat w grupie ELT i 64 lata w grupie ROM. Z kolei wyjściowy poziom płytek krwi wynosił odpowiednio 16 tys./mm³ i 17 tys./mm³. Łącznie w badaniu wzięło udział 124 pacjentów, 69 leczono ELT i 55 leczono ROM (Tabela 15).

Terapię ELT oraz ROM rozpoczynano odpowiednio od dawki 50 mg/d oraz 1 µg/kg masy ciała na tydzień, dopuszczając możliwość modyfikacji dawki w zależności od liczby płytek. Dopuszczono stosowanie terapii dodatkowych (GKS ± IVIG, RTX, SPL), a także możliwość zmiany leku w obrębie agonistów TPO-R. W badaniu nie podano informacji odnośnie do okresu obserwacji (Tabela 15, Tabela 16), przy czym pacjenci leczeni ROM byli obserwowani dłużej niż leczeni ELT, ponieważ dostęp do ROM uzyskano w połowie 2010 roku, a do ELT 2 lata później.

W badaniu Mazza 2016 odpowiedź na leczenie oceniana była według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG, ang. *International Working Group*). Definicje odpowiedzi na leczenie zaprezentowano poniżej (Tabela 17).

Tabela 15.
Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ELT i ROM

Badanie	N	Średnia wieku w latach	% bez SPL	Mediana wyjściowej liczby PLT tys./mm ³	Wcześniejsza terapia	OB [tyg.]	OW [pkt]
Populacja ogólna							
Mazza 2016	69 vs 55	67 vs 64	90 vs 80	16 vs 17	GKS ± IVIG, RTX, SPL, agoniści TPO-R (ELT, ROM: terapia naprzemienna)	BD	8/9
Populacja bez SPL							
Mazza 2016	62 vs 44	Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących charakterystykę wyjściową pacjentów bez przebytej splenektomii.					

OW – ocena wiarygodności;

Tabela 16.
Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ELT, ROM

Badanie	Dawka ELT [mg/dobę]	Dawka ROM [µg/kg/tydz.]	Kointerwencje		Terapia ratunkowa
			% pacjentów	Dostępność / Rodzaj	Dostępność / Rodzaj
Mazza 2016	Początkowa: 50 Dawka max.: 75	Początkowa: 1 Dawka max: 10	BD	GKS ± IVIG, RTX, SPL, agoniści TPO-R (ELT, ROM: terapia naprzemienna)	BD

Tabela 17.
Definicje odpowiedzi w badaniach nierandomizowanych dla ELT, ROM

Badanie	Rodzaj odpowiedzi ^a	Definicja
Mazza 2016	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	Suma CR i PR
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Uzyskanie liczby płytek krwi ≥100 tys./mm ³
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Uzyskanie liczby płytek krwi 30–100 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i>
	Brak odpowiedzi na leczenie (NR)	Uzyskanie liczby płytek krwi < 30 tys./mm ³ lub ≤2x <i>baseline</i>

IWG – Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. *International Working Group*).
a) Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWG.

3.3. Ocena homogeniczności badań klinicznych

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ELT z innymi aktywnymi komparatorami (ROM) konieczne jest przeprowadzenie wnioskowania pośredniego na podstawie badań o wspólnej grupie referencyjnej. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 5 badań RCT, w tym 3 dla porównania ELT z BSC i 2 porównujące ROM z BSC (Tabela 18).

Ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzedzono analizą homogeniczności zidentyfikowanych badań, w pierwszym etapie sprawdzano, czy badania różnią się od siebie w znaczący sposób w zakresie metodyki, populacji, interwencji, a następnie sprawdzano zgodność w zakresie analizowanych punktów końcowych. Wśród badań RCT zakwalifikowanych do analizy zbliżone pod względem długości okresu interwencji są jedynie dwie prace (Tabela 18), w tym jedna dla ROM (Kuter 2008) oraz jedna dla ELT (RAISE). Dlatego też w dalszej części rozdziału przeprowadzono ocenę homogeniczności wyłącznie tych właśnie prac.

Tabela 18.
Podsumowanie wyników wyszukiwania badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Wspólna grupa referencyjna
ELT			
Bussel 2007	RCT	12 tyg. (OI: 6 tyg.; FU: 6 tyg.)	BSC
Bussel 2009	RCT	12 tyg. (OI: 6 tyg.; FU: 6 tyg.)	BSC
RAISE^a	RCT	30 tyg. (OI: 26 tyg.; FU: 4 tyg.)	BSC
ROM			
Kuter 2008	RCT	36 tyg. (OI: 24 tyg.; FU: 12 tyg.)	BSC
Kuter 2010	RCT	78 tyg. (OI: 52 tyg.; FU: 26 tyg.)	BSC

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

a) dotyczy podgrupy pacjentów po splenektomii z badania RAISE.

Metodyka

Oba badania (RAISE, Kuter 2008) zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, próby kliniczne w układzie grup równoległych (Tabela 19). Według oceny Cochrane, ryzyko błędu systematycznego w badaniu RAISE oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, natomiast w badaniu Kuter 2008 we wszystkich obszarach z wyjątkiem ryzyka błędu detekcji (niejasny opis zaślepienia oceny wyników). W badaniu RAISE przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na status SPL, dzięki czemu w podgrupie chorych bez przebytej SPL rozkład czynników zakłócających jest losowy, a tym samym wiarygodność jest taka sama, jakby dane pochodziły z badania randomizowanego w całości przeprowadzonego na chorych z zachowaną śledzioną.

W badaniu RASIE kohorta pacjentów bez splenektomii liczyła łącznie 126 pacjentów, a zatem była ponad 2-krotnie większa od populacji uczestniczącej w badaniu Kuter 2008 (62 pacjentów). Okresy interwencji w badaniach RAISE i Kuter 2008 były zbliżone (26 vs 24 tyg.). Ponadto po okresie leczenia

w obu pracach zapewniono dodatkowy okres obserwacji, podczas którego pacjenci nie stosowali ocenianych leków (Tabela 19).

Obie prace zostały ukierunkowane na wykazanie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (*superiority*). Ocena efektu klinicznego w pracy RAISE odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną ITT, polegającą na uwzględnieniu pacjentów, którzy otrzymali leczenie, oraz u których wyjściowy poziom płytek krwi nie przekraczał 30 tys./mm³, z kolei w pracy Kuter 2008 wyniki analizowano zgodnie z protokołem – PP tj. uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie. W obu pracach wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), zakładającą włączenie wszystkich zrandomizowanych pacjentów (Tabela 19).

Tabela 19.
Ocena homogeniczności badań w zakresie metodyki

Metodyka		RAISE ^a	Kuter 2008
Porównanie		ELT vs BSC	ROM vs BSC
Liczba pacjentów		85 vs 41	41 vs 21
Testowana hipoteza		<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Schemat badania	RCT	TAK	TAK
	Zaślepienie	TAK	TAK
	Układ	Równoległy	Równoległy
Okres obserwacji	Okres interwencji	26 tyg.	24 tyg.
	<i>Follow-up</i>	4 tyg.	12 tyg.
Analiza wyników	Skuteczność	mITT ^b	PP
	Bezpieczeństwo	ITT	ITT

a) Dotyczy podgrupy pacjentów bez splenektomii z badania RAISE,

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

Populacja

Populacja włączona do obu badań była zbliżona pod względem wieku, płci, wyjściowej liczby płytek krwi oraz odsetka pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 3 terapie ITP. Odsetek pacjentów stosujących dodatkowe terapie w trakcie badania był znacznie niższy w grupie ROM niż w grupie ELT (27% vs 42%). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ELT i ROM w zakresie odsetka pacjentów stosujących leczenie ratunkowe (Tabela 20).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie kontrolnej badania RAISE wynosiło 7% dla odpowiedzi trwałej oraz 15% dla odpowiedzi trwałej lub przejściowej oraz było porównywane, jak w badaniu Kuter 2008, gdzie wynosiło odpowiednio 5% i 14%. Ryzyko wystąpienia krwawienia o stopniu nasilenia ≥ 2 w grupie kontrolnej badania dla ROM wynosiło 30%, natomiast w badaniu dla ELT było znacznie niższe i wynosiło 12%. Ryzyko wystąpienia krwawienia o stopniu nasilenia ≥ 3 w badaniu dla ELT i ROM było takie same i wynosiło 5% (Tabela 20).

Tabela 20.
Ocena homogeniczności badań w zakresie charakterystyki populacji

Charakterystyka	RAISE ^a	Kuter 2008
Porównanie populacji w zakresie charakterystyki wyjściowej		
Wiek (mediana i zakres)	ELT: 47 (18–85) BSC: 56 (18–77)	ROM: 52 (21–80) BSC: 46 (23–88)
% mężczyzn	27%	31%
Czas trwania choroby (lata)	BD	ROM: 2; BSC: 2
Odsetek pacjentów po splenektomii	100%	100%
% pacjentów leczonych wcześniej ≥3 terapiami ITP	ELT: 37%; BSC: 36%	ROM: 37%; BSC: 24%
Stosowane uprzednio terapie ITP	BD	GKS, IVIG, anty-D, RTX, DAN, AZA, terapie cytotoksyczne
Średnia liczba płytek przed terapią	ELT: 16 tys./mm³ BSC: 18 tys./mm³	ROM: 19 tys./mm³ BSC: 19 tys./mm³
Odsetek pacjentów stosujących dodatkowe terapie ITP	ELT: 42%; BSC: 44%	ROM: 27%; BSC: 48%
Odsetek pacjentów stosujących leczenie ratunkowe	ELT: 16%; BSC: 37%	ROM: 17%; BSC: 62%
Porównanie populacji w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń w grupie kontrolnej		
Odpowiedź na leczenie trwała lub przejściowa	15%	14%
Odpowiedź trwała	7%	5%
Krwawienia stopnia ≥2.^b	12%	30%
Krwawienia stopnia ≥3.^b	5%	5%

a) Dotyczy podgrupy pacjentów bez splenektomii z badania RAISE.

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

Interwencja i komparatory

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

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

Tabela 21.
Ocena homogeniczności badań w zakresie interwencji i komparatora

Cecha	RAISE ^a	Kuter 2008
Interwencja	ELT; 50 mg/dobę^b	ROM; 1 µg/kg/tydz.^b
Komparator	BSC	BSC
Terapia dodatkowa	TAK, BSC	TAK, BSC

Cecha	RAISE ^a	Kuter 2008
Rodzaj terapii dodatkowej	CsA, MFM, DAN	GKS, AZA, DAN
Terapia ratunkowa	TAK	TAK
Rodzaj terapii ratunkowej	Zastosowanie nowych leków, zwiększenie dawki terapii stosowanej w <i>baseline</i> , transfuzja płytek krwi, SPL	Zastosowanie nowych leków (w tym IVIG, anty-D, GKS), zwiększenie dawki terapii stosowanej w <i>baseline</i> , transfuzja płytek krwi

a) Dotyczy podgrupy pacjentów bez splenektomii z badania RAISE.

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

Punkty końcowe

W obu badaniach brak jest danych dotyczących jakości życia. Z kolei do punktów końcowych ocenianych w obu pracach należą:

- odpowiedź trwała lub przejściowa,
- odpowiedź trwała,
- krwawienia stopnia ≥ 2 .
- krwawienia stopnia ≥ 3 .
- leczenie ratunkowe ogółem,
- zgony,
- AEs i SAEs ogółem.

W badaniu RAISE odpowiedź na leczenie, zdefiniowana w protokole badania jako pierwszorzędowy punkt końcowy, była równoznaczna z uzyskaniem liczby płytek mieszczącej się w zakresie 50–400 tys./mm³ podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie okresu leczenia. W badaniu Kuter 2008 odpowiedź na leczenie została zdefiniowana w odmienny sposób, który zakładał uzyskanie odpowiedzi trwałej (>50 tys./mm³ przez 6 tygodni w czasie 8 ostatnich tygodni terapii, bez terapii ratunkowej) lub przejściowej (>50 tys./mm³ utrzymująca się przez co najmniej 4 tygodnie pomiędzy 2. i 25. tygodniem). Dostępne są wprawdzie wyniki badania RAISE dla odpowiedzi trwałej, jak również odpowiedzi ogółem (trwałej lub przejściowej) zdefiniowanej w sposób analogiczny jak w badaniu Kuter 2008, jednakże analiza dla tego punktu końcowego opiera się na wynikach uzyskanych już po zakończeniu badania (analiza *post-hoc*). Dodatkowo, badania RAISE oraz badania Kuter 2008 różniły się pod względem częstości oznaczania poziomu płytek. W badaniu RAISE poziom płytek oznaczany był co tydzień w trakcie pierwszych 6 tygodni badania, a następnie co 4 tygodnie (częściej, gdy zachodziła konieczność zmiany dawkowania), natomiast w badaniu Kuter 2008 pomiaru płytek dokonywano rutynowo co tydzień. Różnice w częstości oznaczania poziomu płytek w badaniach RAISE oraz Kuter 2008 sprawiają, że **pomimo identycznego zdefiniowania odpowiedzi trwałej i ogółem, uzyskane wyniki w tym zakresie nie mogą być traktowane jako porównywalne**. Szczegółowe zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie zawiera tabela poniżej (Tabela 23)

Ryzyko krwawień w badaniu RAISE oceniano za pomocą **skali WHO** (stopień 0.: brak krwawienia; stopień 1–4.: dowolne krwawienie; stopień 2–4.: klinicznie istotne krwawienie) oraz za pomocą 5-punktowej **skali CTCAEv3** opracowanej przez *National Cancer Institute*. Obie skale nie są sobie

równoważne, pierwsza z nich służy wyłącznie do oceny krwawień, druga z kolei jest skalą powszechnie wykorzystywaną do oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, w tym także krwawień spełniających kryteria dotyczące zdarzeń niepożądanych. Z kolei w pracy Kuter 2008 ryzyko krwawień oceniano wyłącznie za pomocą **5-punktowej skali** opracowanej na potrzeby badania dla ROM. Pomimo dostępności danych w zakresie nasilenia krwawień w obu pracach, wspomniane powyżej różnice w sposobie ich oceny sprawiają, iż uzyskane wyniki nie mogą być traktowane jako porównywalne.

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

Tabela 22.
Podsumowanie dostępności wyników dla analizowanych punktów końcowych w populacji z zachowaną śledzoną

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

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

a) Dotyczy podgrupy pacjentów bez splenektomii z badania RAISE.

Tabela 23.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych

Definicja	RAISE	Kuter 2008a
Odpowiedź na leczenie		
Odpowiedź na leczenie	PLT 50–400 tys./mm ³ (podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 6 mies. okresu leczenia)	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego
Odpowiedź ogółem	Odpowiedź trwała i przejściowa (50–400 tys./mm ³ utrzymująca się przez ≥4 kolejne tyg. w jakimkolwiek momencie terapii, bez terapii ratunkowej) (<i>post-hoc</i>)	Odpowiedź trwała i przejściowa
Odpowiedź przejściowa	–	≥50 tys./mm ³ utrzymująca się przez ≥4 tyg. pomiędzy 2. i 25. tyg.

Definicja	RAISE	Kuter 2008a
Odpowiedź trwała	50–400 tys./mm ³ przez 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. terapii, bez terapii ratunkowej (<i>post-hoc</i>)	≥50 tys./mm ³ przez 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. terapii, bez terapii ratunkowej
Krwawienia		
Krwawienia stopnia ≥2 lub ≥3	wg 5-punktowej skali CTCAE	wg 5-punktowej skali opracowanej na potrzeby badania
Leczenie ratunkowe		
Leczenie ratunkowe ogółem	Zastosowanie nowego leku w terapii ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej, transfuzja płytek, SPL	Zastosowanie nowego leku w terapii ITP, zwiększenie dawki terapii dodatkowej

Podsumowanie

Ocena homogeniczności wykazała, że badania RAISE i Kuter 2008, pomimo zbliżonej długości okresu obserwacji, różnią się pomiędzy sobą w sposób znaczący w zakresie charakterystyki wyjściowej badanej populacji, jak również w zakresie raportowanych punktów końcowych oraz ich analizy statystycznej; wobec czego przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem uznano za niezasadne z następujących względów:

1. Populacje docelowe różniły się w zakresie stosowania terapii dodatkowych (ELT: 42% vs ROM: 27%), jak również rodzaju preparatów wchodzących w skład terapii dodatkowej,
2. stwierdzono znaczne różnice w ryzyku wyjściowym (tj. odsetek zdarzeń w grupie kontrolnej) w odniesieniu do występowania krwawień o stopniu nasilenia ≥2,
3. stwierdzono istotne różnice pomiędzy badaniami w zakresie definicji odpowiedzi na leczenie, jak również w zakresie analizy statystycznej ww. punktu końcowego.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia oraz fakt, że porównanie pośrednie jest jedynym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej ELT względem terapii opcjonalnych, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego w sposób jakościowy – zestawiając wyniki obu badań w formie tabelarycznej. W Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy przedstawiono do wglądu wyniki porównania pośredniego obu leków za pomocą metody Buchera, aczkolwiek nie zostały one uwzględnione we wnioskowaniu z uwagi na ich niską wiarygodność, wynikającą ze znacznej heterogeniczności pomiędzy badaniami.

4. Efektywność kliniczna

4.1. Porównanie ze standardową terapią

Analizę efektywności klinicznej ELT vs BSC przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów z ITP oraz w subpopulacji pacjentów z ITP bez przebytego zabiegu splenektomii. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej ujęto w Aneksie C.1 oraz C.2.

4.1.1. Odpowiedź na leczenie

Populacja ogólna

Wyniki badań RCT wskazują, że ELT dodany do BSC pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie istotnie statystycznie częściej niż BSC, zarówno wśród wszystkich pacjentów z ITP jak i u chorych z ITP, którzy nie przebyli SPL (Tabela 24, Tabela 25).

Pacjenci z zachowaną śledzioną

Odsetek pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (w tym po 6-tygodniowej terapii, w trakcie trwania leczenia, a także trwała lub przejściowa) był znamienne statystycznie wyższy w grupie ELT w porównaniu z BSC, przyjmując wartości przynajmniej 4-krotnie wyższe w grupie leczonej aktywną terapią. Podkreślić należy bardzo wysoki efekt terapeutyczny widoczny po zastosowaniu ELT, wyrażony niskimi wartościami NNT wynoszącymi 2 lub 3 (Tabela 24).

Także mediana maksymalnego czasu trwania odpowiedzi trwałej w grupie ELT była znacznie dłuższa niż w grupie BSC (9,5 tyg. vs 0 tyg.). Stwierdzono ponadto istotne statystycznie różnice na korzyść ELT względem BSC w zakresie redukcji dawki lub częstości stosowania terapii dodatkowej (Tabela 24).

Analiza danych pochodzących z badań nierandomizowanych potwierdziła wysoką skuteczność ELT obserwowaną w badaniach RCT. Odpowiedź na leczenie w trakcie trwania badania uzyskało 89% chorych z zachowaną śledzioną, natomiast trwałą odpowiedź obserwowano u 48–67% pacjentów w zależności od zdefiniowania tego punktu końcowego (Tabela 24).

Tabela 24.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p/TH
Odpowiedź na leczenie po 6 tyg. terapii	2 RCT	6	71% vs 13%	5,56 [2,39; 12,96]	2 [2; 3]	0,174
	1 nRCT	6	86%	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p/TH
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania	1 RCT	26	BD	ORa = 9,41 [4,51; 19,62]	BDa	<0,001
	1 nRCT	124	89%			
Odpowiedź trwała lub przejściowa (ogólna)	1 RCT	26	88% vs 19%	4,75 [2,14; 10,54]	2 [2; 2]	BD
	1 nRCT	26	82%	ND	ND	ND
Odpowiedź trwała	1 RCT	26	66% vs 11%	5,90 [2,00; 17,42]	3 [2; 3]	BD
	1 nRCT ^b	26	55% / 67% / 48%	ND	ND	ND
Odpowiedź przejściowa	RCT/nRCT			BD		
Redukcja dawki / częstości stosowania terapii dodatkowej	1 RCT	26	69% vs 28%	2,30 [1,05; 5,04]	3 [2; 10]	0,006
Trwała redukcja dawki / trwale zaprzestanie ≥ 1 stosowanej terapii dodatkowej bez stosowania terapii ratunkowej	1 nRCT	BD	13%	ND	ND	ND
Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi trwałej	1 RCT	26	9c vs 0^c	ND	ND	BD

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

a) OR [95% CI] – podany przez autorów raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade

b) PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej / PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej / PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 75\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT bez terapii ratunkowej

c) Mediana (zakres): dla ELT: 9 tyg. (0–26), dla BSC: 0 tyg. (0–25).

Tabela 25.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną, jak i po splenektomii

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			%	RR/MD [CI95%]	NNT [CI95%]	p/TH
Odpowiedź na leczenie po 6 tyg. terapii	3 RCT	6	60% vs 14%	4,36 [2,78; 6,86]	3 [2; 3]	0,63
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania	1 RCT	26	79% vs 27%	2,86 [1,89; 4,33]	2 [2; 3]	<0,001
	1 nRCT	124	86%	ND	ND	ND
Odpowiedź trwała lub przejściowa (ogólna)	1 RCT	26	81% vs 18%	4,52 [2,29; 8,90]	2 [2; 3]	BD
Odpowiedź trwała	1 RCT	26	60% vs 10%	5,85 [2,28; 15,02]	3 [2; 3]	<0,0001
	1 nRCT	124	61%	ND	ND	ND
Odpowiedź przejściowa	RCT/nRCT			BD		
Redukcja dawki / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej	1 RCT	26	59% vs 32%	1,82 [1,05; 3,16]	4 [3; 17]	0,016
	1 nRCT	100	69%	ND	ND	ND
Przerwanie ≥ 1 terapii dodatkowej	1 RCT	26	38% vs 13%	2,95 [1,12; 7,77]	4 [3; 12]	BD
	1 nRCT	124	34%	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			%	RR/MD [CI95%]	NNT [CI95%]	p/TH
Przerwanie wszystkich stosowanych terapii dodatkowych	1 RCT	26	33% vs 10%	3,44 [1,11; 10,67]	5 [3; 13]	BD
	1 nRCT	100	34%	ND	ND	ND
Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi na leczenie	1 RCT	26	9,5a vs 2,2 ^a	MD = 7,30 [5,25; 9,35]	ND	BD
Łączny czas trwania odpowiedzi na leczenie	1 RCT	26	11,3b vs 2,4 ^b	MD = 8,90 [6,71; 11,09]	ND	BD

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

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

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

4.1.2. Krwawienia

Populacja ogólna

Wyniki badań RCT wskazują, że zastosowanie ELT w porównaniu z BSC wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka krwawień zarówno wśród wszystkich pacjentów z ITP, jak i u chorych z ITP, którzy nie przebyli SPL (Tabela 26, Tabela 27).

Pacjenci z zachowaną śledzioną

Odsetek pacjentów z ITP zachowaną śledzioną, u których wystąpiły krwawienia istotne klinicznie (stopnia 2–4. wg WHO) był znacznie niższy wśród leczonych ELT w porównaniu z grupą BSC (29% vs 45%), a różnica w analizie statystyczne przeprowadzonej przez autorów badania została uznana za istotną statystycznie ($p = 0,020$; Tabela 26). Oszacowania ryzyka względnego przeprowadzone w ramach niniejszej analizy są spójne z analizą autorów badania, a uzyskany wynik na granicy istotności również wskazuje na przewagę ELT (RR = 0,63 CI95% [0,40; 1,01]). Ponadto ponad dwukrotnie mniejszy odsetek pacjentów stosujących ELT wymagał zastosowania leczenia ratunkowego niż pacjenci otrzymujący BSC (16% vs 37% Tabela 26).

Tabela 26.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do krwawień dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)	1 RCT	26	29% vs 45%	0,63 [0,40; 1,01] ^a	-0,17 [-0,35; 0,01]	0,020
Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE	1 RCT	26	9% vs 12%	0,77 [0,27; 2,21]	-0,03 [-0,15; 0,09]	BD
Krwawienia stopnia 3–5. wg CTCAE	1 RCT	26	4% vs 5%	0,72 [0,13; 4,16]	-0,01 [-0,09; 0,06]	BD
Leczenie ratunkowe ogółem	1 RCT	26	16% vs 37%	0,45 [0,24; 0,84]	NNT = 5 [3; 30]	0,013
	1 nRCT	30	0%	ND	ND	ND

a) Wynik analizy statystycznej na granicy istotności. Zgodnie z publikacją Olney 2010 różnica pomiędzy ELT i BSC jest istotna statystycznie ($p = 0,020$).

Tabela 27.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do krwawień dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną, jak i po splenektomii

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH
Krwawienia stopnia 3. wg WHO	1 nRCT	124	6%	ND	ND	ND
Krwawienia stopnia 4. wg WHO	1 nRCT	124	<1%	ND	ND	ND
Krwawienia stopnia 1–4. wg WHO	3 RCT	6–26	58% vs 70%	0,81 [0,72; 0,92]	8 [5; 19]	0,28
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)	1 RCT	26	33% vs 52%	0,63 [0,45; 0,89]	6 [3; 24]	<0,001
Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE	1 RCT	26	9% vs 15%	0,61 [0,27; 1,38]	RD = -0,06 [-0,16; 0,04]	BD
Krwawienia stopnia 3–5. wg CTCAE	1 RCT	6–26	1% vs 5%	0,31 [0,10; 0,99]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	0,77
	2 nRCT	30–104	3%	ND	ND	ND
Krwawienia ciężkie	3 RCT	6–26	1% vs 5%	0,24 [0,07; 0,86]	RD = -0,04 [-0,08; 0,004]	0,35
	2 nRCT	30–104	3%	ND	ND	ND
Leczenie ratunkowe ogółem	1 RCT	26	18% vs 40%	0,44 [0,27; 0,71]	5 [3; 12]	0,001
	2 nRCT	30–124	34%	ND	ND	ND

4.1.3. Jakość życia

W żadnym z badań dla ELT nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia dla subpopulacji pacjentów z ITP, którzy nie przebyli zabiegu SPL. Wobec powyższego poniżej opisano wyniki odnotowane w populacji ogólnej.

Populacja ogólna

W żadnym z krótkoterminowych badań (Bussel 2007 i Bussel 2009) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELT i BSC w skali SF-36v2 (Aneks, Tabela 86). Z kolei wyniki badania RAISE przeprowadzonego w dłuższym horyzoncie czasowym wskazują, że stosowanie ELT zamiast BSC przyczynia się do poprawy jakości życia w zakresie komponenty odnoszącej się do stanu psychicznego wg SF-36v2 (Tabela 28). Szczegółowa analiza wyników badania w zakresie poszczególnych składowych kwestionariusza SF-36v2 wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie leczonej ELT w zakresie witalności, ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym oraz ograniczeń związanych ze stanem emocjonalnym (Aneks, Tabela 87). Ponadto wykazano istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC w odniesieniu do wyniku ogólnego w skali FACT-Th6, natomiast nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny ogólnej wg kwestionariusza MEI-SF oraz FACIT-Fatigue (Tabela 28).

Wyniki badania nierandomizowanego EXTEND wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych ELT w odniesieniu do wyniku ogólnego uzyskanego w każdym z analizowanych kwestionariuszy (SF-36v2, FACIT-Th, FACIT-Fatigue, MEI-SF; Tabela 28).

Ocenę jakości życia w badaniu przeprowadzano ponadto w trakcie inicjacji leczenia ELT, w trakcie wycofywania leczenia dodatkowego, optymalizacji dawki oraz już w trakcie terapii optymalną dawką ELT. W trakcie tej ostatniej fazy wykazano istotną statystycznie poprawę (względem baseline) jakości życia pacjentów leczonych ELT w większości kategorii kwestionariusza SF-36v2, tj.:

- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólna percepcja zdrowia,
- witalność,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- zdrowie psychiczne (Aneks, Tabela 88).

Stwierdzono również istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną skalą FACIT-Th i FACIT-Fatigue, która utrzymywała się w trakcie wszystkich faz badania, a także poprawę mierzoną skalą MEI-SF, która utrzymywała się w fazie 2., 3. i 4. badania (Aneks, Tabela 88).

Tabela 28.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną, jak i po splenektomii

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC*	
			Wniosek	MD [CI95%] / wartość p
SF-36v2 – komponent fizyczny	1 RCT	26	NS	1,3 [-0,2; 2,9]
	1 nRCT	124	IS (poprawa)	5,3 [4,5; 6,2]; p<0,001
SF-36v2 – komponent psychiczny	1 RCT	26	IS (poprawa)	2,1 [0,2; 4,0]
	1 nRCT	124	IS (poprawa)	5,8 [4,6; 6,9]; p<0,001
MEI-SF – ogółem	1 RCT	26	NS	3,3 [-0,6; 7,3]
	1 nRCT	124	IS (poprawa)	11,3 [9,1; 13,5]; p<0,001
FACIT-Fatigue – ogółem	1 RCT	26	NS	1,6 [-0,2; 3,5]
	1 nRCT	124	IS (poprawa)	6,9 [5,7; 8,1]; p<0,001
FACT-Th6 – ogółem	1 RCT	26	IS (poprawa)	1,5 [0,5; 2,5]
	1 nRCT	124	IS (poprawa)	4,0 [3,4; 4,6]; p<0,001

* Dla badań RCT.

RCT – badanie RAISE; nRCT – badanie EXTEND

4.1.4. Niepowodzenie terapii (przebyte SPL)

Pacjenci z zachowaną śledzioną

W badaniach porównujących ELT i BSC oceniano konieczność wykonania zabiegu SPL trakcie trwania leczenia, które traktowano jako niepowodzenie leczenia. W badaniu randomizowanym nie odnotowano żadnego takiego przypadku, zarówno wśród leczonych ELT jak i BSC, natomiast w badaniu nierandomizowanym SPL w trakcie trwania leczenia przeżyło 2% pacjentów leczonych ELT (Tabela 29).

Tabela 29.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SPL dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p/TH
Zabieg SPL w trakcie leczenia	1 RCT	26	0% vs 0%		ND	BD
	1 nRCT	124	2%		ND	

4.1.5. Zgony

Populacja ogólna

Liczba zgonów obserwowana w badaniach była niska (Tabela 30, Tabela 31). W populacji ogólnej uczestniczącej w badaniach randomizowanych zmarła 1 osoba spośród 299 leczonych ELT¹ (Bussel 2007) i jedna osoba spośród 128 stosujących BSC² (RAISE). W badaniach nierandomizowanych raportowano 7 zgonów wśród 368 leczonych ELT (2%, Tabela 31). W badaniu REPEAT jeden z pacjentów przyjmujących ELT zmarł po 6,5 miesiąca od zakończenia terapii ELT – przyczyną zgonu był rak trzustki. W badaniu EXTEND zanotowano natomiast 6 zgonów, spośród nich cztery wystąpiły w trakcie leczenia, pozostałe dwa po ponad 50 dniach od zakończenia terapii ELT. Żaden ze zgonów nie został zakwalifikowany jako związany z leczeniem (Tabela 31, Aneks Tabela 92).

Pacjenci z zachowaną śledzioną

W badaniach randomizowanych uczestniczyło 77 pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, spośród nich zmarła 1 osoba z grupy ELT¹ (Bussel 2007). W badaniach nierandomizowanych raportowano łącznie 2 zgony wśród 231 leczonych ELT (<1%; Tabela 30).

¹ Był to 66-letni pacjent po pneumonektomii, z obrzękami obwodowymi, astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

² U pacjenta wystąpił krwotok w obszarze pnia mózgu.

Tabela 30.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zgonów dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	RD [CI95%]	p/TH
Zgon	2 RCT	12	1% vs 0%	1,01 [0,09; 10,90]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,699
	1 nRCT	30–100	<1%	ND	ND	ND

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

Tabela 31.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zgonów dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną, jak i po splenektomii

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC			
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	RD [CI95%]	p/TH
Zgon	3 RCT	12–30	<1% vs <1%	0,40 [0,07; 2,43]	-0,004 [-0,03; 0,02]	0,71
	2 nRCT	30–124	2%	ND	ND	ND

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

4.1.6. Bezpieczeństwo terapii

Populacja ogólna

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach badań randomizowanych zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród pacjentów z zachowaną śledzioną wykazała, że dodanie ELT do BSC w porównaniu z BSC nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego, także związanego z leczeniem oraz ciężkiego zarówno w krótszym 12-tygodniowym, jak i w dłuższym 30-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 32, Tabela 33). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (Tabela 32, Tabela 33).

Wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań randomizowanych, niezależnie od przebycia SPL, analiza zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju AEs wskazała, że u leczonych ELT w porównaniu z BSC w sposób znamienne statystycznie:

- wzrosło ryzyko wystąpienia nudności oraz wymiotów, wskazuje na to jednak wyłącznie parametr bezwzględny (NNH)³,
- zmniejszyło się ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego oraz zapalenia tkanki łącznej (Aneks, Tabela 95).

Do najczęściej (>15% pacjentów leczonych ELT) raportowanych AEs należały bóle głowy, które wystąpiły u 20% leczonych ELT i 23% leczonych BSC (Aneks, Tabela 95).

³ Parametr względny wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELT i BSC (nudności RR = 2,32 [0,87; 6,17], wymioty RR = 4,53 [0,86; 23,93]), natomiast parametr bezwzględny wskazuje na obecność istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami (nudności NNH = NNH = 15 [8; 232], wymioty NNH = NNH = 17 [10; 71]).

Ogółem spośród 368 pacjentów, którzy brali udział w badaniach nierandomizowanych zdarzenia niepożądane wystąpiły u 322 pacjentów, co stanowi 88%, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 26% pacjentów (Tabela 33). Do najczęściej (>15% pacjentów leczonych ELT) raportowanych AEs należały objawy niespecyficzne, tj. ból głowy (27%), infekcje górnych dróg oddechowych (20%) i zapalenie nosogardzieli (22%, Aneks, Tabela 97).

Pacjenci z zachowaną śledzioną

W badaniach z randomizacją wśród pacjentów z ITP, którzy nie przebyli SPL, analiza zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju AEs wskazała, że ELT w porównaniu z BSC w sposób znamieny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zawrotów głowy⁴. W przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej (>15% pacjentów leczonych ELT) raportowanych AEs należały bóle głowy, które wystąpiły u 16% leczonych ELT i 20% leczonych BSC (Aneks, Tabela 74).

Ponadto w jednym badaniu nierandomizowanym, obejmującym 187 chorych, raportowano zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami. Najczęściej wystąpiło krwawienia z nosa (6%, Aneks, Tabela 76).

Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ELT zamieszczono w Aneksie C.1.7 i C.2.6.

Tabela 32.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC		
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	RD [CI95%]
AEs ogółem	1 RCT	30	81% vs 88%	0,92 [0,79; 1,08]	-0,07 [-0,20; 0,06]
	3 RCT	12–30	65% vs 65%	1,00 [0,82; 1,21]	-0,0003 [-0,13; 0,13]
AE związane z leczeniem	3 RCT	12–30	28% vs 25%	1,13 [0,72; 1,77]	0,03 [-0,08; 0,15]
AE prowadzące do utraty z badania	3 RCT	12–30	7% vs 8%	0,98 [0,39; 2,48]	-0,002 [-0,07; 0,07]
SAEs ogółem	3 RCT	12–30	7% vs 11%	0,65 [0,29; 1,46]	-0,04 [-0,12; 0,04]

Tabela 33.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledzioną, jak i po splenektomii

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC		
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	RD [CI95%]
AEs ogółem	3 RCT	12–30	70% vs 68%	1,06 [0,76; 1,47]	0,03 [-0,15; 0,21]
	2 nRCT	30–124	88%	ND	ND

⁴ Parametr względny wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy ELT i BSC (RR = 0,18 [0,04; 0,91]), natomiast parametr bezwzględny wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami (RD = -0,05 [-0,11; 0,004]).

Punkt końcowy	Liczba i typ badań	OB [tyg.]	Wynik ELT vs BSC		
			Odsetek pacjentów	RR [CI95%]	RD [CI95%]
AEs związane z leczeniem	3 RCT	12–30	32% vs 26%	1,22 [0,88; 1,70]	0,06 [-0,03; 0,15]
	2 nRCT	30–100	38%	ND	ND
AEs prowadzące do utraty z badania	3 RCT	12–30	6% vs 7%	0,91 [0,43; 1,95]	-0,01 [-0,06; 0,05]
	2 nRCT	30–124	11%	ND	ND
SAEs ogółem	3 RCT	12–30	9% vs 13%	0,66 [0,37; 1,17]	-0,05 [-0,11; 0,02]
	2 nRCT	30–124	26%	ND	ND
SAEs związane z leczeniem	RCT	BD	BD	ND	ND
	1 nRCT	124	8%	ND	ND
SAEs prowadzące do utraty z badania	1 RCT	30	5% vs 7%	0,79 [0,24; 2,60]	-0,01 [-0,09; 0,06]
	1 nRCT	124	9%	ND	ND

4.2. Porównanie z romiplostymem

Ze względu na różnice w zakresie metodyki badań, charakterystyce wyjściowej populacji oraz definicjach poszczególnych punktów końcowych pomiędzy badaniami dla ELT (RAISE) oraz ROM (Kuter 2008) nie można było przeprowadzić wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem. W celu zobrazowania efektywności klinicznej ELT i ROM przedstawiono zestawienie jakościowe wyników uzyskanych w badaniach dla poszczególnych leków, jednakże przy ich interpretacji należy zachować daleko idącą ostrożność. Natomiast w Aneksie F.2 przedstawiono wyniki porównania pośredniego obu leków za pomocą metody Büchera, jednak nie zostały one uwzględnione we wnioskowaniu z uwagi na ich niską wiarygodność wynikającą ze znacznej heterogeniczności badań. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla ROM ujęto w Aneksie (Aneks D).

Porównanie przeprowadzono wśród pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną.

4.2.1. Odpowiedź na leczenie

Analiza kliniczna przeprowadzona w populacji chorych z ITP z zachowaną śledzioną dla porównania efektywności klinicznej ELT i ROM wykazała, że oba leki w sposób istotny statystycznie w porównaniu z BSC zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Porównanie ELT z ROM było możliwe jedynie w zakresie odpowiedzi trwałej oraz w zakresie odpowiedzi ogólnej (trwałej lub przejściowej; Tabela 34). W badaniach RCT odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź trwałą w grupie ELT wynosił 66%, podczas gdy w grupie ROM 61%. Z kolei odpowiedź ogólną uzyskało 88% chorych leczonych ELT i 88% leczonych ROM (Tabela 34). Analiza porównawcza, w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie redukcji dawki lub częstości stosowania terapii dodatkowych ze względu na znaczne różnice w zakresie definicji wspomnianych punktów końcowych oraz sposobu prezentacji danych, uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków (Tabela 34).

Z kolei wyniki badań nierandomizowanych wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie ELT i ROM wynosił odpowiednio 89% oraz 94–97%. Ocena porównawcza w zakresie pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach odpowiedzi na leczenie nie jest możliwa ze względu na brak danych dla ELT (Tabela 34).

Tabela 34.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Typ badania	ELT vs BSC	ROM vs BSC
Odpowiedź na leczenie po 6 tyg. terapii	RCT	RR = 5,56 [2,39; 12,96]	BD
	nRCT	86%	BD
Odpowiedź na leczenie w trakcie terapii	RCT	ORa = 9,41 [4,51; 19,62]	BD
	nRCT	89%	94–97% ^f
Odpowiedź trwała lub przejściowa (ogólna)	RCT	RR = 4,90 [2,31; 10,39]	RR = 6,15 [2,14; 17,63]
	nRCT	82%	BD
Odpowiedź trwała	RCT	RR = 6,91 [2,28; 20,97]	RR = 12,80 [1,86; 88,07]
	nRCT ^b	55% / 67% / 48%	BD
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	RCT	9 tyg. ^c	MDd = 13,90 [11,07; 16,73]
	nRCT	BD	95% ^e
Redukcja dawki / częstości stosowania terapii dodatkowych	RCT	RR = 2,30 [1,05; 5,04]	BD
	nRCT	BD	BD
Zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej	RCT	BD	RR = 1,21 [0,36; 4,14]
	nRCT	BD	BD
Trwała redukcja dawki / trwałe zaprzestanie ≥1 stosowanej terapii dodatkowej bez stosowania terapii ratunkowej	RCT	BD	BD
	nRCT	13%	BD

a) OR [95% CI] – podany przez autorów raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade, sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów,

b) PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej / PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej / PLT ≥ 50 tys./mm³ przez $\geq 75\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT bez terapii ratunkowej

c) mediana maksymalnego ciągłego czasu trwania odpowiedzi trwałej,

d) różnica średnich czasu trwania odpowiedzi trwałej,

e) mediana odsetka czasu badania z odpowiedzią na leczenie,

f) w zależności od definicji.

4.2.2. Krwawienia

Ryzyko krwawień w badaniu RAISE oceniano za pomocą **skali WHO** (stopień 0.: brak krwawienia; stopień 1–4.: dowolne krwawienie; stopień 2–4.: klinicznie istotne krwawienie) oraz za pomocą 5-punktowej **skali CTCAEv3** opracowanej przez *National Cancer Institute*. Z kolei w pracy Kuter 2008 ryzyko krwawień oceniano wyłącznie za pomocą **5-punktowej skali** opracowanej na potrzeby badania dla ROM.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że ELT w porównaniu z BSC w sposób znamieny statystycznie⁵ zmniejszył ryzyko wystąpienia krwawień stopnia 2–4. wg skali WHO, określanych jako istotne klinicznie (Tabela 35). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic dla porównania ELT vs BSC oraz ROM względem BSC w zakresie krwawień stopnia ≥ 2 . oraz ≥ 3 . wg 5-stopniowej skali (odpowiednio CTCAE dla ELT i skali własnej dla ROM (Tabela 35).

Różnice w odniesieniu do definicji punktów końcowych nie pozwalają na jednoznaczną ocenę porównawczą w tym zakresie. Zarówno pacjenci stosujący ELT jak i pacjenci stosujący ROM istotnie statystycznie rzadziej niż pacjenci otrzymujący BSC wymagali zastosowania leczenia ratunkowego, co pośrednio wskazuje na większą skuteczność ROM i ELT względem BSC (Tabela 35).

Nie odnaleziono danych dotyczących ryzyka krwawienia pochodzących z badań nierandomizowanych.

Tabela 35.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do krwawień dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Typ badania	ELT vs BSC	ROM vs BSC
Krwawienia 1–4. wg WHO			BD
	nRCT	BD	BD
Krwawienia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)	RCT	RR = 0,63 [0,40; 1,01] ^c	BD
	nRCT	BD	BD
Krwawienia stopnia ≥ 2.	RCT	RR = 0,77 [0,27; 2,21] ^a	RR = 0,61 [0,35; 1,06] ^b
	nRCT	BD	BD
Krwawienia stopnia ≥ 3.	RCT	RR = 0,72 [0,13; 4,16] ^a	RR = 0,57 [0,20; 1,64] ^b
	nRCT	BD	BD
Leczenie ratunkowe ogółem	RCT	RR = 0,45 [0,24; 0,84]	RR = 0,28 [0,13; 0,59]
	nRCT	0%	11%

a) wg 5-stopniowej skali CTCAE.

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

c) Wynik analizy statystycznej na granicy istotności. Zgodnie z publikacją Olney 2010 różnica pomiędzy ELT i BSC jest istotna statystycznie ($p = 0,020$).

4.2.3. Jakość życia

Ze względu na wykorzystanie różnych kwestionariuszy w badaniach dla ELT (w populacji ogólnej) i dla ROM (w populacji z zachowaną śledzioną), a także na brak wyników dla ELT w populacji z ITP z zachowaną śledzioną, przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

⁵ Wynik analizy statystycznej na granicy istotności (0,63 [0,40; 1,01]). Zgodnie z publikacją Olney 2010 różnica pomiędzy ELT i BSC jest istotna statystycznie ($p = 0,020$).

4.2.4. Niepowodzenie terapii (przebyte SPL)

W badaniach randomizowanych dla ELT nie odnotowano żadnego przypadku SPL w trakcie trwania leczenia, zarówno wśród leczonych ELT jak i BSC, natomiast w badaniu nierandomizowanym SPL w trakcie trwania leczenia przeżyło 2% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych ROM w ramach badań z randomizacją u 2 pacjentów (1%) wykonano zabieg SPL, natomiast w grupie BSC było to 15 pacjentów (20% chorych, Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SPL dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Typ badania	ELT vs BSC	ROM vs BSC
SPL	RCT	0% vs 0%	1% vs 20%; RR = 0,07 [0,02; 0,28]
	nRCT	2%	BD

4.2.5. Zgony

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic dla porównania ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w zakresie częstości zgonów pacjentów w trakcie trwania terapii (Tabela 37).

Tabela 37.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zgonów dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Typ badania	ELT vs BSC	ROM vs BSC
Zgon w trakcie leczenia	RCT	RR = 1,01 [0,09; 10,90]	RR = 0,24 [0,02; 2,64]
	nRCT	2%	0,11*

* - na 100 pacjento-tygodni.

4.2.6. Bezpieczeństwo terapii

Wyniki badań randomizowanych wskazują, że żaden z agonistów TPO-R (ELT, ROM) dodany do BSC w porównaniu z BSC nie zwiększył w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym związanych z leczeniem (Tabela 38).

Dodanie ELT do BSC w porównaniu z BSC nie zwiększyło też ryzyka wystąpienia SAEs (7% vs 11%). Natomiast dodanie ROM do BSC w porównaniu z BSC istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko SAEs, jednak odsetki pacjentów z tego typu zdarzeniami były dość wysokie w obu grupach (ROM 23% vs BSC 37%).

ELT w porównaniu z BSC w sposób znamieny statystycznie zwiększył ryzyko wystąpienia zawrotów głowy⁶. W przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych

⁶ Parametr względny wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy ELT i BSC (RR = 0,18 [0,04; 0,91]), natomiast parametr bezwzględny wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami (RD = -0,05 [-0,11; 0,004]).

statystycznie różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej (>15% pacjentów leczonych ELT) raportowanych AEs należały bóle głowy, które wystąpiły u 16% leczonych ELT.

ROM w porównaniu z BSC w sposób znamieny statystycznie zmniejszył ryzyko wystąpienia trombocytopenii (SAEs). W przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Najczęściej raportowane AEs (>15% pacjentów leczonych ROM) to ból głowy (35%), zmęczenie (27%) oraz zapalenie nosa i gardła (23%).

Tabela 38.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Typ badania	ELT vs BSC	ROM vs BSC
AEs ogółem	RCT	RR = 1,00 [0,82; 1,21]	RR = 1,04 [0,98; 1,10]
	nRCT	BD	19,2*
SAEs ogółem	RCT	RR = 0,65 [0,29; 1,46]	RR = 0,61 [0,40; 0,92]
	nRCT	BD	BD
AEs związane z leczeniem	RCT	RR = 1,13 [0,72; 1,77]	BD
	nRCT	BD	BD
SAEs związane z leczeniem	RCT	BD	RR = 0,57 [0,20; 1,63]
	nRCT	BD	0,089 ^a
AEs prowadzące do utraty z badania	RCT	RR = 0,98 [0,39; 2,48]	BD
	nRCT	BD	BD

* - na 100 pacjento-tygodni.

a) SAE związane z leczeniem.

5. Efektywność rzeczywista

5.1.1. Odpowiedź na leczenie

Analiza danych pochodzących z badania obserwacyjnego potwierdza wysoką skuteczność ELT raportowaną w badaniach klinicznych.

Numerycznie więcej pacjentów z ITP (z zachowaną śledziona) leczonych ELT uzyskało ogólną, a także całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie w porównaniu z chorymi stosującymi ROM (Tabela 39).

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy obiema terapiami (Tabela 40). Z kolei czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy wśród pacjentów leczonych ROM w porównaniu z ELT (Tabela 41). Aczkolwiek na wynik ten znaczny wpływ miał fakt, że dostęp do terapii ROM był o 2 lata dłuższy niż dostęp do leczenia ELT. Z tego powodu pacjenci rozpoczęli leczenie ROM wcześniej i byli dłużej obserwowani niż pacjenci otrzymujący ELT⁷. Potwierdzeniem tego są dane dotyczące utraty odpowiedzi na leczenie, które numerycznie częściej stwierdzono w grupie ROM niż w grupie ELT (9% vs 5%; Tabela 39).

Tabela 39.

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej ELT oraz ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IWG (populacja ogólna i z zachowaną śledziona, Mazza 2016)

Populacja	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	ROM	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)					
Ogółem	CR + PR	BD	65/69 (94)	44/55 (80)	BD
Z zachowaną śledziona		BD	59/62 (95)	36/44 (82)	BD
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)					
Ogółem	PLT \geq 100 tys./mm ³	BD	33/69 (48)	24/55 (44)	BD
Z zachowaną śledziona		BD	29/62 (47)	20/44 (45)	BD
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)					
Ogółem	PLT = 30–100 tys./mm ³ i \geq 2x <i>baseline</i>	BD	32/69 (46)	20/55 (36)	BD
Z zachowaną śledziona		BD	30/62 (48)	16/44 (36)	BD
Brak odpowiedzi na leczenie (NR)					
Ogółem	PLT < 30 tys./mm ³ lub \leq 2x <i>baseline</i>	BD	5/69 (7)	11/55 (20)	BD
Z zachowaną śledziona		BD	3/62 (5)	8/44 (18)	BD
Wzrost PLT >baseline^a					
Ogółem	Wzrost PLT >baseline	BD	67/69 (97)	51/55 (93)	BD
Utrata odpowiedzi					
Ogółem	Utrata CR + PR	BD	3/64 (5)	4/44 (9)	BD

IWG – Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. *International Working Group*).

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) punkt końcowy nie definiowany według kryteriów IWG.

⁷ W publikacji nie podano jednak czasu trwania okresu obserwacji.

Tabela 40.
Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi (populacja ogólna, Mazza 2016)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT		ROM		p [†]
		N	Mediana [tyg.]	N	Mediana [tyg.]	
Czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu PLT > 30 tys./mm ³	BD	69	4,5 (BD)	55	4 (BD)	NS

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 41.
Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (populacja ogólna, Mazza 2016)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT		ROM		p [†]
		N	Średnia (zakres) [tyg.]*	N	Średnia (zakres) [tyg.]*	
Czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (od momentu uzyskania odpowiedzi do momentu spadku PLT < 30 tys./mm ³)	BD	65	65 (9–178)	44	130 (9–248)	BD
Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie	BD	33	109 (39–178)	24	196 (35–248)	BD
Czas trwania częściowej odpowiedzi na leczenie	BD	32	43 (9–83)	20	78 (30–209)	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* W publikacji głównej wartości mediany czasu leczenia raportowano w miesiącach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w miesiącach odpowiednio czas trwania ORR, CR, PR dla ELT to: 15 (2–41), 25 (9–41), 10 (2–19), odpowiednio czas trwania ORR, CR, PR dla ROM to: 30 (2–57), 45 (8–57), 18 (7–48).

5.1.2. Krwawienia

Odsetek pacjentów, u których ustąpiły krwawienia o znaczeniu klinicznym, był zbliżony wśród chorych leczonych ELT i ROM (Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień (populacja ogólna, Mazza 2016)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT	ROM	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)	
Ustąpienie krwawienia (klinicznego)	BD	23/25 (92)	15/16 (94)	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

5.1.3. Jakość życia

Ocena jakości życia pacjentów nie była przedmiotem badania Mazza 2016.

5.1.4. Niepowodzenie terapii (przebyte SPL)

Zabieg SPL wykonano u 4 pacjentów w grupie ELT oraz u takiej samej liczby chorych leczonych ROM (Tabela 43).

Tabela 43.
Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do niepowodzenia terapii (populacja bez zachowaną śledziona, Mazza 2016)

Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Zabieg SPL po niepowodzeniu ELT	BD	4	62	6
Zabieg SPL po niepowodzeniu ROM	BD	4	44	9

5.1.5. Zgony

W badaniu raportowano zgon jednego pacjenta z grupy ROM, u którego po niepowodzeniu ROM wykonano zabieg SPL, który również okazał się nieskuteczny. Pacjent zmarł z powodu krwotoku do mózgu.

5.1.6. Bezpieczeństwo terapii

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego lub przejściowego przerywania terapii było zbliżone w obu grupach (Tabela 44).

Tabela 44.
Zdarzenia niepożądane raportowane w warunkach efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM (populacja ogólna, Mazza 2016)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT	ROM
		n/N (%)	n/N (%)
AEs prowadzące do trwałego zaprzestania terapii			
Wzrost stężenia ALT/AST – stopnia 3–4.	BD	2/69 (3)	0/55 (0)
Zdarzenia zakrzepowo zatorowe	BD	2/69 ^a (3)	1/55 ^b (2)
AEs prowadzące do przejściowego zaprzestania terapii			
Ogółem	BD	12/69 (18%)	9/55 (17%)
Ból głowy	BD	1/69 (1%)	0/55 (0)
Ból stawów	BD	0/69 (0)	1/55 (2)
Nieżyt żołądkowo-jelitowy	BD	1/69 (1%)	0/55 (0)

a) Zawał serca.

b) Zakrzepica żył.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

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

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów, w tym:

- 1 komunikat dotyczący agonistów TPO-R (eltrombopag i romiplostym),
- 2 komunikaty dotyczące eltrombopagu,
- 2 komunikaty dotyczące romiplostymu.

Dodatkowo na potrzeby niniejszej analizy dokonano niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej, które ukierunkowano na ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów stosujących TPO-R.

6.1. Alerty bezpieczeństwa

Na terenie Stanów Zjednoczonych w okresie 2008–2011 r. stosowanie agonistów TPO-R objęte było specjalnymi programami – CARES dla eltrombopagu i NEXUS (*Network of Experts Understanding and Supporting Nplate and Patients*) dla romiplostymu, w ramach których prowadzono ścisły nadzór w zakresie bezpieczeństwa obu produktów, ze szczególnym uwzględnieniem: zmian w szpiku kostnym, epizodów zakrzepowych, możliwej progresji nowotworów krwi oraz obniżenia poziomu trombocytów po zaprzestaniu stosowania agonistów TPO-R. W dniu 6 grudnia 2011 r. FDA wydała komunikat, w którym poinformowano o zmianach w Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS*), na podstawie którego oba produkty (ELT i ROM) zostały objęte standardowym monitorowaniem bezpieczeństwa, a pacjenci, lekarze i instytucje opieki zdrowotnej (w tym apteki) zostali zwolnieni z obowiązku rejestracji w ww. programach. Ponadto lekarze zostali zwolnieni z obowiązku składania okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa obu preparatów [78].

Eltrombopag

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu na stronach URPL oraz EMA. FDA w komunikacie wydanym 4 maja 2010 roku, powołując się na dane z badania RCT (ELEVATE), informuje o **zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych i/lub**

zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag (Promacta, produkt leczniczy dostępny tylko w USA) [79]. W wydanym ostrzeżeniu FDA zaleca rozpoczęcie terapii eltrombopagiem od mniejszej dawki (25 mg/dobę) oraz ściśle monitorowanie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą wątroby. Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Podkreślono również, że eltrombopag nie jest wskazany w leczeniu trombocytopenii u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby oraz nie powinien być stosowany w celu normalizacji liczby płytek krwi [79]. Wyżej opisane ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach zarówno amerykańskiej, jak i europejskiej ChPL dla eltrombopagu [80–83]. MHRA w komunikacie wydanym 17 lipca 2018 roku, informuje o możliwości zakłócenia wyników testów laboratoryjnych kreatyniny i bilirubiny u pacjentów stosujących eltrombopag, ze względu na fakt, że eltrombopag jest silnie zabarwiony (czerwonawo-brązowe zabarwienie). W wydanym ostrzeżeniu, w sytuacji gdy wyniki badań bilirubiny i/lub kreatyniny są niezgodne z obserwacjami klinicznymi, MHRA zaleca ponowne testowanie za pomocą innej metody w celu ustalenia ważności wyniku badań. MHRA apeluje do pracowników służby zdrowia, aby uwzględniali możliwość zakłóceń poziomu bilirubiny (wyniki fałszywie niskie/prawidłowe) oraz kreatyniny (wyniki fałszywie wysokie/prawidłowe) u pacjentów stosujących eltrombopag [84].

Romiplostym

Odnaleziono 2 komunikaty wydane przez URPL dotyczące ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej oraz progresji do ostrej białaczki szpikowej wśród pacjentów stosujących romiplostym [85, 86].

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

URPL informuje ponadto o zwiększonym ryzyku **progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej** i **ryzyku przemijającego zwiększenia komórek blastycznych** w trakcie terapii romiplostymem u pacjentów z trombocytopenią związaną z zespołami mielodysplastycznymi. W komunikacie podkreślono fakt, że pozytywny stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu ITP i nie należy stosować tego leku do leczenia innych schorzeń. Ponadto agencja URPL zaleca wykluczenie obecności zespołów mielodysplastycznych przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem. Wyżej opisane ostrzeżenia wydane przez agencje URPL znalazły odzwierciedlenie w zapisach ChPL produktu Nplate [4, 87, 88].

Eltrombopag i romiplostym – baza VigiBase

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzeniu produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) na rynek (rok 2010) zgłoszono 8 468 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” [89]. Natomiast od czasu wprowadzeniu produktu leczniczego Nplate (romiplostym) na rynek (rok 2009) zgłoszono 8 868 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Również w tym przypadku najczęściej raportowano epizody należące do grupy „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” [89]. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na listopad 2018) [89]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Revolade	Nplate
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2008	2005
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	693	1 363
Zaburzenia serca	352	497
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	120	32
Zaburzenia słuchu i błędnika	79	68
Zaburzenia endokrynologiczne	35	41
Zaburzenia wzroku/oka	242	149
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	921	816
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 232	3 981
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	341	203
Zaburzenia układu immunologicznego	70	102
Infekcje i infestacje	659	838
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	779	1 136
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 735	2 443
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	216	292
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	600	804
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	524	1 090
Zaburzenia układu nerwowego	1 146	1 205
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	29	32
Problemy z produktem	10	16
Zaburzenia psychiczne	289	365
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	256	307

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Revolade	Nplate
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	52	80
Zaburzenia układu oddechowego	662	856
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	651	612
Okoliczności społeczne	23	73
Procedury chirurgiczne i medyczne	311	641
Zaburzenia naczyniowe	674	815

6.2. Ocena zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

Zgodnie z komunikatami wydanymi przez agencje nadzorujące bezpieczeństwo produktów leczniczych do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z terapią agonistami TPO-R należą zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Z tego względu w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano uzupełniającego wyszukiwania w bazach informacji, ukierunkowanego na ocenę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [79].

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne (Catalá-López 2015), którego celem była ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów leczonych agonistami TPO-R [76].

Kryteria włączenia do opracowania wtórnego Catalá-López 2015 spełniało 15 badań RCT, w których dokonano oceny profilu bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem agonistów TPO-R (w tym 8 badań dla eltrombopagu i 7 badania dla romiplostymu) w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym. W 6 pracach populację stanowili pacjenci z ITP, natomiast w kolejnych 6 pracach populację stanowili pacjenci z trombocytopenią występującą w przebiegu przewlekłej choroby wątroby lub wynikającą ze stosowania chemioterapeutyków, a w pozostałych trzech pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi. Uwzględnione w opracowaniu wtórnym badania obejmowały łącznie 3026 pacjentów [76].

Analiza wyników przeprowadzona przez Catalá-López i wsp. (2015) wykazała, że w grupie pacjentów stosujących agonistów TPO-R częściej niż w grupie otrzymującej placebo/leczenie standardowe raportowano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, odpowiednio 3,69% (74/2003) vs 1,46% (15/1023) pacjentów, przy czym analiza ilościowa zebranych dowodów naukowych wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR = 1,81 CI95% [1,04; 3,14]). Aczkolwiek wynik analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów:

- bez ITP wskazał również na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (RR = 2,31 CI95% [1,10; 4,86]),
- z ITP wskazał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (RR = 1,09 CI95% [0,40; 2,96]) [76].

Wyniki analizy w subpopulacjach w zależności od populacji z ITP lub bez ITP wykazały, że istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo zatorowych (wynik ogółem) był w dużej mierze efektem włączenia do metaanalizy badań przeprowadzonych w populacjach innych niż ITP (9 badań dla populacji bez ITP). Dodatkowo należy uwzględnić fakt, że w opracowaniu nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R jak również nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów bez splenektomii [76].

7. Wyniki przeglądów systematycznych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji w oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznej obejmującej leczenia ELT oraz ROM w przewlekłej ITP. We wszystkich odnalezionych opracowaniach dokonano oceny efektywności klinicznej i/lub bezpieczeństwa ww. interwencji w populacji ogólnej pacjentów z ITP, w dwóch przeglądach dodatkowo analizowano wyniki w populacji bez SPL (Wang 2016, Bylsma 2018). W żadnym z opracowań nie analizowano wyników z uwzględnieniem wcześniejszej terapii, tj. w podgrupie pacjentów bez splenektomii, natomiast w czterech opracowaniach uwzględniono analizę z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R (porównanie pośrednie agonistów TPO-R w publikacji Zhang 2018 oraz przegląd systematyczny terapii II linii ITP w publikacji Bylsma 2018, Arai 2018 oraz Wang 2016; Tabela 46).

Tabela 46.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych dla ELT oraz ROM stosowanych w przewlekłej ITP

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące ELT, ROM	Ocena AMSTAR 2
Bylsma 2018 [72]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii II linii stosowanych w przewlekłej ITP (w tym m.in. agonistów TPO-R: ELT i ROM, oraz RTX)	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (do października 2016), referencje odnalezionych PS oraz RCT / Przegląd systematyczny	Agoniści TPO-R (ELT, ROM) vs BSC; RTX vs BSC	186 badań dla wszystkich terapii II linii ITP, w tym 12 RCT (1189): 5 RCT dla ELT vs BSC (606), 5 RCT dla ROM vs BSC (414), 2 RCT dla RTX vs BSC (169), brak badań RCT dla pozostałych terapii II linii ITP	<ul style="list-style-type: none"> W populacji pacjentów z ITP niezależnie od statusu SPL wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ELT a BSC oraz ROM a BSC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), przy czym różnica w badaniach ELT vs BSC była większa niż w badaniach ROM vs BSC. Podobnie w populacji pacjentów z ITP. bez SPL wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ELT a BSC oraz ROM a BSC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), przy czym różnica w badaniach ELT vs BSC była większa niż w badaniach ROM vs BSC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RTX a BSC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT) w populacji pacjentów z ITP bez SPL. <p><i>Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R oraz w podgrupie dla pacjentów bez splenektomii.</i></p>	Krytycznie niska
Zhang 2018 [73]	Porównanie i ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa agonistów TPO-R (ELT i ROM) stosowanych w przewlekłej ITP.	PubMed, Embase, CENTRAL / Cochrane Library, Clinical Trials.gov, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBLD), (od najwcześniejszych zapisów do maja 2017) / Przegląd systematyczny i metaanaliza (porównanie pośrednie agonistów TPO-R)	Agoniści TPO-R (ELT, ROM) vs BSC (porównanie pośrednie: ELT vs ROM)	9 RCT (786), w tym 5 RCT dla ELT vs BSC (606) i 4 RCT dla ROM vs BSC (180)	<ul style="list-style-type: none"> Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELT a ROM odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), jak również II-rzędowych punktów końcowych (bezpieczeństwo, odpowiedź trwała, krwawienia ogółem, krwawienia istotne klinicznie, odsetek pacjentów przyjmujących terapie ratunkową). Wyniki dla wszystkich punktów końcowych były porównywalne dla ELT i ROM. ELT i ROM mogą być równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa dla dorosłych z przewlekłą ITP, jednakże lekarz powinien nadal uwzględniać koszty leków oraz obecność chorób współistniejących podczas podejmowania decyzji o terapii agonistami TPO-R (ELT, ROM). <p><i>Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, ale nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów bez splenektomii.</i></p>	Krytycznie niska

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące ELT, ROM	Ocena AMSTAR 2
Catala-Lopez 2015 [76]	Ocena bezpieczeństwa agonistów TPO-R (ELT i ROM) stosowanych w przewlekłej ITP, małopłytkowości indukowanej chemioterapią (nowotwory lite), przewlekłą chorobą wątroby lub zespołami mielodysplastycznymi.	PubMed / MEDLINE, CENTRAL (01.2011 do 12.2014), referencje odnalezionych PS oraz RCT, rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, www.amgntrials.com and, www.gsk-clinicalstudyregister.com), FDA, EMA, dane producentów leków, raporty złożone do agencji regulatorowych w celu uzyskania rejestracji/refundacji / Przegląd systematyczny i metaanaliza	Agoniści TPO-R (ELT, ROM) vs BSC	15 RCT (3026), w tym 8 RCT dla ELT vs BSC (2265) i 7 RCT dla ROM vs BSC (761). 6 RCT z 15 RCT stanowiły badania dla ITP (717), w tym 3 RCT dla ELT vs BSC (337) i 3 RCT dla ROM vs BSC (380).	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy agonistami TPO-R a BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji ogółem, tj. populacja z ITP i bez ITP (RR = 1,81 CI95% [1,04; 3,14]). Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy agonistami TPO-R a BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w subpopulacji bez ITP (RR = 2,31 CI95% [1,10; 4,86]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w subpopulacji z ITP (RR = 1,09 CI95% [0,40; 2,96]). <p><i>Nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, jak również nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów bez splenektomii.</i></p>	Krytycznie niska
Zeng 2011 [77]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa agonistów TPO-R (ELT i ROM) stosowanych w przewlekłej ITP.	MEDLINE (OVID, od 1950 do marca 2011), EMBASE (od 1974 do marca 2011), CENTRAL (The Cochrane Library 2011, Issue 3), doniesienia konferencyjne: American Society of Hematology (ASH) (Blood, elektronicznie od 2001 do grudnia 2010; oraz do końca grudnia 2010 dla lat nieuwzględnionych w bazie CENTRAL), rejestry badań klinicznych (The National Research Register, Clinical Trials, Chinese Clinical Trial Register, Australian New Zealand Clinical Trial Registry, WHO ICTRP Search Portal, The metaRegister), analiza referencji, strony internetowe instytucji/organizacji/towarzystw (FDA, grupy badawcze ITP, firmy farmaceutyczne), autorzy włączonych badań, eksperci oraz dane producentów leków / Przegląd systematyczny i metaanaliza	Agoniści TPO-R (ELT, ROM) vs BSC	6 RCT (808), w tym 5 RCT dla agonistów TPO-R (ELT, ROM) vs BSC (574) i 1 RCT dla ROM vs BSC (234)	<ul style="list-style-type: none"> Brak jest wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną agonistów TPO-R w leczeniu przewlekłej ITP. Wykazano wprawdzie istotną statystycznie przewagę agonistów TPO-R nad BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), przy czym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka istotnych krwawień. Ponadto brak jest badań klinicznych oceniających przeżycie całkowite. Agoniści TPO-R charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. <p><i>Nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, jak również analizy w podgrupie dla pacjentów bez splenektomii.</i></p>	Wysoka

Tabela 47.

Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych dla ELT oraz ROM stosowanych w przewlekłej ITP – przegląd systematyczny Arai 2018

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące ELT, ROM	Ocena AMSTAR 2
Arai 2018 [71]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii II linii stosowanych w przetrwałej/przewlekłej ITP (w tym m.in. agonistów TPO-R: ELT i ROM, oraz RTX).	MEDLINE (przez PubMed, od 1950 do sierpnia 2017), CENTRAL (The Cochrane Library 2017, Issue 8), rejestr badań klinicznych (clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne: American Society of Hematology (ASH, od 2004 do 2016), referencje odnalezionych PS oraz RCT / Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa i porównanie pośrednie	Agoniści TPO-R (ELT, ROM, avatrombopag) vs BSC; RTX vs BSC, rHuTPO + RTX vs RTX	12 RCT (1306 ^a), w tym 4 RCT dla ROM vs BSC (413), 5 RCT dla ELT vs BSC (606), 1 RCT dla avatrombopagu vs BSC (64), 1 RCT dla RTX vs BSC (109), 1 RCT dla rHuTPO + RTX vs RTX (115)	<ul style="list-style-type: none"> • W populacji pacjentów z ITP niezależnie od statusu SPL wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ELT a BSC i ELT a RTX oraz ROM a BSC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), przy czym różnica w badaniach ELT vs BSC była większa niż w badaniach ROM vs BSC, ale nie osiągnęła progu istotności statystycznej. • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELT a ROM odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), jak również II-rzędowych punktów końcowych (bezpieczeństwo, odpowiedź trwała, krwawienia ogółem, krwawienia istotne klinicznie, odsetek pacjentów przyjmujących terapię ratunkową). Wyniki dla wszystkich punktów końcowych były porównywalne dla ELT i ROM. • Ze względu na wykorzystanie różnych kwestionariuszy w badaniach dla ELT i dla ROM przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe. • ELT i ROM mogą być równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa dla dorosłych z przetrwałą/przewlekłą ITP, stanowiąc opcję skuteczniejszą i bardziej bezpieczną względem BSC (w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych) oraz skuteczniejszą względem RTX (na podstawie dostępnych wyników ogólnej odpowiedzi na leczenie). <p><i>Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R, ale nie przeprowadzono analizy w podgrupie dla pacjentów bez splenektomii.b</i></p>	Krytycznie niska

rHuTPO – rekombinowana ludzka trombopoetyna (ang. *recombinant human thrombopoietin*);

a) W przeglądzie podano, że całkowita liczba pacjentów włączonych z 12 RCT wynosi 1306, niemniej jednak po zliczeniu pacjentów z poszczególnych badań włączonych do przeglądu liczba ta wynosi 1307.

b) Dla populacji pacjentów z ITP bez SPL dostępne były jedynie wyniki porównania ROM z BSC na podstawie 1 RCT, na podstawie których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ROM a BSC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT).

Tabela 48.

Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych dla ELT oraz ROM stosowanych w przewlekłej ITP – przegląd systematyczny Wang 2016

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące ELT, ROM	Ocena AMSTAR 2
Wang 2016 [74]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa agonistów TPO-R (ELT i ROM) stosowanych w terapii II linii przetrwałej/przewlekłej ITP.	PubMed, Embase, CENTRAL (do maja 2016), referencje odnalezionych RCT / Przegląd systematyczny i metaanaliza	Agoniści TPO-R (ELT, ROM) vs BSC	13 RCT (1126), w tym 7 RCT dla ROM vs BSC (516), 6 RCT dla ELT vs BSC (610),	<ul style="list-style-type: none"> • W populacji pacjentów z ITP niezależnie od statusu SPL wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ELT a BSC oraz ROM a BSC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), przy czym różnica w badaniach ELT vs BSC była większa niż w badaniach ROM vs BSC. • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELT a ROM odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), jak również II-rzędowych punktów końcowych (bezpieczeństwo, odpowiedź trwała, krwawienia ogółem, krwawienia istotne klinicznie, odsetek pacjentów przyjmujących terapię ratunkową). Wyniki dla wszystkich punktów końcowych były porównywalne dla ELT i ROM. • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów z ITP niezależnie od statusu SPL (RR = 1,08 CI95% [0,40; 2,93]). • ELT i ROM mogą być równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa dla dorosłych z przetrwałą/przewlekłą ITP, stanowiąc opcję skuteczniejszą i bardziej bezpieczną względem BSC (w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych). • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami TPO-R a BSC odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT) w populacji pacjentów z ITP bez SPL. Ale wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy agonistami TPO-R a BSC odnośnie do odpowiedzi trwałej w populacji pacjentów z ITP bez SPL. <p><i>Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem rodzaju agonisty TPO-R oraz w podgrupie dla pacjentów bez splenektomii stosujących TPO-R.</i></p>	Niska

8. Wnioski końcowe

Na podstawie badań RCT wykazano, że ELT zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z zachowaną śledzioną skutecznie zwiększa liczbę płytek krwi (odpowiedź na leczenie), co przekładało się na znamienne niższy odsetek pacjentów doświadczających krwawień o znaczeniu klinicznym (stopnia 2–4. wg WHO). Ponadto pacjenci stosujący ELT znamienne statystycznie rzadziej wymagają stosowania leczenia ratunkowego. Wprawdzie brak jest danych na temat jakości życia pacjentów z ITP z obecnością przeciwwskazań do SPL, niemniej wyniki pochodzące z populacji ogólnej wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia. ELT charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELT a BSC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonu. Wyniki badań nierandomizowanych, w tym również przeprowadzone w warunkach praktyki klinicznej, potwierdzają widoczny w badaniach randomizowanych efekt kliniczny ELT.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ELT z ROM. Wykryta heterogeniczność badań uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (BSC) na sposób ilościowy. Wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej polegające na zestawieniu jakościowym danych wskazuje, iż oba preparaty agonistów TPO-R są terapiami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do zwiększenia liczby płytek krwi oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leczenie ratunkowe. Oba preparaty mają też akceptowalny profil bezpieczeństwa.

W badaniu obserwacyjnym dla ELT i ROM więcej pacjentów leczonych ELT uzyskało ogólną, a także całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie w porównaniu z chorymi stosującymi ROM. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był natomiast zbliżony dla obu terapii, podobnie jak odsetek pacjentów, u których odnotowano ustąpienie krwawień.

Podsumowując, w świetle dostępnych dowodów naukowych stosowanie eltrombopagu u pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną (w tym także z powodu przeciwwskazań do jej usunięcia), prowadzi do zwiększenia liczby płytek krwi, redukcji ryzyka krwawień i zmniejszenia częstości stosowania leczenia ratunkowego przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

9. Ograniczenia

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

1. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że w warunkach polskich komparatorami dla ELT jest BSC i ROM. Nie zidentyfikowano badań porównujących w sposób bezpośredni ELT z ROM. Z tego względu w ramach niniejszej analizy rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego.
2. Analiza homogeniczności badań wykazała, że zidentyfikowane prace dla ELT i ROM w sposób znaczący różnią się pomiędzy sobą, głównie w obszarze punktów końcowych. Znaczące rozbieżności dotyczyły oceny efektów terapeutycznych (odmienne definicje punktów końcowych, skale pomiarowe) oraz sposobu analizy statystycznej danych (niekompletność danych, dane prezentowane przez różne miary efektów). Z tego względu niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami. Wnioski dotyczące różnic w zakresie efektywności klinicznej pochodzą z zestawienia jakościowego wyników analizy klinicznej dla ELT i ROM.

10. Dyskusja

Przewlekła pierwotna ITP to choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się trwale obniżonym poziomem płytek krwi (trombocytopenia) oraz krwawieniami z błon śluzowych i skóry. Szacuje się, że w 20–30% przypadków choroba przyjmuje postać przewlekłą, której cechą charakterystyczną jest oporność na standardowe formy postępowania terapeutycznego, tj. leczenie z wykorzystaniem GKS. Wśród populacji z obecnością przeciwwskazań do chirurgicznego leczenia ITP (zabieg usunięcia śledziony) obecnie w Polsce brak jest jednolitych standardów postępowania – wymienia się bowiem od kilku do kilkunastu potencjalnych preparatów, których skuteczność nigdy nie została potwierdzona w badaniach z randomizacją, co w przypadku jednostki chorobowej cechującym się dużym odsetkiem samoistnych wyleczeń [90, 91]., jest niezbędne do uznania skuteczności terapii. Jednocześnie dostęp do leków posiadających rejestrację w przedmiotowej populacji pacjentów (eltrombopag i romiplostym), które są zalecane przez polskie wytyczne praktyki klinicznej, oraz których skuteczność kliniczna została potwierdzona w poprawnie zaprojektowanych randomizowanych badaniach klinicznych, ze względów finansowych, jest silnie ograniczony.

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa eltrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłym ITP z zachowaną śledzioną i obecnością przeciwwskazań do zabiegu jej usunięcia (splenektomii). W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań RCT, w tym 3 oceniające ELT względem BSC oraz 2 ukierunkowane na porównanie ROM z BSC. Ponadto włączono po 2 badania nRCT dla ELT i dla ROM (w tym przedłużenia badań RCT), a także jedno badanie obserwacyjne oceniające obu agonistów TPO-R.

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano badania dla ELT przeprowadzone w populacji pacjentów bez przebytej SPL. W każdym z badań z randomizacją porównujących ELT vs BSC włączano chorych niezależnie od statusu SPL, jednak podkreślenia wymaga fakt, że w ramach badań uwzględniona była stratyfikacja ze względu na status SPL (nieprzebycie lub przebycie SPL), co oznacza, że w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy (chorzy, którzy nie przeszli SPL) rozkład czynników zakłócających jest losowy, a tym samym wiarygodność wyników dla tej grupy chorych w pełni odpowiada wiarygodności z badania randomizowanego.

W badaniach nie podano jednak czy brak SPL w wywiadzie wynikał z obecności przeciwwskazań do tego zabiegu. Podkreślenia wymaga fakt, że u pacjentów z ITP mogą występować różne przeciwwskazania do SPL, np. zaawansowany wiek czy zaburzenia odporności [92], jednak wytyczne praktyki klinicznej nie definiują szczegółowej listy przeciwwskazań do zabiegu. Również NICE zalecając refundację ELT u pacjentów z przeciwwskazaniami do SPL nie zdefiniował konkretnych stanów zdrowotnych. [REDACTED]

[REDACTED] Na tej podstawie

uprawnione jest zatem założenie, że populacja chorych z ITP z zachowaną śledzioną ujęta w badaniach odpowiada populacji docelowej.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej głównym celem terapii pacjentów z przewlekłym ITP jest utrzymanie hemostatycznie skutecznej liczby płytek krwi, zabezpieczającej pacjenta przed niebezpiecznymi dla życia krwawieniami oraz koniecznością stosowania leczenia ratunkowego. Niniejsza analiza kliniczna potwierdziła, że stosowanie ELT w porównaniu z BSC w populacji pacjentów z przewlekłym ITP z zachowaną śledzioną nie tylko zwiększa liczbę płytek krwi, ale także przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania istotnych klinicznie krwawień (odpowiednio 29% vs 45% pacjentów, wartość p 0,020) oraz ogranicza konieczność stosowania terapii ratunkowych. Nie odnaleziono wprawdzie danych dotyczących wpływu ELT na jakość życia w populacji pacjentów z zachowaną śledzioną, niemniej dane pochodzące z populacji ogólnej wskazują, że stosowanie ELT przyczynia się do poprawy jakości życia w zakresie komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36v2 oraz poprawy mierzonej kwestionariuszem FACT-Th6.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ELT z ROM, ale dostępne były prace porównujące efekty terapeutyczne obu preparatów z BSC. Z tego względu w ramach niniejszej analizy klinicznej rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem. Przeprowadzona ocena homogeniczności zebranych dowodów naukowych wskazała na znaczną heterogeniczność badań przede wszystkim w zakresie punktów końcowych, w konsekwencji czego zdecydowano o przeprowadzeniu analizy jakościowej bez dostosowania. Podejście takie jest uprawnione, aczkolwiek z uwagi na brak możliwości zastosowania metod statystycznych, pozwala jedynie na orientacyjną ocenę różnic w wielkości efektu zdrowotnego. Niemniej w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy klinicznej przedstawiono do wglądu wyniki porównania pośredniego obu leków za pomocą metody Buchera. Zastosowane podejście wydaje się zgodne z założeniami innych opracowań – np. raportu NICE, w którym wykonano wprawdzie porównanie pośrednie, ale miało ono jedynie charakter poglądowy, a autorzy opracowania wielokrotnie podkreślali, iż uzyskane w ten sposób wyniki obarczone są niepewnością wynikająca z heterogeniczności badań. [93] Również PBAC w rekomendacji finansowej z marca 2011 roku wskazuje, że ze względu na różnice w zakresie definicji i analizy statystycznej punktów końcowych odnoszących się do skuteczności w badaniach dla obu agonistów TPO-R, wyniki porównania pośredniego nie mogą być uznane za wiarygodne. [94]

Wyniki analizy klinicznej uzyskane na podstawie badań RCT dla ELT i ROM potwierdzone zostały w dłuższym horyzoncie czasowym w ramach badań stanowiących kontynuację prób randomizowanych (EXTEND, Kuter 2013). W badaniu EXTEND terapia ELT w dłuższym okresie obserwacji (mediana 124 tyg.) pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 89% pacjentów, natomiast dane pochodzące z 260-tygodniowego badania Kuter 2013 wskazują, że ROM może prowadzić do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 97% pacjentów. Z kolei w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Mazza 2016) odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie był numerycznie wyższy u pacjentów leczonych ELT niż u chorych stosujących ROM (95% vs 82%). Czas do uzyskania odpowiedzi na

leczenie był natomiast zbliżony dla obu terapii, podobnie jak odsetek pacjentów, u których odnotowano ustąpienie krwawień.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że ELT i ROM były dobrze tolerowane. Na podstawie badań RCT ustalono, że profil bezpieczeństwa obu leków nie różnił się istotnie od BSC. Ze względu na mechanizm działania agonistów TPO-R ich długotrwałe stosowanie może być obciążone gromadzeniem się retikuliny w szpiku kostnym oraz zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych układu wrotnego. W przeglądzie systematycznym poświęconym ocenie wpływu agonistów TPO-R na powikłania zakrzepowe (Catala-Lopez 2012) wykazano, że odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń zakrzepowo-zatorowych był wyższy w grupie leczonej aktywnie w porównaniu z grupą kontrolną (3% vs 2%), przy czym uzyskana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. [75]

Podsumowując, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP z zachowaną śledzioną (w tym także w powodu przeciwwskazań do jej usunięcia) ELT jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale działania niż BSC. Znaczące korzyści po zastosowaniu ELT obserwowano w zakresie wzrostu liczby płytek krwi, redukcji krwawień istotnych klinicznie, redukcji częstości stosowania leczenia ratunkowego przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

11. Zestawienie weryfikacyjne ze względu na wymogi rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 49.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Aneks A.1	78–81
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	APD 2.	APD 9–23
2. Opis technologii opcjonalnych	APD 8	APD 43–61
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	2	11–16
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	11–12
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	59–61
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2.	11–12
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2; APD, 8.1	11–12; APD 43–53
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2	10, 11–12
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1.	17–21
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	78–81
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1.	18, Rysunek 1
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B	92–104
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, 5, Aneks C, Aneks D, Aneks E	38–53, 105–161
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6.1	54–57
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

12. Bibliografia

- AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (27.7.2018).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
- EMA. ChPL Nplate (romiplostim). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf.
- (2012) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag). AOTM Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_\(eltrombopag\)_maloplytkowosc_50.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/SRP/U_299_S_84_Stanowisko_Revolade_(eltrombopag)_maloplytkowosc_50.pdf).
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM. (2007) Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* 357(22):2237–2247.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. (2009) Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373(9664):641–648.
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. (2011) Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377(9763):393–402.
- (2011) Errata: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. 377:382.
- Stasi R, Cheng G, Saleh MN, Bussel J, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL. Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the RAISE study. 2009; Berlin. 94:91.
- Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. (2010) Efficacy of Eltrombopag In Splenectomized Versus Nonsplenectomized Patients with Chronic ITP In the RAISE Study. *Blood* 116(21):2512–2512.
- Cheng G, Saleh M, Bussel J, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone N. A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,7:1–1204.
- Pabinger I, Marcher C, Khelif A, Vasey S, Brainsky A. Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/µl. 1 czerwiec 2010; *Haematologica*,95:74–75.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, Wolf JTM de, Bourgeois E, Guthrie TH, i in. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* 371(9610):395–403.
- Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur R. (2009) Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 23(8):704–709.
- Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, Gleeson M, Danese M, Deuson R. (2012) A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin* 28(5):789–796.
- George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, Redner RL, Rice L, Schipperus MR. (2009) Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *British Journal of Haematology* 144(3):409–415.
- Michel M. (2009) Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl* (71):3–7.

19. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. (2010) Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* 363(20):1889–1899.
20. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, Deuson RR. (2012) Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am. J. Hematol.* 87(5):558–561.
21. Stasi R, Murali M, Michel M, Viallard J-F, Giagounidis A, Janssens A, Legg J, Deuson R, Danese MD. (2012) Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. *Int J Hematol* 96(1):26–33.
22. Kuter DJ, Rummel MJ, Boccia RV, Macik BG, Pabinger I, Selleslag DLD, Rodeghiero F, Chong BH, Müller-Beißenhirtz H, Gehl L, Wang X, Berger D. (2009) Comparison of Splenectomy and Treatment Failure Incidence in Nonsplenectomized Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Receiving Romiplostim or Medical Standard of Care: 1-Year Treatment and 6-Month Safety Follow-up. *Blood* 114(22):679–679.
23. Rummel J. Efficacy and safety of romiplostim versus medical standard of care as chronic therapy for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia (ITP). Berlin. 94:425.
24. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. (2013) Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br. J. Haematol.* 160(4):538–546.
25. Bussel JB, Psaila B, Saleh MN, Vasey S, Mayer B, Stone NL, Arning M. Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment with Eltrombopag in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Abstract, poster. 16 listopad 2008; *Blood*, 112:3431–3431.
26. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A, EXTEND Study Group. (2013) Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 121(3):537–545.
27. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussel JB. (2017) Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 130(23):2527–2536.
28. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, Burgess P, Bailey CK, Thein MM, Bakshi KK. (2015) Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am. J. Hematol.* 90(7):598–601.
29. Khelif A, Saleh MN, Salama A, Portella M do SO, Duh MS, Ivanova J, Grotzinger K, Roy AN, Bussel JB. (2018) Changes in health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia: Findings from the EXTEND study. *Am. J. Hematol.*
30. Wong RS, Bussel JB, Saleh MN, Khelif A, Meddeb B, El-Ali A, Quebe-Fehling E, Salama A. Efficacy of Eltrombopag in Adult East Asian and Non-East Asian Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ciTP): Results from the Extend Study. 2016; *Blood*, 128:4930.
31. Khelif A, Saleh MN, Salama A, Burgess P, Portella M do SO, Roy A, Barghout V, Ivanova JI, Grotzinger KM, Bussel JB. Patient-Reported Health-Related Quality of Life Improves over Time in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Receiving Long-Term Treatment with Eltrombopag. 2016; 128:3750.
32. Wong R, Bussel J, Khelif A, El-Ali A, Han J, Saleh M. Safety and efficacy of eltrombopag in splenectomized and nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia: results from the EXTEND study. 2016; 101:138.
33. Bussel J, Saleh MN, Khelif A, Meddeb B, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Wong RS. Final safety and efficacy results from the extend study: treatment with eltrombopag (EPAG) in adults with chronic immune thrombocytopenia (CITP). 2016; 135273:.
34. Grotzinger K., Bieri C., Olney H., Saleh M., Sheng Duh M., Brainsky A. Improvement in health-related quality of life (HRQoL) with long-term eltrombopag treatment in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): Results of extend from june 2006 to february 2011. 2012; 97:198–199.
35. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Meddeb B, Bailey C, Stone NL, Aivado M. (2008) Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Oral Eltrombopag for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 112(11):3432–3432.
36. Brynes RK, Orazi A, Verma S, Brainsky A, Bailey CK, Bakshi K. Evaluation of Bone Marrow Reticulin in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Treated with Eltrombopag – Data From the EXTEND Study. 18 listopad 2011; *Blood*, 118:528–528.
37. Grotzinger KM, Bussel JB, Saleh MN, Bieri C, Orlova Y, Brainsky A. Dynamics of Improvement in Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Long-Term Eltrombopag Treatment in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) in EXTEND. 16 listopad 2012; *Blood*, 120:2199–2199.
38. Cheng G, Bussel JB, Saleh MN, Meddeb B, Obaldia MED, Aivado M, Stone NL. Eltrombopag Delivers Clinical Benefit in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Not Achieving Platelet Counts $\geq 50,000/\mu\text{L}$ - Data from the EXTEND Study. Abstract, poster. 16 listopad 2008; *Blood*, 112:3430–3430.

39. Fogarty P, Bussel J, Cheng G, Saleh M, Meddeb B, Bailey C, Brainsky A. Oral eltrombopag reduces the need for concomitant medications in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Abstract, poster. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7:30.
40. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard J-F, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. (2013) Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br. J. Haematol.* 161(3):411–423.
41. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. (2009) Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113(10):2161–2171.
42. Janssens A, Tarantino M, Bird RJ, Mazzucconi MG, Boccia RV, Fernández MFL, Kozak T, Steurer M, Boekhorst P te, Dillingham K, Kreuzbauer G, Woodard P. (2015) Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity. *Acta Haematol.* 134(4):215–228.
43. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, Specchia G. (2016) The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a „real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann. Hematol.* 95(2):239–244.
44. FDA. (2008) Raport FDA. Nplate. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125268s121lbl.pdf.
45. EMA. CHMP Assessment Report for Nplate. EMEA/H/C/942. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000942/WC500039475.pdf.
46. EMA. (2016) Nplate. Assesment report EMEA/H/C/000942/II/0051. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000942/WC500202550.pdf.
47. Romiplostim (AMG 531) Versus Medical Standard of Care for Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00415532> (21.8.2018).
48. An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With ITP. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00508820> (21.8.2018).
49. Open Label Extension Study of Romiplostim (AMG 531) in Thrombocytopenic Patients With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00116688> (21.8.2018).
50. GSK. (2008) Raport GSK. TRA100773A (do Bussel 2007). Dostęp: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/21127.pdf>.
51. GSK. (2008) Raport GSK. TRA100773B (do Bussel 2007). Dostęp: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/25101.pdf>.
52. FDA. (2008) Medical Review(s) Eltrombopag NDA 22-291.
53. EMA. (2010) CHMP Assessment Report for Revolade EMEA/H/C/001110. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf.
54. EMA. (2016) Revolade. Assessment report EMEA/H/C/001110/II/0023. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001110/WC500204519.pdf.
55. NICE. (2012) Eltrombopag for adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (cITP).
56. GSK. (2008) Raport GSK. TRA102537 (do RAISE). Dostęp: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/529624bd-645f-4d56-b3f8-a98398b831d9>.
57. RAISE: Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370331> (21.8.2018).
58. EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00351468> (21.8.2018).
59. Repeated Exposure to Eltrombopag in Adults With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (REPEAT). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00424177> (21.8.2018).
60. GSK. (2008) Raport GSK. TRA108057 (do REPEAT). Dostęp: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/21133.pdf>.
61. Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. (2013) Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 24(3):284–296.
62. Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. (2014) Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets* 25(1):55–61.
63. Tarantino MD, Fogarty PF, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. Hemostatic Challenges In Patients Treated with Eltrombopag. 19 listopad 2010; *Blood*, 116:2511–2511.
64. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. Incidence of Thromboembolic Events Across Eltrombopag Clinical Trials In Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). 19 listopad 2010; *Blood*, 116:70–70.

65. Cooper N, Wong R, Brainsky A, Bailey CK. Rate of Cataracts Across the Eltrombopag Clinical Studies in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. 18 listopad 2011; *Blood*,118:1164–1164.
66. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Vasey S, Aivado M, Brainsky A. Thromboembolic Events Observed in Eltrombopag Clinical Trials in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. 20 listopad 2009; *Blood*,114:2423–2423.
67. Stasi R, Meyer O, Vasey S, Brainsky A. Effect of individualized eltrombopag dosing on platelet response in patients with chronic immune thrombocytopenia. 1 czerwiec 2010; *Haematologica*,95:77.
68. Maddrey WC, Cheng G, Khelif A, Wroblewski SL, Brainsky A. Evaluation of Hepatobiliary Parameters During Eltrombopag Treatment in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. 20 listopad 2009; *Blood*,114:2410–2410.
69. Olney HJ, Pabinger I, Mayer B, Bakshi K, Bailey CK, Brainsky A. Efficacy and Safety of Eltrombopag in Elderly Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: Analysis of Five Clinical Trials. 18 listopad 2011; *Blood*,118:3294–3294.
70. Saleh MN, Bussel JB, Meyer O, Frederiksen H, Johnni D, Aivado M, Brainsky A. Results of Bone Marrow Examinations in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura Treated with Eltrombopag. 20 listopad 2009; *Blood*,114:1326–1326.
71. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. (2018) Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*1–11.
72. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, Wasser JS. (2018) Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am. J. Hematol.*
73. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, Zheng W, He R. (2018) Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS ONE* 13(6):e0198504.
74. Wang L, Gao Z, Chen X-P, Zhang H-Y, Yang N, Wang F-Y, Guan L-X, Gu Z-Y, Zhao S-S, Luo L, Wei H-P, Gao C-J. (2016) Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 6:39003.
75. Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, Tobías A, Calvo G. (2012) Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)* 139(10):421–429.
76. Catalá-López F, Corrales I, Fuente-Honrubia C de la, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Gerons DM. (2015) Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)* 145(12):511–519.
77. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. (2011) TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD008235.
78. FDA. (2011) Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Modified Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Nplate (romiplostim) and Promacta (eltrombopag). Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm280165.htm> (6.8.2018).
79. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Promacta (eltrombopag): Portal Venous System Thromboses in Study of Patients With Chronic Liver Disease. Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170113163749/http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM211801.pdf> (19.6.2018).
80. FDA. (2012) PIL PROMACTA (eltrombopag). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022291s008lbl.pdf.
81. EMA. ChPL Revolade (eltrombopag). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf.
82. FDA. (2018) Drug Safety Labeling Changes (SLC). PROMACTA, Eltrombopag olamine (NDA-022291). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=476#>.
83. FDA. (2018) Drug Safety Labeling Changes (SLC). PROMACTA, Eltrombopag olamine (NDA-207027). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=477#>.
84. MHRA. Eltrombopag (Revolade): reports of interference with bilirubin and creatinine test results. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/eltrombopag-revolade-reports-of-interference-with-bilirubin-and-creatinine-test-results> (6.8.2018).
85. URPL. (2010) Nplate (romiplostim) - Nowe zalecenia dotyczące dostosowania dawki u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz ostrzeżenia dotyczące jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami wątroby. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat.pdf>.

86. URPL. (2011) Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących romiplostym (Nplate). Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/NPlate_final_DDL_11_0817_dhcp_letter_pl.pdf.
87. FDA. (2013) PIL Nplate (romiplostim). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125268s121lbl.pdf.
88. FDA. (2017) Drug Safety Labeling Changes (SLC). NPLATE, Romiplostim (BLA-125268). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=200>.
89. WHO. Baza VigiBase. Baza zdarzeń niepożądanych WHO. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (29.11.2018).
90. Matzdorff A, Neufeld EJ, Roganovic J. (2013) To Treat or Not To Treat—From Guidelines to Individualized Patient Management. *Seminars in Hematology* 50:S12–S17.
91. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. (2006) The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 91(8):1041–1045.
92. (2014) ANALIZA KLINICZNA LTROMBOPAGU (REVOLADE®) W LECZENIU OPORNÝCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNUNOLOGICZNEJ (ITP). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/AW/074_AW_DS_433_11_REVOLADE_ITP_2012.09.20_AK.pdf.
93. NICE. (2013) Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293>.
94. PBAC. (2011) Public Summary Document. March 2011. Eltrombopag. Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Eltrombopag_REVOLADE_GSK_7-4_2011-03_PSD_FINAL.pdf.

13. Spis tabel i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej (PICOS).....	10
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	11
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do AK, pacjenci z ITP bez SPL	19
Tabela 4.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	21
Tabela 5.	Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ELT z BSC.....	23
Tabela 6.	Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ELT z BSC	23
Tabela 7.	Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ELT	25
Tabela 8.	Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ELT.....	25
Tabela 9.	Definicje odpowiedzi w badaniach randomizowanych i nierandomizowanych dla ELT	26
Tabela 10.	Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla porównania ROM z BSC.....	28
Tabela 11.	Charakterystyka interwencji w badaniach randomizowanych dla porównania ROM z BSC	28
Tabela 12.	Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ROM.....	29
Tabela 13.	Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ROM.....	29
Tabela 14.	Definicje odpowiedzi w badaniach dla ROM.....	30
Tabela 15.	Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych dla ELT i ROM	31
Tabela 16.	Charakterystyka interwencji w badaniach nierandomizowanych dla ELT, ROM	31
Tabela 17.	Definicje odpowiedzi w badaniach nierandomizowanych dla ELT, ROM	31
Tabela 18.	Podsumowanie wyników wyszukiwania badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej	32
Tabela 19.	Ocena homogeniczności badań w zakresie metodyki	33
Tabela 20.	Ocena homogeniczności badań w zakresie charakterystyki populacji	34
Tabela 21.	Ocena homogeniczności badań w zakresie interwencji i komparatora.....	34
Tabela 22.	Podsumowanie dostępności wyników dla analizowanych punktów końcowych w populacji z zachowaną śledziona.....	36
Tabela 23.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych	36
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona	38
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona, jak i po splenektomii.....	39
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do krwawień dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona.....	40
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do krwawień dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona, jak i po splenektomii.....	41
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona, jak i po splenektomii	42
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SPL dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona.....	43
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zgonów dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona.....	44
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zgonów dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona, jak i po splenektomii.....	44
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona.....	45
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa dla ELT vs BSC (RCT) i ELT (nRCT) w populacji z zachowaną śledziona, jak i po splenektomii.....	45
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledziona	47
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do krwawień dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledziona.....	48

Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do SPL dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną	49
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zgonów dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną	49
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do bezpieczeństwa dla ELT vs BSC oraz ROM vs BSC w populacji z zachowaną śledzioną	50
Tabela 39.	Wyniki analizy efektywności rzeczywistej ELT oraz ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IWG (populacja ogólna i z zachowaną śledzioną, Mazza 2016) ...	51
Tabela 40.	Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi (populacja ogólna, Mazza 2016)	52
Tabela 41.	Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (populacja ogólna, Mazza 2016)	52
Tabela 42.	Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień (populacja ogólna, Mazza 2016)	52
Tabela 43.	Wyniki analizy efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM w odniesieniu do niepowodzenia terapii (populacja bez zachowaną śledzioną, Mazza 2016)	53
Tabela 44.	Zdarzenia niepożądane raportowane w warunkach efektywności rzeczywistej dla ELT oraz ROM (populacja ogólna, Mazza 2016).....	53
Tabela 45.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na listopad 2018) [87].....	56
Tabela 46.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórych dla ELT oraz ROM stosowanych w przewlekłej ITP	60
Tabela 47.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	69
Tabela 48.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) dla ELT i ROM	80
Tabela 49.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane dla ELT i ROM	81
Tabela 50.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE dla ELT i ROM.....	82
Tabela 51.	Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznych.....	83
Tabela 52.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeni (przeszukanie dla MIDO).....	84
Tabela 53.	Charakterystyka metodyki oraz ocena wiarygodności badań nierandomizowanych dotyczących eltrombopagu, romiplostymu	103
Tabela 54.	Charakterystyka metodyki badań randomizowanych dotyczących eltrombopagu i romiplostymu.....	104
Tabela 55.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook .	105
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL)	107
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL).....	108
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do częstości stosowania terapii dodatkowych (RCT; populacja bez SPL).....	108
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja bez SPL)	108
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do częstości stosowania terapii dodatkowych (nRCT; populacja bez SPL)*	109
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja bez SPL)	109
Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja bez SPL)	109
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (nRCT; populacja bez SPL)	109
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (nRCT; populacja bez SPL)	110
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do SPL (RCT, populacja bez SPL)	111
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do niepowodzenia terapii (nRCT, populacja bez SPL)	111
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja bez SPL)	111

Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja bez SPL)	111
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych (RCT; populacja bez SPL)	112
Tabela 70.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE (nRCT; populacja bez SPL)	112
Tabela 71.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE prowadzących do trwałego zaprzestania terapii / utraty z badania (nRCT; populacja bez SPL)	113
Tabela 72.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE zaistniałych w trakcie terapii u $\geq 5\%$ pacjentów (RCT; populacja bez SPL)*	113
Tabela 73.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3–4. wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE w badaniu RAISE (RCT, populacja bez SPL)*	114
Tabela 74.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE zaistniałych w trakcie terapii u $\geq 4\%$ pacjentów (nRCT; populacja bez SPL)	114
Tabela 75.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja ogólna)	115
Tabela 76.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi (RCT; populacja ogólna)	116
Tabela 77.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do oceny stosowania leczenia dodatkowego (RCT; populacja ogólna)	116
Tabela 78.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja ogólna)	116
Tabela 79.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia dodatkowego ITP (nRCT; populacja ogólna)	117
Tabela 80.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja ogólna)	118
Tabela 81.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja ogólna)	118
Tabela 82.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (nRCT; populacja ogólna)	119
Tabela 83.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do konieczności stosowania leczenia ratunkowego (nRCT; populacja ogólna)	120
Tabela 84.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla ELT vs BSC (RCT; populacja ogólna)	121
Tabela 85.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia – dane szczegółowe z badania RAISE (RCT; populacja ogólna)	121
Tabela 86.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia z podziałem na fazy leczenia – dane szczegółowe z badania EXTEND (nRCT; populacja ogólna)*	122
Tabela 87.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do polepszenia, braku zmian lub pogorszenia oceny jakości życia oraz osiągnięcia istotnego klinicznie wzrostu oceny jakości życia – dane szczegółowe z badania EXTEND (nRCT; populacja ogólna)	123
Tabela 88.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia – dane szczegółowe z badania EXTEND (nRCT; populacja ogólna)	124
Tabela 89.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja ogólna)	125
Tabela 90.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT; populacja ogólna)	125
Tabela 91.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – (RCT; populacja ogólna)	125
Tabela 92.	Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – (nRCT; populacja ogólna)	126
Tabela 93.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)	127
Tabela 94.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia (RCT; populacja ogólna)	131

Tabela 95.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)	133
Tabela 96.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia z podziałem na rodzaj AEs, występujących u ≥ 2 pacjentów (populacja ogólna).....	134
Tabela 97.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia z podziałem na rodzaj AEs, występujących u ≥ 3 pacjentów (populacja ogólna).....	135
Tabela 98.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)	136
Tabela 99.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (populacja ogólna).....	136
Tabela 100.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia nasilenia (populacja ogólna).....	137
Tabela 101.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz niepowodzeniu terapii (RCT; populacja bez SPL).....	138
Tabela 102.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2008).....	139
Tabela 103.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu terapii dodatkowej (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2008).....	139
Tabela 104.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja bez SPL).....	139
Tabela 105.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja bez SPL).....	140
Tabela 106.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja bez SPL).....	140
Tabela 107.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja bez SPL)	140
Tabela 108.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2010).....	141
Tabela 109.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień – analiza <i>post-hoc</i> * (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2008).....	142
Tabela 110.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do konieczności stosowania leczenia ratunkowego (nRCT; populacja bez SPL).....	142
Tabela 111.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do niepowodzenia terapii (RCT; populacja bez SPL)	142
Tabela 112.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu w badaniu Kuter 2010 (RCT; populacja bez SPL).....	143
Tabela 113.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT; populacja bez SPL).....	143
Tabela 114.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (RCT; populacja bez SPL).....	143
Tabela 115.	Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (nRCT; populacja bez SPL).....	144
Tabela 116.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i ciężkich* zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs/SAEs w badaniu Kuter 2010 (RCT; populacja bez SPL)	144
Tabela 117.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu zapalenia nosa i gardła (RCT; populacja bez SPL).....	146
Tabela 118.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs w badaniu Kuter 2008 (RCT; populacja ogólna)	146
Tabela 119.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w badaniu Janssens 2015 (nRCT; populacja bez SPL).....	147
Tabela 120.	Porównanie pośrednie (metodą Buchera) eltrombopagu z romiplostymem – pacjenci bez splenektomii.....	165
Tabela 121.	Formularz do oceny badań nRCT i obserwacyjnych	167
Tabela 122.	Formularz do oceny Ryzyka Błędów (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	167

Tabela 123. Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane 168

Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji dla badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla ELT i ROM) 18
Rysunek 2 Schemat przebiegu badania REPEAT 25

Aneks A. Przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 50.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) dla ELT i ROM

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"eltrombopag" [Supplementary Concept]	359
#2	eltrombopag	582
#3	revolade	582
#4	"SB 497115 GR"	2
#5	SB497115GR	0
#6	promacta	583
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	583
#8	"romiplostim" [Supplementary Concept]	351
#9	romiplostim	488
#10	nplate	489
#11	"AMG 531"	33
#12	AMG531	490
#13	"Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	1
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	498
#15	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	5 749
#16	ITP	6 716
#17	idiopathic	113 613
#18	immune	637 757
#19	autoimmune	164 156
#20	#17 OR #18 OR #19	859 773
#21	thrombocytopenic	20 464
#22	purpura*	33 556
#23	#20 AND #21 AND #22	10 576
#24	primary	1 434 291
#25	#23 AND #24	1 000
#26	thrombocytopenia*	54 232
#27	#20 AND #26	10 379
#28	#17 OR #24	1 536 767
#29	#28 AND #18 AND #26	2 525

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#30	Werthof* disease	264
#31	#15 OR #16 OR #23 OR #25 OR #27 OR #29 OR #30	18 745
#32	#7 OR #14	847
#33	#32 AND #31	559
Data przeszukania: 25.06.2018		
Data aktualizacji: 6 września 2018 roku, 28 listopada 2018 roku		

Tabela 51.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane dla ELT i ROM

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	eltrombopag	206
#2	revolade	8
#3	"SB 497115 GR"	2
#4	SB497115GR	0
#5	promacta	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	206
#7	romiplostim	140
#8	nplate	8
#9	"AMG 531"	30
#10	AMG531	8
#11	"Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	0
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	162
#13	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	256
#14	ITP	531
#15	idiopathic	8 243
#16	immune	23 845
#17	autoimmune	3 481
#18	#15 OR #16 OR #17	33 760
#19	thrombocytopenic	1 096
#20	purpura*	1 296
#21	#18 AND #19 AND #20	709
#22	primary	207 405
#23	#21 AND #22	259
#24	thrombocytopenia*	7 977
#25	#18 AND #24	947
#26	#15 OR #22	213 529
#27	#26 AND #16 AND #24	580

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#28	Werlhof* disease	2
#29	#13 OR #14 OR #21 OR #23 OR #25 OR #27 OR #28	1 351
#30	#6 OR #12	333
#31	#30 AND #29	213
Data przeszukania: 25.06.2018		
Data aktualizacji: 6 września 2018 roku, 28 listopada 2018 roku		

W bazie Cochrane nie odnaleziono MeSH dla eltrombopagu i romiplostymu, dlatego nie zostały one ujęte w strategii.

Tabela 52.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE dla ELT i ROM

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'eltrombopag'/exp AND [embase]/lim	1 621
#2	eltrombopag AND [embase]/lim	1 654
#3	revolade AND [embase]/lim	88
#4	'sb 497115 gr' AND [embase]/lim	3
#5	sb497115gr AND [embase]/lim	0
#6	promacta	162
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 657
#8	'romiplostim'/exp AND [embase]/lim	1 544
#9	romiplostim AND [embase]/lim	1 569
#10	nplate AND [embase]/lim	232
#11	'amg 531' AND [embase]/lim	196
#12	amg531 AND [embase]/lim	16
#13	'amgen megakaryopoiesis protein 531' AND [embase]/lim	3
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 579
#15	'purpura thrombocytopenic idiopathic'/exp AND [embase]/lim	12 607
#16	ITP AND [embase]/lim	8 945
#17	idiopathic AND [embase]/lim	148 616
#18	immune AND [embase]/lim	859 606
#19	autoimmune AND [embase]/lim	208 967
#20	#17 OR #18 OR #19	1 133 042
#21	thrombocytopenic AND [embase]/lim	31 261
#22	purpura* AND [embase]/lim	45 147
#23	#20 AND #21 AND #22	17 158
#24	primary AND [embase]/lim	1 667 400
#25	#23 AND #24	2 299
#26	thrombocytopenia* AND [embase]/lim	130 617

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#27	#20 AND #26	21 254
#28	#17 OR #24	1 800 457
#29	#28 AND #18 AND #26	5 950
#30	Werlhof* AND disease AND [embase]/lim	134
#31	#15 OR #16 OR #23 OR #25 OR #27 OR #29 OR #30	31 928
#32	#7 OR #14	2 446
#33	#32 AND #31	1 629
Data przeszukania: 25.06.2018		
Data aktualizacji: 6 września 2018 roku, 28 listopada 2018 roku		

Tabela 53.
Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe oraz wynik wyszukiwania
Strona internetowa producenta leku	
Novartis	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 12 Eltrombopag: 33
GlaxoSmithKline	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 11 Eltrombopag: 17
Amgen Inc.	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 124 Romiplostim: 82
Inne	
BSH British Society for Haematology	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 0 Romiplostim: 0
PTHiT Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 0 Romiplostim: 0
ASH American Society of Hematology	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 150 Eltrombopag: 56 Romiplostim 24
EHA European Hematology Association	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 7 Eltrombopag: 1 Romiplostim 0
EHA European Hematology Association Learning Center	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 44 Eltrombopag: 142 Romiplostim 138
ISEH International Society for Experimental Hematology	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 2 Romiplostim: 0
PDSA Platelet Disorder Support Association	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 50 Eltrombopag: 50 Romiplostim: 50
CHS Canadian Hematology Society	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 0 Romiplostim: 0
Data przeszukania: 20 sierpnia 2018	

A.2. Badania wykluczone z analizy

Tabela 54.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczeni (przeszukanie dla MIDO)

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Agnelli Giacchello 2018	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL dla ELT/ROM	Agnelli Giacchello J.; Valeri F.; Boccadoro M.; Borchiellini A. Thrombopoietin receptor agonists in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. <i>European Journal of Haematology</i> . 2018;100:304-307
2.	Arnold 2012	METODYKA	Publikacja poglądowa	Arnold DM. Platelet count or bleeding as the outcome in ITP trials? <i>Am J Hematol</i> . 2012 Oct;87(10):945-6. doi: 10.1002/ajh.23299. Epub 2012 Jul 27
3.	Arumugaswamy 2014	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL	Arumugaswamy, A; He, S; Quach, H; Brotchie, J; Grigg, A. Thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia of less than 6 months duration. <i>Intern Med J</i> . 2014 May;44(5):519-21. doi: 10.1111/imj.12406
4.	Baldini 2012	POPULACJA	Brak wyn ków dla populacji bez SPL	Baldini, S.; Rigacci, L.; Carrai, V.; Alterini, R.; Fjerza, R.; Bosi, A. Patients with $\geq 20 \times 10^9/l$ platelets at baseline may have a prompt response to romiplostim during the early phase of treatment: an italian single-institution experience. <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i> . 2012;4(1):e2012044. doi: 10.4084/MJHID.2012.044. Epub 2012 Jun 28
5.	Bussel 2006	POPULACJA	Brak wyn ków dla populacji bez SPL	Bussel, James B; Kuter, David J; George, James N; McMillan, Robert; Aledort, Louis M; Conklin, George T; Lichtin, Alan E; Lyons, Roger M; Nieva, Jorge; Wasser, Jeffrey S; Wiznitzer, Israel; Kelly, Reggie; Chen, Chien-Feng; Nichol, Janet L. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Oct 19;355(16):1672-81. doi: 10.1056/NEJMoa054626
6.	Bussel 2009	METODYKA	Publikacja poglądowa	Bussel, James B. Update on eltrombopag for ITP. <i>Oncology (Williston Park)</i> . 2009 Nov 30;23(13):1177-8
7.	Cantoni 2012	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Cantoni, Nathan; Heizmann, Marc; Bargetzi, Mario. Immune thrombocytopenia and anticoagulation: the role of romiplostim in the early treatment. <i>Br J Haematol</i> . 2012 Jun;157(5):639-41. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09051.x. Epub 2012 Feb 14
8.	Cantoni 2018	METODYKA / POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów; brak wyników w populacji bez SPL	Cantoni, Silvia; Carpenedo, Monica; Mazzucconi, Maria Gabriella; De Stefano, Valerio; Carrai, Valentina; Ruggeri, Marco; Specchia, Giorgina; Vianelli, Nicola; Pane, Fabrizio; Consoli, Ugo; Artoni, Andrea; Zaja, Francesco; D'adda, Mariella; Visentin, Andrea; Ferrara, Felicetto; Barcellini, Wilma; Caramazza, Domenica; Baldacci, Erminia; Rossi, Elena; Ricco, Alessandra; Ciminello, Angela; Rodeghiero, Francesco; Nichelatti, Michele; Cairoli, Roberto. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. <i>Am J Hematol</i> . 2018 Jan;93(1):58-64. doi: 10.1002/ajh.24935. Epub 2017 Nov 9
9.	Carpenedo 2015	POPULACJA	Brak informacji o przebytej SPL	Carpenedo, Monica; Cantoni, Silvia; Coccini, Veronica; Fedele, Marilena; Morra, Enrica; Pogliani, Enrico Maria. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. <i>Hematol Rep</i> . 2015 Feb 24;7(1):5673. doi: 10.4081/hr.2015.5673. eCollection 2015 Feb 24
10.	Carpenedo 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak ocenianych punktów końcowych	Carpenedo, Monica; Cantoni, Silvia; Coccini, Veronica; Pogliani, Enrico Maria; Cairoli, Roberto. Response loss and development of neutralizing antibodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: a case series. <i>Eur J Haematol</i> . 2016 Jul;97(1):101-103. doi: 10.1111/ejh.12733. Epub 2016 Feb 4

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
11.	Cervinek 2015	POPULACJA	Wyłącznie pacjenci, którzy zaprzestali leczenia TPO	Cervinek, Libor; Mayer, Jiri; Doubek, Michael. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. <i>Int J Hematol.</i> 2015 Jul;102(1):7-11. doi: 10.1007/s12185-015-1793-1. Epub 2015 Apr 2
12.	Cheng 2011	METODYKA	Publikacja poglądowa	Cheng, Gregory. Eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2011 Jun;4(3):261-9. doi: 10.1586/ehm.11.25
13.	Cheng 2011	INNE	Errata do badania RAISE dotyczące spisu referencji w publikacji	Cheng G; Saleh MN; Marcher C. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-mon h, randomised, phase 3 study. <i>Lancet</i> (2011) 377, (393-402)
14.	Chiou 2015	INTERWENCJA	Dawka początkowa ELT niezgodna z zarejestrowaną dla populacji docelowej analiz	Chiou, Tzeon-Jye; Chang, Yi-Fang; Wang, Ming-Chung; Kao, Chen-Wei; Lin, Hsuan-Yu; Chen, Tsai-Yun; Hsueh, Erh-Jung; Lan, Yi-Jenq; Sung, Yung-Chuan; Lin, Sheng-Feng; Bai, Li-Yuan; Chen, Caleb G. Eltrombopag enhances platelet adhesion by upregulating the expression of glycoprotein VI in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Transl Res.</i> 2015 Dec;166(6):750-761.e4. doi: 10.1016/j.trsl.2015.09.005. Epub 2015 Sep 30
15.	Contis 2013	POPULACJA	Badanie obserwacyjne obejmujące <10 pacjentów (N = 8)	Contis, Anne; Lazaro, Estibaliz; Greib, Carine; Pellegrin, Jean-Luc; Viillard, Jean-Francois. Romiplostim as early treatment for refractory primary immune thrombocytopenia. <i>Int J Hematol.</i> 2013 Nov;98(5):520-4. doi: 10.1007/s12185-013-1439-0. Epub 2013 Sep 26
16.	Cook 2010	METODYKA	Publikacja poglądowa	Cook, Lucy; Cooper, Nichola. Eltrombopag--a novel approach for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: review and safety considerations. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2010 Jul 21;4:139-45
17.	Cooper 2012	METODYKA	Porównanie pośrednie ELT vs ROM, opracowanie wtórne o charakterze niesystematycznym	Cooper, Katy L; Fitzgerald, Patrick; Dillingham, Kerry; Helme, Kawitha; Akehurst, Ron. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2012 Jul;28(3):249-58. doi: 10.1017/S0266462312000414
18.	Corman 2010	INTERWENCJA	PS: brak porównania ELT z ROM	Corman, Shelby L; Mohammad, Rima A. Eltrombopag: a novel oral thrombopoietin receptor agonist. <i>Ann Pharmacother.</i> 2010 Jun;44(6):1072-9. doi: 10.1345/aph.1P042. Epub 2010 May 11
19.	DasGupta 2018	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	DasGupta, Ryan K; Levine, Lauren; Wiczer, Tracy; Cataland, Spero. Initial romiplostim dosing and time to platelet response in patients with treatment refractory immune thrombocytopenia. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2018 Jan 1:1078155217748470. doi: 10.1177/1078155217748470
20.	De Luna 2011	INNE	Język publikacji	Jordán De Luna M.C.; Romá Sánchez E.; Jarque Ramos I.; Poveda Andrés J.L. Romiplostim: A new chance in ITP. <i>Atencion Farmaceutica.</i> 2011;13:294-30
21.	Depre 2016	METODYKA / POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, brak wyników dla pacjentów bez SPL	Depre, Fabian; Aboud, Nasra; Ringel, Frauke; Salama, Abdulgabar. Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand. <i>Transfus Med Hemother.</i> 2016 Sep;43(5):375-379. doi: 10.1159/000446195. Epub 2016 Jul 18
22.	Depré 2018	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL	Depré F.; Aboud N.; Mayer B.; Salama A. Bidirectional inefficacy or intolerance of thrombopoietin receptor agonists: New data and a concise review. <i>Blood Transfusion.</i> 2018;16:307-312
23.	Donga 2017	POPULACJA	Brak informacji o przebytej SPL	Donga, Prina Z; Bilir, Sara P; Little, Gregg; Babinchak, Tim; Munakata, Julie. Comparative treatment-related adverse event cost burden in immune thrombocytopenic purpura. <i>J Med Econ.</i> 2017 Nov;20(11):1200-1206. doi: 10.1080/13696998.2017.1370425. Epub 2017 Sep 8

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
24.	Elgebaly 2017	INTERWENCJA	PS: brak porównania ELT z ROM	Elgebaly, Ahmed Saber; Ashal, Gehad El; Elfil, Mohamed; Menshawy, Ahmed. Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> . 2017 Nov;23(8):928-937. doi: 10.1177/1076029616663849. Epub 2016 Aug 29
25.	Eser 2016	METODYKA / POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączenia pacjentów, liczba pacjentów w badaniu obserwacyjnym <10 (N = 7)	Eser, Ali; Toptas, Tayfur; Kara, Osman; Sezgin, Aslihan; Noyan-Atalay, Figen; Yilmaz, Guven; Ozgumus, Toluy; Pepedil-Tanrikulu, Funda; Kaygusuz-Atagunduz, Isik; Firatli-Tuglular, Tulin. Efficacy and safety of eltrombopag in treatment-refractory primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> . 2016 Jan;27(1):47-52. doi: 10.1097/MBC.0000000000000380
26.	Fogarty 2012	METODYKA	Opracowanie, którego celem była walidacja skali WHO dot. oceny krwawień	Fogarty, Patrick F; Tarantino, Michael D; Brainsky, Andres; Signorovitch, James; Grotzinger, Kelly M. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2012 Jan;28(1):79-87. doi: 10.1185/03007995.2011.644849. Epub 2011 Dec 20
27.	Gardiner 2010	METODYKA	Opracowanie wtórne, badanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne	Gardiner, Elizabeth E; Thom, James Y; Al-Tamimi, Mohammad; Hughes, Annette; Berndt, Michael C; Andrews, Robert K; Baker, Ross I. Restored platelet function after romiplostim treatment in a patient with immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol</i> . 2010 May;149(4):625-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08092.x. Epub 2010 Feb 8
28.	Ghadaki 2013	POPULACJA	Tylko 1 pacjent bez SPL	Ghadaki, Bahareh; Nazi, Ishac; Kelton, John G; Arnold, Donald M. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. <i>Transfusion</i> . 2013 Nov;53(11):2807-12. doi: 10.1111/trf.12139. Epub 2013 Mar 3
29.	Gonzalez 2017	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączenia pacjentów, brak wyników dla pacjentów bez SPL	Gonzalez, Karla Javier; Zuluaga, Sebastian Ortiz; DaRos, Carolina Villegas; Rodriguez, Pedro Perez; Marti, Antonio Cervero. Sequential treatment with thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): experience in our center. <i>Ann Hematol</i> . 2017 Mar;96(3) 507-508. doi: 10.1007/s00277-016-2896-3. Epub 2016 Dec 15
30.	Gonzalez-Lopez 2015	POPULACJA	Analiza obejmująca wyłącznie pacjentów z odpowiedzią na leczenie ELT, brak wyników dla pacjentów bez SPL	Gonzalez-Lopez, Tomas Jose; Pascual, Cristina; Alvarez-Roman, Maria Teresa; Fernandez-Fuertes, Fernando; Sanchez-Gonzalez, Blanca; Caparros, Isabel; Jarque, Isidro; Mingot-Castellano, Maria Eva; Hernandez-Rivas, Jose Angel; Martin-Salces, Monica; Solan, Laura; Beneit, Paola; Jimenez, Reyes; Bernat, Silvia; Andrade, Marcio M; Cortes, Montserrat; Corti, Maria Jose; Perez-Crespo, Susana; Gomez-Nunez, Marta; Olivera, Pavel E; Perez-Rus, Gloria; Martinez-Robles, Violeta; Alonso, Rafael; Fernandez-Rodriguez, Angeles; Arratibel, Maria Carmen; Perera, Maria; Fernandez-Minano, Carmen; Fuertes-Palacio, Miguel Angel; Vazquez-Paganini, Juan Andres; Gutierrez-Jomarron, Isabel; Valcarce, Ines; de Cabo, Erik; Sainz, Adriana; Fisac, Rosa; Aguilar, Carlos; Paz Martinez-Badas, Maria; Penarrubia, Maria Jesus; Calbacho, Maria; de Cos, Carmen; Gonzalez-Silva, Manuel; Coria, Erika; Alonso, Arancha; Casaus, Alberto; Luana, Armando; Galan, Pilar; Fernandez-Canal, Cristina; Garcia-Frade, Javier; Gonzalez-Porras, Jose Ramon. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. <i>Am J Hematol</i> . 2015 Mar;90(3):E40-3. doi: 10.1002/ajh.23900. Epub 2015 Jan 16
31.	Gonzalez-Lopez 2015	POPULACJA	Wyłącznie pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ELT i utrzymali ją po zaprzestaniu ELT	Gonzalez-Lopez, Tomas Jose; Sanchez-Gonzalez, Blanca; Pascual, Cristina; Arefi, Maryam; de Cabo, Erik; Alonso, Arancha; Martin-Salces, Monica; Jimenez-Barcenas, Reyes; Calbacho, Maria; Galan, Pilar; Barez, Abelardo; Gonzalez-Porras, Jose Ramon. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. <i>Platelets</i> . 2015;26(1):83-6. doi: 10.3109/09537104.2013.870987. Epub 2014 Feb 5

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
32.	Gonzalez-Lopez 2016	METODYKA / INTERWENCJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów; brak danych o stosowanej dawce ELT	Gonzalez-Lopez, Tomas Jose; Alvarez-Roman, Maria Teresa; Pascual, Cristina; Sanchez-Gonzalez, Blanca; Fernandez-Fuentes, Fernando; Jarque, Isidro; Perez-Rus, Gloria; Perez-Crespo, Susana; Bernat, Silvia; Hernandez-Rivas, Jose Angel; Andrade, Marcio M; Cortes, Montserrat; Gomez-Nunez, Marta; Olivera, Pavel; Martinez-Robles, Violeta; Fernandez-Rodriguez, Angeles; Fuertes-Palacio, Miguel Angel; Fernandez-Minano, Carmen; de Cabo, Erik; Fisac, Rosa; Aguilar, Carlos; Barez, Abelardo; Penarrubia, Maria Jesus; Garcia-Frade, Luis Javier; Gonzalez-Porras, Jose Ramon. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. Eur J Haematol. 2016 Sep;97(3):297-302. doi: 10.1111/ejh.12725. Epub 2016 Jan 27
33.	Gonzalez-Lopez 2017	POPULACJA	Brak wyników dla populacji bez SPL	Gonzalez-Lopez, Tomas Jose; Fernandez-Fuertes, Fernando; Hernandez-Rivas, Jose Angel; Sanchez-Gonzalez, Blanca; Martinez-Robles, Violeta; Alvarez-Roman, Maria Teresa; Perez-Rus, Gloria; Pascual, Cristina; Bernat, Silvia; Arrieta-Cerdan, Esther; Aguilar, Carlos; Barez, Abelardo; Penarrubia, Maria Jesus; Olivera, Pavel; Fernandez-Rodriguez, Angeles; de Cabo, Erik; Garcia-Frade, Luis Javier; Gonzalez-Porras, Jose Ramon. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. Int J Hematol. 2017 Oct;106(4):508-516. doi: 10.1007/s12185-017-2275-4. Epub 2017 Jun 30
34.	Gonzalez-Porras 2015	POPULACJA	Populacja po niepowodzeniu ROM leczona ELT, brak wyników dla pacjentów bez SPL	Gonzalez-Porras, Jose Ramon; Mingot-Castellano, Maria Eva; Andrade, Marcio M; Alonso, Rafael; Caparros, Isabel; Arratibel, Maria Carmen; Fernandez-Fuertes, Fernando; Corti, Maria Jose; Pascual, Cristina; Sanchez-Gonzalez, Blanca; Bernat, Silvia; Fuertes-Palacio, Miguel Angel; Vazquez-Paganini, Juan Andres; Olivera, Pavel E; Alvarez-Roman, Maria Teresa; Jarque, Isidro; Cortes, Montserrat; Martinez-Robles, Violeta; Diaz-Galvez, Francisco Javier; Calbacho, Maria; Fernandez-Minano, Carmen; Garcia-Frade, Javier; Gonzalez-Lopez, Tomas Jose. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015 Apr;169(1):111-6. doi: 10.1111/bjh.13266. Epub 2014 Dec 18
35.	Gonzalez-Porras 2018	METODYKA	Publikacja poglądowa	Gonzalez-Porras, Jose Ramon; Bastida, Jose Maria. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. Ther Adv Drug Saf. 2018 Jun;9(6):263-285. doi: 10.1177/2042098618769587. Epub 2018 Apr 19
36.	Haselboeck 2012	POPULACJA	Tylko 1 pacjent bez SPL	Haselboeck, Johanna; Pabinger, Ingrid; Ay, Cihan; Koder, Silvia; Panzer, Simon. Platelet activation and function during eltrombopag treatment in immune thrombocytopenia. Ann Hematol. 2012 Jan;91(1):109-13. doi: 10.1007/s00277-011-1249-5. Epub 2011 May 7
37.	Kapoor 2009	METODYKA	Publikacja poglądowa	Kapoor, Shailendra. Romiplostim: an alternative treatment option besides rituximab for the management of steroid refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. J Thromb Thrombolysis. 2009 May;27(4):453. doi: 10.1007/s11239-008-0224-z. Epub 2008 Apr 26
38.	Katsutani 2013	INTERWENCJA	Dawka początkowa ELT niezgodna z zarejestrowaną dla populacji docelowej analiz	Katsutani, Shinya; Tomiyama, Yoshiaki; Kimura, Akio; Miyakawa, Yoshitaka; Okamoto, Shinichiro; Okoshi, Yasushi; Ninomiya, Haruhiko; Kosugi, Hiroshi; Ishii, Kazuyoshi; Keda, Yasuo; Hattori, Toshihiro; Katsura, Koichi; Kanakura, Yuzuru. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. Int J Hematol. 2013 Sep;98(3):323-30. doi: 10.1007/s12185-013-1401-1. Epub 2013 Jul 30
39.	Khalafallah 2012	POPULACJA	Liczba pacjentów w badaniu obserwacyjnym <10 (N = 4)	Khalafallah, Alhossain; Rahman, Zafreen; Ogden, Kath; Hannan, Terry. Successful treatment with thrombopoietin receptor agonist in avoiding splenectomy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1):e2012003. doi: 10.4084/MJHID.2012.003. Epub 2012 Jan 18

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
40.	Khellaf 2009	INNE	Język publikacji	Khellaf, Mehdi. [New therapeutic agents in immunologic idiopathic thrombocytopenic purpura treatment: thrombopoietin receptor agonists]. <i>Rev Med Interne</i> . 2009 Oct;30(9 Suppl):13-5. doi: 10.1016/S0248-8663(09)72468-3
41.	Khellaf 2013	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL	Khellaf, Mehdi; Viallard, Jean-Francois; Hamidou, Mohamed; Cheze, Stephane; Roudot-Thoraval, Françoise; Lefrere, Francois; Fain, Olivier; Audia, Sylvain; Abgrall, Jean-Francois; Michot, Jean-Marie; Dauriac, Charles; Lefort, Sophie; Gyan, Emmanuel; Niaux, Ma hilde; Durand, Jean-Marc; Languille, Laetitia; Boutboul, David; Bierling, Philippe; Michel, Marc; Godeau, Bertrand. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. <i>Haematologica</i> . 2013 Jun;98(6):881-7. doi: 10.3324/haematol.2012.074633. Epub 2013 Feb 26
42.	Kim 2015	INTERWENCJA	Dawka początkowa ELT niezgodna z zarejestrowaną dla populacji docelowej analiz; grupa ROM N<10	Kim, Yeo-Kyeoung; Lee, Seung-Sin; Jeong, Sung-Hoon; Ahn, Jae-Sook; Yang, Deok-Hwan; Lee, Je-Jung; Kim, Hyeoung-Joon. Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia. <i>Blood Res</i> . 2015 Mar;50(1):19-25. doi: 10.5045/br.2015.50.1.19. Epub 2015 Mar 24
43.	Kuter 2015	METODYKA / POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, brak wyników dla pacjentów bez SPL	Kuter, David J; Macahilig, Cynthia; Grotzinger, Kelly M; Poston, Sara A; Wang, Peter Feng; Dawson, Katie L; Ward, Melea. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. <i>Int J Hematol</i> . 2015 Mar;101(3):255-63. doi: 10.1007/s12185-014-1731-7. Epub 2015 Jan 14
44.	Lakhwani 2017	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL	Lakhwani, Sunil; Perera, Maria; Fernandez-Fuertes, Fernando; Rios de Paz, Mario A; Torres, Melisa; Raya, Jose Maria; Hernandez, Miguel T. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. <i>Eur J Haematol</i> . 2017 Oct;99(4):372-377. doi: 10.1111/ejh.12932
45.	Lam 2010	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Lam, Masha S H. Review article: second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2010 Jun;16(2):89-103. doi: 10.1177/1078155209337668. Epub 2009 Jun 12
46.	Leung 2011	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Leung, Teresa; Lokan, Julie; Turner, Paul; Smith, Carole. Reversible bone marrow reticulin fibrosis as a side effect of romiplostim therapy for the treatment of chronic refractory immune thrombocytopenia. <i>Pathology</i> . 2011 Aug;43(5):520-2. doi: 10.1097/PAT.0b013e328348fecc
47.	Mahevas 2014	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL	Mahevas, Matthieu; Fain, Olivier; Ebbo, Mikael; Roudot-Thoraval, Françoise; Limal, Nicolas; Khellaf, Mehdi; Schleinitz, Nicolas; Bierling, Philippe; Languille, Laetitia; Godeau, Bertrand; Michel, Marc. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. <i>Br J Haematol</i> . 2014 Jun;165(6):865-9. doi: 10.1111/bjh.12888. Epub 2014 Apr 12
48.	Marquinez-Alonso 2014	POPULACJA	Populacja pediatryczna	Marquinez-Alonso, I; Escudero-Vilaplana, V; Pernia, S; Belendez Bieler, C; Fernandez-Llamazares, C M; Sanjurjo-Saez, M. The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital. <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2014 Aug;39(4):376-82. doi: 10.1111/jcpt.12156. Epub 2014 Apr 4

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
49.	Marshall 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, opublikowane wyłącznie w formie listu, 44% pacjentów po SPL, wyniki wyłącznie dla osób, które zaprzęstały leczenia ROM	Marshall, Ariela L; Scarpone, Roberta; De Greef, Melanie; Bird, Robert; Kuter, David J. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. <i>Haematologica</i> . 2016 Dec;101(12):e476-e478. doi: 10.3324/haematol.2016.151886. Epub 2016 Sep 1
50.	Mazzucconi 2017	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL	Mazzucconi, Maria Gabriella; Santoro, Cristina; Baldacci, Erminia; De Angelis, Federico; Chisini, Marta; Ferrara, Grazia; Volpicelli, Paola; Foa, Roberto. TPO-RAs in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response. <i>Eur J Haematol</i> . 2017 Mar;98(3):242-249. doi: 10.1111/ejh.12822. Epub 2016 Nov 18
51.	Meyer 2011	METODYKA / POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów; badanie obejmujące 7/13 pacjentów już ujętych w innym badaniu (RCT)	Meyer, Oliver; Salama, Abdulgabar. Infection-related transient loss of response and other early side effects in chronic ITP during treatment with thrombopoietin mimetics. <i>Onkologie</i> . 2011;34(1-2):10-3. doi: 10.1159/000323347. Epub 2011 Jan 17
52.	Milosevic 2016	POPULACJA	Populacja pediatryczna	Milosevic, Ioan; Slade, Eirion; Drysdale, Henry. Eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia. <i>Lancet</i> . 2016 Jan 23;387(10016):336. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00107-0
53.	Mingot-Castellano 2017	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku (N=1 przed SPL)	Mingot-Castellano, Maria-Eva; Grande-Garcia, Carlos; Valcarcel-Ferreiras, David; Conill-Cortes, Clara; de Olivar-Oliver, Loreto. Sustained Remission in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia after Romiplostim Tapering and Discontinuation: A Case Series in Real Life Management in Spain. <i>Case Rep Hematol</i> . 2017;2017:4109605. doi: 10.1155/2017/4109605. Epub 2017 Jun 11
54.	Mingot-Castellano 2018	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów bez SPL	Mingot-Castellano, Maria E; Caparros, Isabel S; Fernandez, Fernando; Perera-Alvarez, Maria Del Mar; Jimenez-Barcenas, Reyes; Casaus Garcia, Alberto; Gonzalez-Silva, Manuel; Yera-Cobo, Maria; Nieto-Hernandez, Maria M; Rodriguez-Fernandez, Maria J; Diaz-Canales, Dana. Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoiesis analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> . 2018 Jun;29(4):374-380. doi: 10.1097/MBC.0000000000000726
55.	Mulla 2014	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Mulla, Christopher M; Rashidi, Armin; Levitov, Alexander B. Extensive cerebral venous sinus thrombosis following a dose increase in eltrombopag in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Platelets</i> . 2014;25(2):144-6. doi: 10.3109/09537104.2012.758359. Epub 2013 Jan 15
56.	Nakazato 2013	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Nakazato, Tomonori; Ito, Chisako; Mihara, Ai; Aisa, Yoshinobu. Successful treatment of eltrombopag-resistant refractory immune thrombocytopenia with romiplostim. <i>Int J Hematol</i> . 2013 Feb;97(2):291-3. doi: 10.1007/s12185-012-1253-0. Epub 2012 Dec 29
57.	Nambiar 2016	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Nambiar, Vivek; Dhanya, T S; Sidharthan, Neeraj. Cerebral venous thrombosis in refractory idiopathic thrombocytopenia treated with eltrombopag. <i>Ann Indian Acad Neurol</i> . 2016 Oct-Dec;19(4):532-533. doi: 10.4103/0972-2327.194468
58.	Newland 2006	POPULACJA	Brak wyników dla populacji bez SPL	Newland, Adrian; Caulier, Marie T; Kappers-Klunne, Mies; Schipperus, Mar in R; Lefrere, Francois; Zwaginga, Jaap J; Christal, Jenny; Chen, Chien-Feng; Nichol, Janet L. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptidobody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol</i> . 2006 Nov;135(4):547-53. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06339.x

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
59.	Newland 2016	POPULACJA	Pacjenci z nowozdiagnozowaną ITP	Newland, Adrian; Godeau, Bertrand; Priego, Victor; Viallard, Jean-Francois; Lopez Fernandez, Maria F; Orejudos, Amelia; Eisen, Melissa. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):262-73. doi: 10.1111/bjh.13827. Epub 2015 Nov 5
60.	Ozdemirkiran 2015	METODYKA / POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów; brak wyników w populacji bez SPL	Ozdemirkiran, Fusun; Payzin, Bahriye; Kiper, H Demet; Kabukcu, Sibel; Akgun Cagliyan, Gulsum; Kahraman, Selda; Sevindik, Omur Gokmen; Ceylan, Cengiz; Kadikoylu, Gurhan; Sahin, Fahri; Keskin, Ali; Arslan, Oyku; Ozcan, Mehmet Ali; Kabukcu, Gulnur; Gorgun, Gulsum; Bolaman, Zahit; Buyukkececi, Filiz; Bilgir, Oktay; Alacacioglu, Inci; Vural, Filiz; Tombuloglu, Murat; Gokgoz, Zafer; Saydam, Guray. Eltrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: The Aegean Region of Turkey Experience. Turk J Haematol. 2015 Dec;32(4):323-8. doi: 10.4274/tjh.2014.0152. Epub 2015 Apr 27
61.	Panzer 2009	METODYKA	Publikacja poglądowa	Panzer, Simon; Pabinger, Ingrid. Eltrombopag in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Lancet. 2009 Feb 21;373(9664):607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60377-9
62.	Park 2015	METODYKA	Publikacja poglądowa	Park, Rojin. Eltrombopag: a new treatment option for chronic refractory adult immune thrombocytopenia. Blood Res. 2015 Mar;50(1):1-2. doi: 10.5045/br.2015.50.1.1
63.	Park 2016	INTERWENCJA	ROM podawany 2 razy w tygodniu	Park, Silvia; Yoon, Sung Soo; Lee, Jung Hee; Park, Joon Seong; Jang, Jun Ho; Lee, Jong Wook. Multicenter, prospective study to evaluate the efficacy of biweekly romiplostim administration in patients with immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2016 Jan;103(1):44-52. doi: 10.1007/s12185-015-1889-7. Epub 2015 Oct 28
64.	Perera 2012	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Perera, Maria; Suarez, Alexia; Luzardo, Hugo; Lopez, Jezabel; Molero, Teresa. Spontaneous remission after a year of romiplostim in an adult patient with refractory primary immune thrombocytopenia. Ann Hematol. 2012 Sep;91(9):1497-8. doi: 10.1007/s00277-012-1437-y. Epub 2012 Feb 29
65.	Piccin 2014	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Piccin, Andrea; Amadii, Giovanni; Natolino, Fabrizio; Billio, Atto; Cortelazzo, Sergio. Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim. Blood Transfus. 2014 Jan;12 Suppl 1:s149-50. doi: 10.2450/2013.0289-12. Epub 2013 Apr 17
66.	Prasad 2007	POPULACJA	Brak informacji o przebytej SPL	Prasad, Keshava. AMG 531 for chronic ITP. N Engl J Med. 2007 Jan 18;356(3):307-8; author reply 308
67.	Psaila 2012	POPULACJA	Brak wyników dla populacji bez SPL	Psaila, Bethan; Bussel, James B; Linden, Matthew D; Babula, Bracken; Li, Youfu; Barnard, Marc R; Tate, Chinara; Mathur, Kanika; Frelinger, Andrew L; Michelson, Alan D. In vivo effects of eltrombopag on platelet function in immune thrombocytopenia: no evidence of platelet activation. Blood. 2012 Apr 26;119(17):4066-72. doi: 10.1182/blood-2011-11-393900. Epub 2012 Jan 31
68.	Ramakrishna 2015	POPULACJA	Brak informacji o przebytej SPL	Ramakrishna, R; Rehman, A; Ramakrishna, S; Alexander, W; Yeo, W W. Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period. Intern Med J. 2015 Jul;45(7):718-24. doi: 10.1111/imj.12794
69.	Riu Viladoms 2012	INNE	Język publikacji	Riu Viladoms, G; Creus Baro, N; Estefanell Tejero, A; Ribas Sala, J. [Romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenic purpura at a tertiary hospital]. Farm Hosp. 2012 Sep-Oct;36(5):434-7. doi: 10.1016/j.farma.2011.08.006. Epub 2012 Aug 4

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
70.	Rodriguez Vargas 2013	INNE	Język publikacji	Rodriguez Vargas, B; Serna Perez, J; Bermejo Vicedo, T. [Trombopag for chronic immune thrombocytopenia in a patient previously treated with romiplostim]. Farm Hosp. 2013 May-Jun;37(3):265-6. doi: 10.7399/FH.2013.37.3.548
71.	Sartori 2014	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Sartori, Roberto; Candioto, Laura; Ruggeri, Marco; Tagariello, Giuseppe. Immune thrombocytopenia successfully treated with eltrombopag following multiple therapies including romiplostim. Blood Transfus. 2014 Jan;12 Suppl 1:s151-2. doi: 10.2450/2013.0135-13. Epub 2013 Oct 3
72.	Scully 2012	POPULACJA / INNE	Brak informacji o odsetku pacjentów bez SPL, forma publikacji: list	Scully, Maria; Kaczmarski, Richard; Myers, Bethan; Collins, Rod; Emohare, Osa; Bolton-Maggs, Paula H B. Eltrombopag named patient programme for patients with chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2012 Apr;157(2):259-60. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08954.x. Epub 2011 Nov 17
73.	Sert 2017	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Sert, Sena; Ozdil, Hasan; Sunbul, Murat. Acute Myocardial Infarction Due to Eltrombopag Therapy in a Patient with Immune Thrombocytopenic Purpura. Turk J Haematol. 2017 Mar 1;34(1):107-108. doi: 10.4274/tjh.2016.0169. Epub 2016 Dec 12
74.	Shirasugi 2009	POPULACJA	Brak wyników dla populacji bez SPL dla dawki początkowej 1 mg/kg mc.	Shirasugi, Yukari; Ando, Kiyoshi; Hashino, Satoshi; Nagasawa, Toshiro; Kurata, Yoshiyuki; Kishimoto, Yuji; Iwato, Koji; Ohtsu, Tomoko; Berger, Dietmar P. A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2009 Sep;90(2):157-165. doi: 10.1007/s12185-009-0361-y. Epub 2009 Jun 20
75.	Shirasugi 2011	INTERWENCJA	Dawka początkowa ROM niezgodna z zarejestrowaną	Shirasugi, Yukari; Ando, Kiyoshi; Miyazaki, Koji; Tomiyama, Yoshiaki; Okamoto, Shinichiro; Kurokawa, Mineo; Kirito, Keita; Yonemura, Yuji; Mori, Shinichiro; Usuki, Kensuke; Iwato, Koji; Hashino, Satoshi; Wei, Helen; Lizambri, Richard. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. Int J Hematol. 2011 Jul;94(1):71-80. doi: 10.1007/s12185-011-0886-8. Epub 2011 Jun 25
76.	Shirasugi 2012	POPULACJA	Brak wyników dla populacji bez SPL	Shirasugi, Yukari; Ando, Kiyoshi; Miyazaki, Koji; Tomiyama, Yoshiaki; Iwato, Koji; Okamoto, Shinichiro; Kurokawa, Mineo; Kirito, Keita; Hashino, Satoshi; Ninomiya, Haruhiko; Mori, Shinichiro; Yonemura, Yuji; Usuki, Kensuke; Wei, Helen; Lizambri, Richard. An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). Int J Hematol. 2012 Jun;95(6):652-9. doi: 10.1007/s12185-012-1065-2. Epub 2012 Apr 25
77.	Signorovitch 2011	METODYKA	Walidacja arkuszy FACIT-Fatigue oraz SF-36v2	Signorovitch, James; Brainsky, Andres; Grotzinger, Kelly M. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res. 2011 Dec;20(10):1737-44. doi: 10.1007/s11136-011-9912-9. Epub 2011 May 1
78.	Stasi 2011	METODYKA	Komentarz do badania	Stasi, Roberto. ITP, interrupted. Blood. 2011 Oct 20;118(16):4297-8. doi: 10.1182/blood-2011-08-375097
79.	Tagariello 2012	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Tagariello, Giuseppe; Sartori, Roberto; Radossi, Paolo; Maschio, Nilla; Risato, Renzo; Stasi, Roberto. Romiplostim for the early management of severe immune thrombocytopenia unresponsive to conventional treatment. Br J Haematol. 2012 Apr;157(2):256-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08950.x. Epub 2011 Nov 24
80.	Tanimoto 2011	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych	Tanimoto, Tetsuya; Fukunaga, Satoshi; Hori, Akiko; Yagasaki, Fumiharu; Ono, Shunsuke. Eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia. Lancet. 2011 Jun 4;377(9781):1919; author reply 1919-20. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60809-X

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
81.	Tauro 2007	POPULACJA	Brak informacji o przebytej SPL	Tauro, Sudhir. AMG 531 for chronic ITP. N Engl J Med. 2007 Jan 18;356(3):307; author reply 308. doi: 10.1056/NEJMc063234
82.	Taylor 2017	POPULACJA	Populacja mieszana – pierwotna i wtórna ITP	Taylor, Alice; Westwood, John Paul; Laskou, Faidra; McGuckin, Siobhan; Scully, Marie. Thrombopoie in receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond. Br J Haematol. 2017 May;177(3):475-480. doi: 10.1111/bjh.14564. Epub 2017 Mar 14
83.	Thachil 2013	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Thachil, Jecko; Salter, Ian; George, James N. Complete remission of refractory immune thrombocytopenia (ITP) with a short course of Romiplostim. Eur J Haematol. 2013 Oct;91(4):376-7. doi: 10.1111/ejh.12165. Epub 2013 Aug 17
84.	Tripathi 2014	POPULACJA	Nowozdiagnozowana ITP	Tripathi, Anil Kumar; Shukla, Ayush; Mishra, Sanjay; Yadav, Yogendra Singh; Yadav, Deependra Kumar. Eltrombopag therapy in newly diagnosed steroid non-responsive ITP patients. Int J Hematol. 2014 Apr;99(4):413-7. doi: 10.1007/s12185-014-1533-y. Epub 2014 Feb 14
85.	Tsukamoto 2013	POPULACJA	Pacjenci leczenia ROM po niepowodzeniu ELT, brak wyników dla populacji bez SPL	Tsukamoto, Shokichi; Nakaseko, Chiaki; Takeuchi, Masahiro; Kumagai, Kyoya; Komatsu, Tsunehiko; Tanaka, Hiroaki; Hara, Satoru; Koizumi, Masayuki; Imai, Hidenori; Yokota, Akira; Takeuchi, Masami; Inokuchi, Koiti; Matsuura, Yasuhiro; Aotsuka, Nobuyuki; Wakita, Hisashi. Safety and efficacy of romiplostim in patients with eltrombopag-resistant or -intolerant immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2013 Oct;163(2):286-9. doi: 10.1111/bjh.12483. Epub 2013 Jul 17
86.	Uwagawa 2013	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Uwagawa, Tadashi; Misawa, Takeyuki; Furukawa, Kenji; Ito, Ryusuke; Futagawa, Yasuro; Yahagi, Yuichi; Aiba, Kesuke; Yanaga, Katsuhiko. Usage of eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia as a pretreatment for splenectomy. Acta Haematol. 2013;129(1):45-7. doi: 10.1159/000342105. Epub 2012 Oct 31
87.	Veneri 2015	METODYKA	Opis pojedynczego przypadku	Veneri, Dino; Soligo, Lorenza; Pizzolo, Giovanni; Ambrosetti, Achille. The association of rituximab and a thrombopoietin receptor agonist in high-risk refractory immune thrombocytopenic purpura. Blood Transfus. 2015 Oct;13(4):694-5. doi: 10.2450/2015.0325-14. Epub 2015 Apr 21
88.	Yang 2017	INTERWENCJA	Dawka początkowa ELT niezgodna z zarejestrowaną dla populacji docelowej analiz	Yang R.; Li J.; Jin J.; Huang M.; Yu Z.; Xu X.; Zhang X.; Hou M. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. British Journal of Haematology. 2017;176:101-110
89.	Zaja 2016	METODYKA / POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, populacja przygotowująca się do SPL, pacjenci leczenia ELT N = 7	Zaja, Francesco; Barcellini, Wilma; Cantoni, Silvia; Carpenedo, Monica; Caparrotti, Giuseppe; Carrai, Valenina; Di Renzo, Nicola; Santoro, Cristina; Di Nicola, Massimo; Veneri, Dino; Simonetti, Federico; Liberati, Anna M; Ferla, Valeria; Paoloni, Francesca; Crea, Enrico; Volpetti, Stefano; Tuniz, Enrica; Fanin, Renato. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. Am J Hematol. 2016 May;91(5):E293-5. doi: 10.1002/ajh.24341. Epub 2016 Apr 4
90.	Zeller 2016	POPULACJA	Brak wyników dla populacji bez SPL	Zeller, Michelle P; Heddle, Nancy M; Kelton, John G; Hamilton, Korinne; Wang, Grace; Sholapur, Naushin; Carruthers, Julie; Hsia, Cyrus; Blais, Normand; Toltl, Lisa; Hamm, Caroline; Pearson, Marc-Andre; Arnold, Donald M. Effect of a thrombopoietin receptor agonist on use of intravenous immune globulin in patients with immune thrombocytopenia. Transfusion. 2016 Jan;56(1):73-9. doi: 10.1111/trf.13336. Epub 2015 Sep 24

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
91.	Zhang 2011	INTERWENCJA	PS: brak porównania ELT z ROM	Zhang, Yang; Kolesar, Jill M. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Clin Ther.</i> 2011 Nov;33(11):1560-76. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.10.004. Epub 2011 Nov 4
92.	Depre 2018	METODYKA/ POPULACJA	Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów; brak wyników dla populacji bez SPL	Depre F.; Aboud N.; Mayer B.; Salama A. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. <i>PLoS ONE.</i> 2018;13: NA
93.	Steurer 2017	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne oceniające wyłącznie ROM ^a	Steurer M, Quittet P, Papadaki HA, Selleslag D, Viillard J-F, Kaiafa G, Janssens A, Kozak T, Wadenv k H, Schoonen M, Belton L, Kreuzbauer G. (2017) A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. <i>Eur. J. Haematol.</i> 98(2):112–120.
94.	Khellaf 2011	INTERWENCJA	Badanie obserwacyjne oceniające wyłącznie ROM ^a	Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viillard J-F, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand J-M, Lefrère F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, i in. (2011) Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. <i>Blood</i> 118(16):4338–4345

a) Do analizy w pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących eltrombopag ze wskazanymi komparatorami, a w przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem i bez dostosowania. Ze względu na zidentyfikowanie badania Mazza 2016 oceniającego ELT i ROM, badania Steurer 2017 i Khellaf 2011 oceniające wyłącznie ROM zostały wykluczone.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

B.1. Charakterystyka badań klinicznych

B.1.1. Charakterystyka badań dla eltrombopagu

Bussel 2007		
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa eltrombopagu w porównaniu z BSC w terapii dodanej do BSC. Okres obserwacji: 12 tyg., data <i>cutoff</i> : BD.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek \geq 18 lat, 2. ITP \geq 6 mies., 3. \geq 1 wcześniejsza terapia ITP, 4. liczba płytek krwi $<$ 30 000/mm³, 5. dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (leki immunosupresyjne, głównie GKS) pod warunkiem stałej dawki przez \geq 1 mies. przed rozpoczęciem badania, 6. zakończenie innych terapii ITP na 2 tyg. przed włączeniem do badania, 7. prawidłowa antykoncepcja (kobiety w wieku rozrodczym), 8. prawidłowy poziom neutrofilii, retikulocytów, kreatyniny, enzymów wątrobowych. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wtórna ITP (HIV, HCV, toczeń rumieniowaty układowy), 2. poziom hemoglobiny $<$ 10 g/dL, 3. zastoinowa niewydolność serca, 4. arytmia, zakrzepica $<$ 1 rok przed włączeniem do badania, 5. zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies., 6. ciąża, karmienie piersią. 	
Oceniane punkty końcowe		
<p>I-rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi \geq 50 tys./mm³ w 6. tyg. leczenia</p> <p>Pozostałe oceniane punkty końcowe: krwawienia (skala WHO), jakość życia (kwestionariusz SF-36v2), poziom trombo-poetyny w surowicy, bezpieczeństwo terapii (kryteria CTCAEv3)</p>		
Typ badania		
<p>Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA</p> <p>Testowana hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p> <p>Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (44 ośrodki)</p>		
Populacja	Interwencja	
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (50 mg/dobę): n = 30, ELT (75 mg/dobę): n = 28 • BSC: n = 29 <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (50 mg/dobę): 45 (23–81), ELT (75 mg/dobę): 55 (18–85) • BSC: 42 (18–85) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (50 mg/dobę): 9/21, ELT (75 mg/dobę): 8/20 • BSC: 13/16 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (50 mg/dobę): 50%, ELT (75 mg/dobę): 61% • BSC: 52% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (50 mg/dobę): 43%, ELT (75 mg/dobę): 57% • BSC: 24% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki immunosupresyjne, w tym GKS • inne (brak opisu) 		<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 50 mg/dobę • ELT: 75 mg/dobę • BSC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <p><u>FU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <p>x</p>

Do analizy nie włączono grupy leczonej 30 mg ELT.

Bussel 2009

Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu w porównaniu z BSC w terapii dodanej do BSC.

Okres obserwacji: 12 tyg., data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. ITP ≥ 6 mies., 3. ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP, 4. liczba płytek krwi $< 30\ 000/\text{mm}^3$, 5. dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, AZA, DAN, CsA, MFM) pod warunkiem stałej dawki przez ≥ 1 mies. i utrzymania stałej dawki przez cały okres badania, 6. zakończenie innych terapii (IVIg, immunomodulatorami, CFF, RTX) na 2 tyg. przed włączeniem do badania, 7. prawidłowy poziom enzymów wątrobowych i kreatyniny. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. HIV, HCV, HBV, 2. w przeszłości (w ciągu ostatniego roku): zastoynowa niewydolność serca, arytmia lub zakrzepica, 3. zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies., 4. ciąża i karmienie piersią, 5. przyjmowanie leków zawierających wapń i magnez.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi $\geq 50\ \text{tys.}/\text{mm}^3$ w 6. tyg. leczenia

Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi $\geq 50\ \text{tys.}/\text{mm}^3$ w okresie 2–6 tyg. leczenia, liczba płytek krwi $\geq 50\ \text{tys.}/\text{mm}^3$ z co najmniej 2-krotnym wzrostem liczby płytek od wartości *baseline*, krwawienia (skala WHO), jakość życia (kwestionariusz SF-36v2), bezpieczeństwo terapii (kryteria CTCAEv3)

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA

Sponsor: GlaxoSmithKline

Testowana hipoteza: *superiority*

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe, międzynarodowe (63 ośrodki, 23 kraje)

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: n = 76 • BSC: n = 38 <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 47 (19–84) • BSC: 51 (21–79) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 33/43 • BSC: 11/27 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 59% • BSC: 63% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 32% • BSC: 21% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, AZA, DAN, CsA, MFM 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 50 mg/dobę • BSC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, AZA, DAN, CsA, MFM <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <p><u>FU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w 3. tyg., jeśli liczba płytek krwi $< 50\ 000/\text{mm}^3$ dawka ELT 75 mg

RAISE

Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu w porównaniu z BSC w terapii dodanej do BSC.

Okres obserwacji: 30 tyg., data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. czas trwania ITP > 6 mies., 3. PLT < 30 tys./mm³ (pomiar w 1. dniu badania), 4. ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP, 5. dopuszczano stosowanie leków i terapii dodatkowych, rozpoczętych przed włączeniem do badania, pod warunkiem stałej dawki przez ≥ 4 tyg. przed randomizacją (≥ 3 mies. dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetilu oraz danazolu) oraz braku zmian w sposobie dawkowania przez pierwsze 6 tygodni badania, 6. zakończone terapię ≥ 1 tyg.: IVIG, RTX, CFF, SPL, ROM ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. HIV, HCV, HBV, 2. terapia ELT w przeszłości, 3. choroba układu krążenia, arytmia, 4. w przeszłości: choroba nowotworowa, 5. chemoterapia lub radioterapia, 6. zakrzepica (tętnicza lub żylna) lub ≥ 2 czynniki ryzyka (np. palenie papierosów, cukrzyca, hipercholesterolemia).

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako liczba płytek krwi w zakresie 50 tys./mm³ do 400 tys./mm³ podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 26 tyg. leczenia

Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako mediana liczby płytek u pacjentów z $\geq 75\%$ oznaczeń, czas trwania odpowiedzi, krwawienia (skala WHO), jakość życia (kwestionariusz SF-36v2, FACIT-Fatigue, FACT-Th6, MEI-SF), zmniejszenie dawek/zaprzestanie dodatkowych terapii ITP stosowanych w *baseline*, zmniejszenie zapotrzebowania na terapie ratunkowe, bezpieczeństwo terapii (kryteria CTCAEv3)

Typ badania

Typ i podtyp badanie wg AOTM: IIA

Testowana hipoteza: *superiority*

Sponsor: GlaxoSmithKline

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (75 ośrodków, 23 kraje: Europa, USA, Azja, Nowa Zelandia, Ameryka południowa, Afryka)

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: n = 135 • BSC: n = 62 <p><u>Wiek pacjentów (mediana i IQR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 47 (34–56) • BSC: 52,5 (43–56) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 42/93 • BSC: 19/43 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 66% • BSC: 63% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 17% • BSC: 11% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS 89% 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: doustnie 50 mg/dobę • BSC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CsA, MFM, DAN <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 26 tyg. <p><u>FU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PLT < 50 tys./mm³, dawkę zwiększano do 75 mg (w lub po 22. dniu terapii), • jeśli PLT 200–400 tys./mm³, redukcja dawki, • zaprzestanie leczenia PLT > 400 tys./mm³, • wznowienie leczenia PLT ≤ 100 tys./mm³.

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

EXTEND

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramienne badanie typu *extension*, przeprowadzone w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem.

Analiza *interim data*: Okres obserwacji: 100–121 tyg. data *cutoff*: BD.

Analiza *final data*: Okres obserwacji: 124 tyg.^c, data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pierwotna przewlekła ITP (≥6 mies.), 2. zakończone uczestnictwo w poprzednich badaniach dla ELT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE lub REPEAT).	1. Wtórna ITP, 2. SAE związane z leczeniem ELT w trakcie poprzedniego badania.

Oceniane punkty końcowe

- Odpowiedź na leczenie, w tym także stosowanie terapii dodatkowych,
- krwawienia (skala WHO), w tym także terapia ratunkowa,
- badania laboratoryjne, badania wzroku,
- jakość życia (kwestionariusz SF-36v2, FACIT-Fatigue, FACT-Th6, MEI-SF),
- bezpieczeństwo terapii (kryteria CTCAEv3).

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IID

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: GlaxoSmithKline

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe

Populacja ^b	Interwencja ^b
<p><u>Liczebność grupy</u>: 302</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Interim data</i>: 50 (18–86)^a, • <i>Final data</i>: 50 (18–86)^a <p><u>Płeć (M/K)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Interim data</i>: 101/198^a, • <i>Final data</i>: 101/201^a <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii</u>: 62%^a</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania</u>: 48%</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania</u>: GKS, IVIG, RTX, AZA, DAN, CFF, CsA, MFM, anty-D, winkrystyna / winblastyna, siarczan hydroksychlorochiny</p>	<p><u>Schemat leczenia</u>: ELT 25–75 mg/dobę</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP</u>: GKS, DAN, AZA, IVIG, CsA, CFF, MFM, anty-D, winkrystyna / winblastyna, siarczan hydroksychlorochiny</p> <p><u>Okres leczenia mediana (zakres)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Interim data</i>: 100 tyg. (0,3–181), • <i>Final data</i>: 124 tyg.^c (0,3–457) <p><u>FU: <i>Interim/final data</i></u>: BD/BD</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Interim data</i>: 100 (0,3–181) – 121 tyg. (0,3–285), • <i>Final data</i>: 124 tyg.^c (0,3–457) <p><u>Dodatkowe informacje</u>: badanie zakończone</p>

a) Charakterystyka dotyczy 299 pacjentów (*interim data*), oraz 302 pacjentów (*final data*),

b) dane pochodzą ze wstępnej analizy wyników (*interim analysis*) oraz aktualizacji (publikacja Wong 2017) – ostatecznej analizy wyników (*final analysis*),

c) mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, *final data*) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 roku (2 dni–8,76 roku).

REPEAT

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa powtarzalnej, krótkoterminowej terapii eltrombopagiem.

Okres obserwacji: 30 tyg., data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwotna przewlekła ITP (>6 mies.), 2. wiek ≥ 18 lat, 3. ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP, 4. zakończone terapie: IVIG ≥ 1 tyg., SPL, RTX, CFF, ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania, 5. dopuszczano stosowanie leków i terapii dodatkowych, rozpoczętych przed włączeniem do badania, pod warunkiem stałej dawki przez ≥ 4 tyg. przed randomizacją oraz braku zmian w sposobie dawkowania przez 3 cykle leczenia w badaniu, 6. PLT = 20–50 tys./mm³, 7. Liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$, 8. Hemoglobina LLN-100 g/L, jeśli anemia występowała w trakcie krwawienia związanego z ITP. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wtórna ITP, 2. nowotwór złośliwy, 3. zakrzepica w wywiadzie i ≥ 2 czynniki ryzyka zakrzepicy, 4. choroby serca - zastoinowa niewydolność serca (New York Heart Association Grade 3/4, arytmia QTc >450 ms), 5. wyniki badań laboratoryjnych odbiegające od normy.

Oceniane punkty końcowe

- Odpowiedź na leczenie,
- krwawienia (skala WHO), w tym leczenie ratunkowe,
- bezpieczeństwo terapii (kryteria CTCAEv3).

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IID
Testowana hipoteza: BD
Sponsor: GlaxoSmithKline
Lokalizacja badania: wieloośrodkowe

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 66</p> <ul style="list-style-type: none"> • cykl 1: 66 • cykl 2: 55 • cykl 3: 51 <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 50,5 (20–79)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 21/45</p> <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u> 70%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 27%</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, RTX, Anty-D, DAN</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ELT 50 lub 75 mg/dobę</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, DAN, AZA, CsA</p> <p><u>Okres leczenia:</u> trzy cykle trwające 6 tyg. (18 tyg.)</p> <p><u>FU:</u> 3 cykle okresu <i>follow-up</i> po 4 tyg. (12 tyg.)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> BD</p>

B.1.2. Charakterystyka badań dla romiplostymu

Kuter 2008

Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu w porównaniu z placebo w terapii dodanej do BSC.

Okres obserwacji: 36 tyg., data *cutoff*: BD.
Analiza *post-hoc*: Okres obserwacji: 36 tyg., data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. ITP, liczba płytek krwi < 30 tys./mm³, (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała 35 tys./mm³, 3. brak choroby nowotworowej oraz brak w wywiadzie chorób związanych z komórkami macierzystymi, 4. stężenie kreatyniny $\leq 176,8$ $\mu\text{mol/l}$, stężenie bilirubiny $\leq 1,5$x ULN oraz hemoglobiny ≥ 90 g/L, 5. pacjenci w wieku > 60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP, 6. dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, AZA, DAN), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków, 7. ukończenie innych terapii ITP (IVIg, Anty-D – 20 tyg., AV – 8 tyg., RTX – 14 tyg., inne – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania). 	BD

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: czas trwania odpowiedzi, zdefiniowany jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³, utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia

Analiza post-hoc: epizody związane z krwawieniem (BREs), definiowane jako obecność dyskretnego i zauważalnego zdarzenia związanego z krwawieniem i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIg, anty-D, GKS, transfuzja PLT)

Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź przejściowa, zdefiniowana jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³ przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia, odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź trwała i odpowiedź przejściowa, liczba pacjentów wymagająca stosowania terapii ratunkowej, częstość odpowiedzi na leczenie przy stałej dawce leku, zmiany w sposobie dawkowania dotychczasowej terapii dodatkowej, bezpieczeństwo terapii

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA

Testowana hipoteza: *superiority*

Sponsor: Amgen Inc.

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (35 ośrodków: USA, Europa);

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: n = 41 • BSC: n = 21 <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 52 (21–80) • BSC: 46 (23–88) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 14/27 • BSC: 5/16 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 100% • BSC: 100% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 5% • BSC: 19% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, IVIG 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: dawka początkowa 1 $\mu\text{g/kg}$ • BSC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, AZA, DAN (w stałych dawkach) <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 tyg. <p><u>FU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w razie potrzeby dawkę zwiększano co tyg. o 1-2 $\mu\text{g/kg}$ lub zmniejszano co 2 tyg. o 1–2 $\mu\text{g/kg}$ na podstawie PLT i algorytmu opisanego w badaniu; dawka max. 15 $\mu\text{g/kg}$

BREs – epizody związane z krwawieniem (ang. *bleeding-related episodes*);

Kuter 2010

Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu w porównaniu z BSC.

Okres obserwacji: 78 tyg., data *cutoff*: BD.
 Analiza *post-hoc*: Okres obserwacji: 78 tyg., data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥ 18 lat, 2. ITP, liczba płytek krwi < 50 tys./mm ³ , 3. ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP, 4. brak wykonanego zabiegu SPL, 5. pacjenci w wieku > 60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP.	1. Wykonany zabieg SPL, 2. aktywna choroba nowotworowej oraz choroba związana z komórkami macierzystymi, 3. historia choroby nowotworowej, 4. terapia agonistami TPO-R w przeszłości, 5. ciąża, karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: odsetek niepowodzeń leczenia (definiowany jako PLT ≥ 20 tys./mm³ przez 4 kolejne tyg. leczenia stałą max. dawką ROM (10 μ g/kg), lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii, w tym na SPL ze względu na zdarzenia niepożądane oraz objawy krwawienia), odsetek leczenia SPL

Analiza *post-hoc*: istotne klinicznie epizody związane z krwawieniem (BREs), definiowane jako obecność ≥ 1 dyskretnego i zauważalnego zdarzenia związanego z krwawieniem (dowolnego stopnia ciężkości) i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIg, anty-D, GKS dożylnie, transfuzja PLT)

Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³ (na każdej zaplanowanej wizycie z wykluczeniem oznaczeń PLT po zaprzestaniu przypisanego w randomizacji leczenia lub w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej), liczba płytek krwi, czas do zabiegu SPL, jakość życia (kwestionariusz ITP.-PAQ), bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem, przetaczanie preparatów krwi, wyniki laboratoryjne; kryteria CTCAEv3)

Analiza *post-hoc*: liczba płytek krwi związana z BREs, liczba płytek krwi związana z BREs z zastosowaniem terapii ratunkowej IVIg, liczba płytek krwi związana z hospitalizacjami z powodu krwawień

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA

Testowana hipoteza: *superiority*

Sponsor: Amgen

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (85 ośrodków, Ameryka Płn.: Stany Zjednoczone, Kanada; Europa: Austria, Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania; Australia)

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: n = 157 • BSC: n = 77 <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 58 (19–90) • BSC: 57 (18–86) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 72/85 • BSC: 31/46 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 100% • BSC: 100% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 8% • BSC: 19% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, anty-D, IVIg, winkrystyna / winblastyna, RTX 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: dawka początkowa 3 μg/kg/tydz. • BSC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, IVIg (krótkotrwała terapia ratunkowa), RTX, DAN, transfuzja PLT <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 52 tyg. <p><u>FU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 26 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w razie potrzeby dawkę zwiększano co tyg. o 1–2 μg/kg lub zmniejszano co 2 tyg. o 1–2 μg/kg na podstawie PLT i algorytmu opisanego w badaniu; dawka max. 10 μg/kg • zaprzestanie leczenia gdy PLT > 20 tys./mm³ przez 4 kolejne tyg. leczenia stałą max. dawką ROM (10 μg/kg).

BREs – epizody związane z krwawieniem (ang. *bleeding-related episodes*);

Kuter 2013

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramiennne badanie typu *extension*, przeprowadzone w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii romiplostymem.

Okres obserwacji: 5 lat, data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwotna ITP, 2. wiek ≥ 18 lat, 3. ukończenie jednego z poprzednich badań przeprowadzonych dla ROM w terapii ITP, niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał ROM, czy leczenie z grupy kontrolnej. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choroby związane z komórkami macierzystymi szp ku kostnego, 2. pacjenci z nowotworami rozpoznanymi po dołączeniu do poprzedniego badania, 3. użycie leków alkilujących < 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, 4. udział w badaniu innego leku < 4 tyg. przed dołączeniem do badania, 5. wcześniejsza terapia RTX.

Oceniane punkty końcowe

- Odpowiedź na leczenie (odpowiedź zdefiniowana poziomem PLT, zaprzestanie terapii dodatkowych),
- krwawienia (w tym stosowanie terapii ratunkowej),
- bezpieczeństwo terapii.

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IID

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: Amgen Inc.

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (USA, Kanada, Europa, Australia)

Populacja ^a	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 292</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (SD):</u> 54 lat (17)</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 4,9 roku (1–46)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 108/184</p> <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u> 67%^b</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 31%</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> BD</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> pacjenci stosujący w poprzednim badaniu ROM – kontynuacja ustalonej dawki ; pacjenci z grupy kontrolnej – dawka początkowa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$ z max 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, AZA, DAN</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1–277 tyg.</p> <p><u>FU:</u> BD</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> dopuszczano stosowanie terapii ratunkowej</p>

a) Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów bez splenektomii, b) opisano wyniki dla pacjentów w podgrupie bez splenektomii.

Janssens 2015

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramiennne badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii romiplostymem.

Okres obserwacji: BD, data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwotna ITP, 2. wiek ≥ 18 lat, 3. ≥ 1–3 wcześniejsza terapia ITP, 4. niska liczba płytek krwi ≤ 10–30 tys./mm^3, 5. obecność krwawień (niezależnie od PLT) nie kontrolowanych przez konwencjonalną terapię. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia nowotworu hematologicznego, nowotworu mieloproliferacyjnego, zespołów mielodysplastycznych lub chorób związanych z komórkami macierzystymi szp ku kostnego, 2. udział w badaniu PEG-rHuMGDF, rHuTPO lub odpowiadającego produktu zwiększającego PLT, 3. nadwrażliwość na rekombinowane produkty wytwarzane przez E.coli, 4. udział w badaniu innego leku/urządzenia < 4 tyg. przed dołączeniem do badania, 5. nieprawidłowa antykoncepcja/brak antykoncepcji (pacjenci w wieku rozrodczym), 6. ciąża, karmienie piersią 7. obawy badacza odnośnie do przestrzegania przez pacjenta procedur protokołu.

Janssens 2015

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: bezpieczeństwo terapii (kryteria CTCAEv4),

Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, definiowana jako liczba płytek krwi z co najmniej 2-krotnym wzrostem liczby płytek od wartości *baseline* i $PLT \geq 50 \text{ tys./mm}^3$ lub wzrost $\geq 20 \text{ tys./mm}^3$ od wartości *baseline*, czas do uzyskania 1. odpowiedzi na leczenie (odpowiedź zdefiniowana poziomem PLT), zapotrzebowanie na terapię ratunkową

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IID

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: Amgen Inc., Amgen (Europe) GmbH

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (106 ośrodków, Europa, Ameryka Płn., Australia)

Populacja ^a	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 407</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (zakres):</u> 56 lat (18–93)^c</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 4,3 roku (0,03–57,1)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 163/244</p> <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u> 49%^c</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 29%</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> BD</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> dawka początkowa podskórnie 1 µg/kg/tydz. (59%), 3 µg/kg/tydz. (41%); dawka max: 10 µg/kg/ tydz.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> BD</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 201 tyg., mediana (zakres): 44 tyg. (20–66)</p> <p><u>FU:</u> BD</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> BD</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w razie potrzeby dawkę zwiększano co tyg. o 1 µg/kg lub zmniejszano co 2 tyg. o 1 µg/kg na podstawie PLT i algorytmu opisanego w badaniu; dawka max. 10 µg/kg, • zaprzestanie leczenia gdy $PLT > 20 \text{ tys./mm}^3$ przez 4 kolejne tyg. leczenia max. dawką ROM (10 µg/kg), • pacjenci ze stabilną dawką (bez zmian przez 4 kolejne tyg. leczenia) mogli sami podawać sobie lek w domu, • dopuszczano stosowanie terapii ratunkowej (IVIg, transfuzja krwi, anty-D, GKS, DAN, AZA, CFF, winkrystyna) oraz terapii dodatkowych leki antyfibrinolityczne, inne leki niż: leki o działaniu cytotoksycznym lub alkilującym, RTX, leki o znanym/podejrzewanym wpływie na PLT, inne badane leki).

PEG-rHuMGDF – pegylowany ludzki rekombinowany czynnik wzrostu i rozwoju megakariocytów (ang. *pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor*); rHuTPO – rekombinowana ludzka trombopoetyna (ang. *recombinant human thrombopoietin*);

a) Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów bez splenektomii,

b) z wykluczeniem jednego pacjenta mającego 1 rok w momencie włączenia do badania,

c) opisano wyniki dla pacjentów w podgrupie bez splenektomii.

B.1.3. Charakterystyka badań dla eltrombopagu i romiplostymu

Mazza 2016

Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe badanie z konsekwentnym włączaniem pacjentów, zaprojektowane do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa ELT w porównaniu z ROM.

Mediana okresu obserwacji: 78 tyg.^a, data *cutoff*: BD.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Oporna/nawrotowa ITP (niezdolność utrzymania stabilnej BSC $> 30 \text{ tys./mm}^3$), 2. wiek < 60 lat, 3. ≥ 2 wcześniejsze terapie ITP, 4. okres obserwacji od diagnozy ITP do niepowodzenia 2 linii leczenia: 78 tyg.^a (52–156). <p>Brak danych o pełnym okresie obserwacji w badaniu.</p>	BD

Oceniane punkty końcowe

- Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWG:
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), zdefiniowana jako suma CR i PR,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR), zdefiniowana jako liczba płytek krwi $\geq 100 \text{ tys./mm}^3$,
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR), zdefiniowana jako liczba płytek krwi $30\text{--}100 \text{ tys./mm}^3$ i $\geq 2x$ baseline,
- brak odpowiedzi na leczenie (NR), zdefiniowany jako liczba płytek krwi $< 30 \text{ tys./mm}^3$ lub $\leq 2x$ baseline,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- krwawienia,
- bezpieczeństwo terapii.

Mazza 2016

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: Brak

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (6 ośrodków, Włochy)

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: n = 69 • ROM: n = 55 <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 67 (30–92) • ROM: 64 (30–88) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 33/36 • ROM: 26/29 <p><u>Odsetek pacjentów bez splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 90% • ROM: 80% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 90% • ROM: 80% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS (metylprednizolon) ± IVIG, RTX, SPL, agoniści TPO-R (ELT, ROM: terapia naprzemienna) 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: dawka początkowa doustnie 50 mg/dobę, kolejno 25 mg/dobę lub 75 mg/dobę w zależności od PLT oraz tolerancji leku • ROM: dawka początkowa dożylnie 1 µg/kg/tydz.; dawka max: 10 µg/kg/tydz. <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS (metylprednizolon) ± IVIG, RTX, SPL, agoniści TPO-R (ELT, ROM: terapia naprzemienna)</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BD <p><u>FU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BD <p><u>Dodatkowe informacje:</u> BD</p>

a) Mediana (zakres): 78 tyg. (52–156). W publikacji głównej wartości mediany czasu obserwacji raportowano w miesiącach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w miesiącach/latach to: 18 mies. (1 rok–3 lat).

B.2. Metodyka badań oraz ocena wiarygodności badań

Badania nierandomizowane

Tabela 55.

Charakterystyka metodyki oraz ocena wiarygodności badań nierandomizowanych dotyczących eltrombopagu, romiplostymu

Ocena	ELT		ROM		ELT, ROM
	EXTEND	REPEAT	Kuter 2013	Janssens 2015	Mazza 2016
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	1	1
Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia / wykluczenia były jasno sformułowane?	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	0
Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1
Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1	1	1	1	1
Czy badanie miało grupę kontrolną?	0	0	0	0	1
Suma	7	7	7	7	8

Badania randomizowane

Tabela 56.

Charakterystyka metodyki badań randomizowanych dotyczących eltrombopagu i romiplostymu

Badanie	Typ	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	J [pkt]
					pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
Badania kliniczne dla eltrombopagu												
Bussel 2007	RCT	IIA	blokowa, ze stratyfikacją	TAK (Brak opisu)	TAK	TAK	x	x	TAK (Opis prawidłowy)	mITT ^{ab}	NIEJSANE	4/5
Bussel 2009	RCT	IIA	komputerowa (program RANDALL), ze stratyfikacją	TAK (Brak opisu)	TAK	TAK	x	x	TAK (Opis prawidłowy)	Sk: mITT ^a Bp: ITT	NIEJSANE	4/5
RAISE	RCT	IIA	komputerowa /metoda blokowa ze stratyfikacją	TAK (Opis prawidłowy)	TAK	TAK	TAK	x	TAK (Opis prawidłowy)	ITT	PRAWIDŁOWE	5/5
Badania kliniczne dla romiplostymu												
Kuter 2008	RCT	IIA	komputerowa / blokowa ze stratyfikacją	TAK (Opis prawidłowy)	TAK	TAK	x	x	TAK (Opis prawidłowy)	Sk: PP Bp: ITT	PRAWIDŁOWE	5/5
Kuter 2010	RCT	IIA	komputerowa, ze stratyfikacją	NIE (Badanie otwarte)	x	x	x	x	TAK (Opis prawidłowy)	Sk: ITP Bp: mITT ^c	PRAWIDŁOWE	2/5

a) **Analiza skuteczności** - uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie oraz u których wyjściowy poziom płytek krwi nie przekraczał 30 tys./mm³,

b) **analiza bezpieczeństwa** - uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie,

c) **analiza bezpieczeństwa** – uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku.

Tabela 57.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie
Bussel 2007	Uzasadnienie	Brak dostatecznych informacji (brak opisu szczegółów procesu alokacji).	Badanie podwójnie zaślepienie.	W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki. Podano jedynie informację, że ocena wyników została przeprowadzona przez badacza.	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania oraz metodzie imputacji brakujących badanych.	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.
Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie
Bussel 2009	Uzasadnienie	Brak dostatecznych informacji (brak opisu szczegółów procesu alokacji).	Badanie podwójnie zaślepienie.	W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki. Podano jedynie informację, że ocena wyników została przeprowadzona przez badacza.	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania.	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
RAISE	Uzasadnienie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna komputerowa randomizacja z wykorzystaniem zautomatyzowanego interaktywnego systemu	Badanie podwójnie zaślepienie.	Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badania, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania.	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
	(wg statusu terapii dodatkowych ITP: tak vs nie; zabiegu SPL: tak vs nie; BSC <i>baseline</i> : >15 tys./mm ² vs ≤15 tys./mm ²).	odpowiedzi oraz przypisywania leków (program RAMOS)					
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie
Kuter 2008	Uzasadnienie						
	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna w układzie 2:1; randomizacja komputerowa / blokowa ze stratyfikacją ze względu na dodatkowe terapie ITP (tak vs nie).	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS.	Badanie podwójnie zaślepienie.	W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki. Podano jedynie informację, że ocena wyników przeprowadzona została przez badacza.	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania.	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie
Kuter 2010	Uzasadnienie						
	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna w układzie 2:1, randomizacja komputerowa / metoda blokowa ze stratyfikacją ze względu na rejon geograficzny (Ameryka Płn., Unia Europejska, Australia).	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS	Badanie otwarte.	W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki. Podano jedynie informację, że ocena wyników przeprowadzona została przez badacza.	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentów z badania.	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice/web response system*);

Aneks C. Szczegółowe wyniki porównania eltrombopagu z BSC

C.1. Populacja z zachowaną śledzioną

C.1.1. Odpowiedź na leczenie

Badania randomizowane

Tabela 58.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT		BSC		RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii									
Bussel 2007^a	PLT ≥ 50 tys./mm ³	6	29/32 (91)	1/15 (7)			13,59 [2,04; 90,59]	2 [1; 2]	BD
Bussel 2009	PLT ≥ 50 tys./mm ³	6	26/45 (57)	4/24 (17)			3,47 [1,37; 8,78]; OR* = 12,00 [2,80; 51,46]	3 [2; 5]	BD
Metaanaliza	x	6	55/77 (71)	5/39 (13)			5,56 [2,39; 12,96]	2 [2; 3]	0,174
Odpowiedź na leczenie w trakcie badania									
RAISE^{**}	PLT = 50–400 tys./mm ³ (podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 6 mies. okresu leczenia)	26	BD/85	BD/41			OR^b = 9,41 [3,58; 24,72] OR^c = 9,41 [4,51; 19,62]*	ND	<0,001
Odpowiedź trwała lub przejściowa (ogólna)									
RAISE^{****}	Trwała lub przejściowa ^d (PLT ≥ 50–400 tys./mm ³ przez min. 4 kolejne tygodnie w jakimkolwiek momencie 6. mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	61/85 (72)	6/41 (15)			4,90 [2,31; 10,39]	2 [2; 3]	BD
RAISE^{*****}	Trwała lub przejściowa (PLT ≥ 50–400 tys./mm ³ przez min. 4 kolejne tygodnie w jakimkolwiek momencie ≥6. mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	51/58 (88)	5/27 (19)			4,75 [2,14; 10,54]	2 [2; 2]	BD
Odpowiedź trwała									
RAISE^{****}	Trwała ^d (PLT ≥ 50–400 tys./mm ³ przez min. 6 tyg. z ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	43/85 (51)	3/41 (7)			6,91 [2,28; 20,97]	3 [2; 4]	BD
RAISE^{*****}	Trwała ^d (PLT ≥ 50–400 tys./mm ³ przez min. 6 tyg. z ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	38/58 (66)	3/27 (11)			5,90 [2,00; 17,42]	3 [2; 3]	BD

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

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade. ** Dane pochodzą z publikacji Olney 2010. *** Dane pochodzą z raportu NICE 2012 dla produktu leczniczego Revolade. **** Dane pochodzą z publikacji Stasi 2009.

a) Wynik sumowano dla dawek 50 i 75 mg,

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

c) OR [95% CI] – podany przez autorów raportu sposób prezentacji danych uniemożliwia oszacowanie parametrów.

d) Analiza *post-hoc*; ITT. Obejmuje dane do dnia 182 dla osób, które zakończyły 26 tygodni (≥182 dni) leczenia ELT oraz dane do ostatniej dawki ELT +3 dni dla osób, które ukończyły leczenie ELT przed <182 dniami leczenia ELT.

e) Analiza *post-hoc*; PP.

Tabela 59.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT		BSC		p [†]
			N	Mediana (zakres) [tyg.]*	N	Mediana (zakres) [tyg.]*	
RAISE*	Maksymalny ciągły czas trwania odpowiedzi trwałej	26	85	9 (0–26) ^a	41	0 (0–25) ^a	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Dane pochodzą z publikacji Olney 2010.

a) Mediana (zakres): dla ELT: 9 tyg. (0–26), dla BSC: 0 tyg. (0–25). W publikacji wartości mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie raportowano w dniach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostekmiary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach dla ELT to: 64 (0–183), dla BSC to: 0 (0–177).

Tabela 60.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do częstości stosowania terapii dodatkowych (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
RAISE*	Redukcja dawki/ częstości stosowania terapii dodatkowych	26	25/36 (69)	5/18 (28)	2,30 [1,05; 5,04]	3 [2; 10]	0,006

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Dane pochodzą z publikacji Olney 2010.

Badania nierandomizowane

Tabela 61.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii					
REPEAT	PLT ≥ 50 tys./mm ³ i $\geq 2x$ <i>baseline</i> w 1. cyklu	6	40	46	86
Odpowiedź na leczenie					
EXTEND	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej	124	167	187	89
Odpowiedź trwała lub przejściowa					
EXTEND*	Trwała lub przejściowa (PLT ≥ 50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 4 kolejne tygodnie pierwszych 6. miesięcy okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	31	38	82
Odpowiedź trwała					
EXTEND*	Trwała (PLT ≥ 50 tys./mm ³ oraz $\geq 2x$ <i>baseline</i> przez min. 6 tygodni z ostatnich 8 tyg. pierwszych 6. miesięcy okresu leczenia, bez terapii ratunkowej)	26	21	38	55
EXTEND	PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez $\geq 50\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej	124	126	187	67
EXTEND	PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez $\geq 75\%$ ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT bez terapii ratunkowej	124	90	187	48
EXTEND**	PLT ≥ 50 tys./mm ³ , po trwałym zaprzestaniu wszystkich terapii ITP, bez terapii ratunkowej	BD	18	47	38
EXTEND**	PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez 5 miesięcy do 2,5 roku, po trwałym zaprzestaniu terapii ELT i innych terapii ITP, bez terapii ratunkowej	BD	8	187	4

IWG – Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. *International Working Group*).

* Dane pochodzą z publikacji Bussel 2008. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade.

Tabela 62.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do częstości stosowania terapii dodatkowych (nRCT; populacja bez SPL)*

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	n	N	%
EXTEND	Trwała redukcja dawki / trwale zaprzestanie ≥ 1 stosowanej terapii dodatkowej bez stosowania terapii ratunkowej	BD	24	187	13

* Dane pochodzą z publikacji Wong 2016.

C.1.2. Krwawienia

Badania randomizowane

Tabela 63.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO (istotne klinicznie)*						
RAISE*	26	25/85 (29)	19/41 (45)	0,63 [0,40; 1,01]	-0,17 [-0,35; 0,01]	0,020
Krwawienia stopnia 2–5. wg CTCAE						
RAISE**	26	8/85 (9)	5/41 (12)	0,77 [0,27; 2,21]	-0,03 [-0,15; 0,09]	BD
Krwawienia stopnia 3–5. wg CTCAE						
RAISE**	26	3/85 (4)	2/41 (5)	0,72 [0,13; 4,16]	-0,01 [-0,09; 0,06]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Dane pochodzą z publikacji Olney 2010. ** Dane pochodzą z raportu NICE 2012 dla produktu leczniczego Revolade.

Tabela 64.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Leczenie ratunkowe							
RAISE*	Leczenie ratunkowe ogółem	26	14/85 (16)	15/41 (37)	0,45 [0,24; 0,84]	5 [3; 30]	0,013

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Dane pochodzą z publikacji Olney 2010.

Badania nierandomizowane

Tabela 65.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka krwawień (nRCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Krwawienia stopnia 1. wg WHO				
EXTEND	13	19	106	18
	26	8	70	11
	39	8	52	15
	52	6	53	11
	65	0	39	0
	78	9	36	25

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
	91	2	35	6
	104	6	41	15
	117	4	29	14
Krwawienia stopnia 2. wg WHO				
	13	3	106	2
	26	3	70	4
	39	2	52	4
	52	2	53	4
EXTEND	65	1	39	3
	78	4	36	11
	91	1	35	3
	104	1	41	2
	117	0	29	0
Krwawienia stopnia 3. wg WHO				
	13	0	106	0
	26	0	70	0
	39	0	52	0
	52	0	53	0
EXTEND	65	0	39	0
	78	0	36	0
	91	0	35	0
	104	0	41	0
	117	0	29	0

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostekmiary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat).

Tabela 66.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do leczenia ratunkowego (nRCT; populacja bez SPL)

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	n	N	%
REPEAT	Leczenie ratunkowe ogółem	30	0	46	0
REPEAT on-therapy i off-therapy	Leczenie ratunkowe ogółem w 1. Cyklu	10	0	46	0
REPEAT on-therapy i off-therapy	Leczenie ratunkowe ogółem w 2. Cyklu	20	0	39	0
REPEAT on-therapy i off-therapy	Leczenie ratunkowe ogółem w 3. Cyklu	30	0	36	0

C.1.3. Jakość życia

Brak danych.

C.1.4. Niepowodzenie terapii (przebyte splenektomii)

Tabela 67.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do SPL (RCT, populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/NNT/NNH [CI95%]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
RAISE*	Zabieg SPL w trakcie leczenia	26	0/85 (0)	0/41 (0)	ND	ND	ND

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

* Dane pochodzą z publikacji Olney 2010.

Tabela 68.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do niepowodzenia terapii (nRCT, populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
EXTEND	Zabieg SPL w ramach terapii ratunkowej	124	3	187	2

C.1.5. Zgony

Badania randomizowane

Tabela 69.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Bussel 2007*	12	1/32 (3)	0/15 (0)	1,45 [0,06; 33,75]	RD = 0,03 [-0,09; 0,15]	BD
Bussel 2009	12	0/45 (0)	0/24 (0)	ND	ND	BD
Metaanaliza	12	1/77 (1)	0/39 (0)	1,01 [0,09; 10,90]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,699

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

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade.

Badania nierandomizowane

Tabela 70.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zgonu (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
REPEAT off-therapy*^a	30	1	46	2
EXTEND off-therapy^a	100 ^b	1 ^b	185	1

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade.

a) Zgon niezwiązany z przyjmowanym leczeniem. W badaniu REPEAT: Pacjent z zachowaną śledzioną (6,5 miesięcy po przerwaniu terapii ELT) zmarł z powodu raka trzustki. W badaniu EXTEND: 77-letnia kobieta z zachowaną śledzioną (42 dni po przerwaniu terapii ELT) zmarła z powodu wielonarządowej niewydolności, która wystąpiła wtórnie do sepsy pochodzenia płucnego.

b) Mediana (zakres): 100 tyg. (0,3–181). W publikacji głównej (Saleh 2013) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach to: 698,5 (2–1267).

C.1.6. Zdarzenia niepożądane ogółem

Badania randomizowane

Tabela 71.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD [CI95%]	p [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
AEs ogółem							
RAISE*	Stopnia 1–5. CTCAE	30	69/85 (81)	36/41 (88)	0,92 [0,79; 1,08]	-0,07 [-0,20; 0,06]	BD
Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE**	Stopnia 1–5. CTCAE w trakcie terapii	12–30	115/177 (65)	52/80 (65)	1,00 [0,82; 1,21]	-0,0003 [-0,13; 0,13]	BD
AE związane z leczeniem							
Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE**	Stopnia 1–5. CTCAE w trakcie terapii	12–30	50/177 (28)	20/80 (25)	1,13 [0,72; 1,77]	0,03 [-0,08; 0,15]	BD
AE prowadzące do utraty z badania							
Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE**	Stopnia 1–5. CTCAE w trakcie terapii	12–30	13/177 (7)	6/80 (8)	0,98 [0,39; 2,48]	-0,002 [-0,07; 0,07]	BD
SAEs ogółem							
Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE**	Stopnia 1–5. CTCAE w trakcie terapii	12–30	13/177 (7)	9/80 (11)	0,65 [0,29; 1,46]	-0,04 [-0,12; 0,04]	BD

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

* Dane pochodzą z publikacji Olney 2010. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade, w raporcie tym podano zbiorczo wyniki bezpieczeństwa dla 3 badań RCT dla ELT (badanie Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE).

Badania nierandomizowane

Tabela 72.
Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE (nRCT; populacja bez SPL)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AE ogółem					
Zdarzenia zakrzepowo zatorowe	EXTEND	124 ^a	10	187	5
Krwawienia*	EXTEND	BD	49	187	26
SAE ogółem					
Krwawienia*	EXTEND	BD	7	187	4

* Dane pochodzą z publikacji Wong 2016.

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat).

Tabela 73.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE prowadzących do trwałego zaprzestania terapii / utraty z badania (nRCT; populacja bez SPL)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AEs prowadzące do trwałego zaprzestania terapii*					
Krwawienia	EXTEND	BD	1	187	<1
AEs prowadzące do utraty z badania**					
Zwłóknienie szpiku	EXTEND	196 ^a	1	117	<1

* Dane pochodzą z publikacji Wong 2016. ** Dane pochodzą z publikacji Brynes 2015.

a) Mediana (zakres): 196 tyg. (9–317). W publikacji wartości mediany czasu obserwacji raportowano w miesiącach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w miesiącach to: 45 mies. (2–73 mies.).

C.1.7. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa

Badania randomizowane

Tabela 74.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AE zaistniałych w trakcie terapii u ≥5% pacjentów (RCT; populacja bez SPL)*

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD [95%CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
AEs ogółem – Stopnia 1–5. CTCAE w trakcie terapii	12–30	115/177 (65)	52/80 (65)	1,00 [0,82; 1,21]	-0,0003 [-0,13; 0,13]
Biegunka	12–30	10/177 (6)	3/80 (4)	1,51 [0,43; 5,33]	0,02 [-0,03; 0,07]
Ból głowy	12–30	29/177 (16)	16/80 (20)	0,82 [0,47; 1,42]	-0,04 [-0,14; 0,07]
Ból kończyn	12–30	4/177 (2)	5/80 (6)	0,36 [0,10; 1,31]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Ból nadbrzusza	12–30	4/177 (2)	4/80 (5)	0,45 [0,12; 1,76]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Ból stawów	12–30	6/177 (3)	3/80 (4)	0,90 [0,23; 3,52]	-0,004 [-0,05; 0,05]
Infekcje górnych dróg oddechowych	12–30	9/177 (5)	4/80 (5)	1,02 [0,32; 3,20]	0,001 [-0,06; 0,06]
Krwawienie z nosa	12–30	4/177 (2)	1/80 (1)	1,81 [0,21; 15,92]	0,01 [-0,02; 0,04]
Nudności	12–30	12/177 (7)	2/80 (3)	2,71 [0,62; 11,84]	0,04 [-0,01; 0,09]
Obrzęk obwodowy	12–30	2/177 (1)	4/80 (5)	0,23 [0,04; 1,21]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Świąd	12–30	4/177 (2)	5/80 (6)	0,36 [0,10; 1,31]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Wzdęcia	12–30	1/177 (<1)	2/80 (3)	0,23 [0,02; 2,46]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Wzrost stężenia ALT	12–30	8/177 (5)	4/80 (5)	0,90 [0,28; 2,91]	-0,005[-0,06; 0,05]
Wymioty	12–30	8/177 (5)	1/80 (1)	3,62 [0,46; 28,43]	0,03 [-0,01; 0,07]
Zapalenie nosogardzieli	12–30	9/177 (5)	6/80 (8)	0,68 [0,25; 1,84]	-0,02 [-0,09; 0,04]
Zaparcia	12–30	4/177 (2)	5/80 (6)	0,36 [0,10; 1,31]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Zawroty głowy	12–30	2/177 (1)	5/80 (6)	0,18 [0,04; 0,91]	-0,05 [-0,11; 0,004]

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD [95%CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Zmęczenie	12–30	10/177 (6)	5/80 (6)	0,90 [0,32; 2,56]	-0,01 [-0,07; 0,06]

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016 dla produktu leczniczego Revolade, w raporcie tym podano zbiorczo wyniki bezpieczeństwa dla 3 badań RCT dla ELT (badanie Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE - metaanaliza).

Tabela 75.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3–4. wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE w badaniu RAISE (RCT, populacja bez SPL)*

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD [95%CI]
			n/N (%)	n/N (%)		
AE stopnia 3–4. wg CTCAE						
Anemia	RAISE	30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Ból głowy	RAISE	30	4/85 (5)	0/41 (0)	4,40 [0,24; 79,75]	0,05 [-0,01; 0,11]
Katarakta	RAISE	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nudności	RAISE	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Utrata przytomności	RAISE	30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Wzrost stężenia ALT	RAISE	30	2/85 (2)	1/41 (2)	0,96 [0,09; 10,33]	-0,001 [-0,06; 0,06]
Wzrost stężenia AST	RAISE	30	0/85 (0)	0/41 (0)	ND	ND
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zmęczenie	RAISE	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
SAE stopnia 3–4. wg CTCAE						
Ból głowy	RAISE	30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Katarakta	RAISE	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]
Utrata przytomności	RAISE	30	2/85 (2)	0/41 (0)	2,44 [0,12; 49,73]	0,02 [-0,03; 0,07]
Wzrost stężenia ALT	RAISE	30	1/85 (1)	1/41 (2)	0,48 [0,03; 7,52]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/85 (1)	0/41 (0)	1,47 [0,06; 35,21]	0,01 [-0,03; 0,06]

* Dane pochodzą z publikacji Olney 2010.

Badania nierandomizowane

Tabela 76.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami wg CTCAE z podziałem na rodzaj AE zaistniałych w trakcie terapii u $\geq 4\%$ pacjentów (nRCT; populacja bez SPL)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Krwawienia z nosa	EXTEND	BD	11	187	6
Krwawienia z ust	EXTEND	BD	2	187	1
Krwimocz	EXTEND	BD	7	187	4
Siniak	EXTEND	BD	7	187	4

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Stłuczenia	EXTEND	BD	7	187	4
Wybroczyny	EXTEND	BD	4	187	2

Dane pochodzą z publikacji Wong 2016.

C.2. Populacja ogólna

C.2.1. Odpowiedź na leczenie

Tabela 77.

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

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p/TH†
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź na leczenie po 6 tyg.							
Bussel 2007^a	PLT > 50 tys./mm ³	6	40/53 (75)	3/27 (11)	6,79 [2,31; 19,96]	NNT = 2 [2; 3]	BD
Bussel 2009	PLT > 50 tys./mm ³	6	43/73 (59)	6/37 (16)	3,63 [1,70; 7,74]	NNT = 3 [2; 4]	<0,000 ₁
RAISE	PLT = 50–400 tys./mm ³	6	73/134 (54)	8/59 (14)	4,02 [2,07; 7,79]	NNT = 3 [2; 4]	BD
Metaanaliza		6	156/260 (60)	17/123 (14)	4,36 [2,78; 6,86]	NNT = 3 [2; 3]	0,63
Odpowiedź na leczenie w trakcie trwania badania							
Bussel 2009	PLT > 50 tys./mm ³	6	BD	BD	OR = 8,79 [3,54; 21,86]	BD	<0,000 ₁
RAISE	PLT = 50–400 tys./mm ³	26	106/135 (79)	17/62 (27)	2,86 [1,89; 4,33]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001
Odpowiedź na leczenie ≥5 tyg.							
Bussel 2007^{ab}	PLT > 50 tys./mm ³ ≥5 tyg.	6	12/58 (21)	0/29 (0)	12,71 [0,78; 207,44]	NNT = 5 [4; 11]	BD
Bussel 2009^b	PLT > 50 tys./mm ³ ≥5 tyg.	6	15/61 (25)	2/34 (6)	4,18 [1,02; 17,20]	NNT = 6 [4; 19]	BD
Metaanaliza		6	27/119 (23)	2/63 (3)	5,93 [1,68; 20,96]	NNT = 6 [4; 10]	0,47
Odpowiedź trwała lub przejściowa							
RAISE^b	Trwała lub przejściowa	26	77/95 (81)	7/39 (18)	4,52 [2,29; 8,90]	NNT = 2 [2; 3]	BD
Odpowiedź trwała							
RAISE^b	Trwała	26	57/95 (60)	4/39 (10)	5,85 [2,28; 15,02]	NNT = 3 [2; 3]	<0,000 ₁
Odpowiedź na leczenie bez konieczności stosowania terapii dodatkowej ITP							
Bussel 2007^a	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii dodatkowej	6	26/32 (81)	2/21 (10)	8,53 [2,26; 32,22]	NNT = 2 [2; 2]	BD
Bussel 2009	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii dodatkowej	6	46/74 (62)	7/38 (19)	3,37 [1,69; 6,74]	NNT = 3 [2; 4]	BD
Metaanaliza		6	72/106 (68)	9/59 (15)	4,44 [2,41; 8,19]	NNT = 2 [2; 3]	0,22
Inne rodzaje odpowiedzi na leczenie							
Bussel 2009	PLT >50 tys./mm ³ i 2x baseline	6	42/73 (58)	5/38 (14)	4,37 [1,89; 10,13]	NNT = 3 [2; 4]	BD

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

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

b) wyniki analizy *post-hoc*.

Tabela 78.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi (RCT; populacja ogólna)

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

† wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 79.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do oceny stosowania leczenia dodatkowego (RCT; populacja ogólna)

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

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

Badania nierandomizowane

Tabela 80.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź na leczenie					
EXTEND	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej	124 ^a	259	302	86
	PLT > 30 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej	124 ^a	276	302	91
REPEAT	PLT > 50 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i> w 1. cyklu	10 (1 cykl)	52	65	80
	PLT > 50 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i> w 2. cyklu	20 (2 cykl)	41	51	80
	PLT > 50 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i> w 3. cyklu	30 (3 cykl)	38	49	76
	PLT > 50 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i> w 1. cyklu i utrzymana w cyklu 2. lub 3.	30 (3 cykle)	45	52	87
	PLT > 50 tys./mm ³ i ≥2x <i>baseline</i> w 1. cyklu i utrzymana w cyklu 2. i 3.	30 (3 cykle)	34	48	71
Odpowiedź na leczenie ≥5 tyg.					
REPEAT		10 (1 cykl)	16	52	31
	Odpowiedź na leczenie ≥5 tyg.	20 (2 cykl)	11	52	21
		30 (3 cykl)	15	49	31

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź ciągła					
EXTEND	PLT > 50 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥25 tyg. bez terapii ratunkowej	124 ^a	133	257	52
	PLT > 50 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥52 tyg. bez terapii ratunkowej	124 ^a	85	221	38
	PLT > 50 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥104 tyg. bez terapii ratunkowej	124 ^a	37	185	20
	PLT > 30 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥25 tyg. bez terapii ratunkowej	124 ^a	183	257	71
	PLT > 30 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥52 tyg. bez terapii ratunkowej	124 ^a	149	221	67
	PLT > 30 tys./mm ³ i >2x <i>baseline</i> przez ≥104 tyg. bez terapii ratunkowej	124 ^a	93	185	50
	Odpowiedź przedłużona: PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii ratunkowej przez ≥12 tyg. od zakończenia terapii	BD	13	299	4
Odpowiedź trwała					
EXTEND	PLT ≥50 tys./mm ³ przez ≥50% ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT (oceny ciągłe lub nieciągłe) bez terapii ratunkowej	124 ^a	185	302	61
	PLT ≥50 tys./mm ³ przez ≥75% ocen dokonywanych w trakcie terapii ELT bez terapii ratunkowej	124 ^a	126	302	42

IWG – Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. *International Working Group*);

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat),

b) mediana (zakres): 78 tyg. (52–156). W publikacji głównej wartości mediany czasu leczenia raportowano w miesiącach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w miesiącach/latach to: 18 mies. (1 rok–3 lat),

c) według kryteriów IWG,

Tabela 81.

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

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
EXTEND	Redukcja dawki terapii dodatkowej / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej	100 ^a	69	100	69
EXTEND	Redukcja dawki terapii dodatkowej / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej bez konieczności późniejszego stosowania terapii ratunkowej	100 ^a	45	100	45
EXTEND	Redukcja dawki terapii dodatkowej / zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej bez konieczności późniejszego stosowania terapii ratunkowej ≥24 tyg.	100 ^a	43	100	43
EXTEND	Redukcja dawki terapii dodatkowej / zaprzestanie ≥1 terapii dodatkowej stosowanej w <i>baseline</i> bez konieczności późniejszego stosowania terapii ratunkowej	124 ^b	39	101	39
EXTEND	Utrzymanie zredukowanej dawki terapii dodatkowej stosowanej w <i>baseline</i> ≥24 tyg.	124 ^b	37	39	95
EXTEND	Zaprzestanie ≥1 terapii dodatkowej stosowanej w <i>baseline</i>	124 ^b	34	101	34
EXTEND	Zaprzestanie wszystkich terapii dodatkowych stosowanych w <i>baseline</i>	100 ^a	34	100	34
EXTEND	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w terapii dodatkowej GKS	124 ^b	34	302	11
EXTEND	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w terapii dodatkowej DAN	124 ^b	5	302	2
EXTEND	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w terapii dodatkowej AZA	124 ^b	4	302	1
EXTEND*	Redukcja lub zaprzestanie stosowania w innej terapii dodatkowej	124 ^a	1	302	<1

* Dane z publikacji Bussel 2017.

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

b) mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat).

C.2.2. Krwawienia

Badania randomizowane

Tabela 82.

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

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

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

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

b) punkt końcowy analizowany w ramach bezpieczeństwa - podano wynik łączny dla dawki 30, 50 mg i 75 mg,

c) analiza *post-hoc*.

Tabela 83.

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

Badanie	Punkt końcowy	OB	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p†
		[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)			
Leczenie ratunkowe							
RAISE	Leczenie ratunkowe ogółem	26	24/135 (18)	25/62 (40)	0,44 [0,27; 0,71]	NNT = 5 [3; 12]	0,001

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

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

Tabela 84.

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

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Krwawienia stopnia 1–5. wg CTCAE				
EXTEND	100 ^a	70	299	23
REPEAT	30	6	66	9
Łącznie	30–100	76	365	21
Krwawienia stopnia ≥3. wg CTCAE				
EXTEND	104	10	299	3
REPEAT	30	0	66	0
Łącznie	30-104	10	365	3
Krwawienia ciężkie				
EXTEND	104	11	299	4
REPEAT	30	0	66	0
Łącznie	30-104	11	365	3
Krwawienia stopnia 1. wg WHO				
EXTEND	13	83	181	46
EXTEND	26	57	126	45
EXTEND	39	23	89	26
EXTEND	52	21	80	26
EXTEND	65	21	76	27
EXTEND	78	27	61	45
EXTEND	91	14	56	25
EXTEND	104	16	58	27
EXTEND	117	17	47	36
Krwawienia stopnia 2. wg WHO				
EXTEND	13	16	181	9
EXTEND	26	14	126	11
EXTEND	39	11	89	12
EXTEND	52	6	80	8

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
EXTEND	65	6	76	8
EXTEND	78	12	61	19
EXTEND	91	2	56	3
EXTEND	104	12	58	20
EXTEND	117	3	47	6
Krwawienia stopnia 3. wg WHO				
EXTEND	13	0	181	0
EXTEND	26	0	126	0
EXTEND	39	0	89	0
EXTEND	52	0	80	0
EXTEND	65	0	76	0
EXTEND	78	0	61	0
EXTEND	91	0	56	0
EXTEND	104	0	58	0
EXTEND	117	0	47	0
Krwawienia stopnia 3. wg WHO				
EXTEND	124 ^b	19	302	6
Krwawienia stopnia 4. wg WHO				
EXTEND	124 ^b	1	302	<1

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

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

b) mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat).

c) mediana (zakres): 78 tyg. (52–156). W publikacji głównej wartości mediany czasu leczenia raportowano w miesiącach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w miesiącach/latach to: 18 mies. (1 rok–3 lat).

Tabela 85.

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

Badanie	Punkt końcowy	OB [tyg.]	n	N	%
Leczenie ratunkowe					
REPEAT	Leczenie ratunkowe ogółem	30	0	66	0
EXTEND	Leczenie ratunkowe ogółem	124 ^b	103	302	34
EXTEND	Zastosowanie nowego leku w ramach terapii dodatkowej	124 ^b	82	302	27
EXTEND	Zwiększenie dawki terapii dodatkowej	124 ^b	27	302	9
EXTEND	Transfuzja płytek krwi	124 ^b	21	302	7
EXTEND	Zabieg SPL	124 ^b	3	302	1

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

b) mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat).

C.2.3. Jakość życia

Badania randomizowane

Tabela 86.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia dla ELT vs BSC (RCT; populacja ogólna)

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

Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość parametru raportowana przez autorów badania.

Tabela 87.
Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia – dane szczegółowe z badania RAISE (RCT; populacja ogólna)

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

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość parametru raportowana przez autorów badania.

Badania nierandomizowane

Ocenę jakości życia przeprowadzano przed rozpoczęciem badania (wartości wyjściowe), po rozpoczęciu badania - w trakcie inicjacji leczenia ELT (Faza 1), w trakcie wycofywania leczenia dodatkowego (Faza 2), w fazie optymalizowania dawki ELT (Faza 3) oraz w trakcie leczenia optymalną dawką ELT (Faza 4). Wyniki przedstawiono jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowych.

Tabela 88.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do jakości życia z podziałem na fazy leczenia – dane szczegółowe z badania EXTEND (nRCT; populacja ogólna)*

Punkt końcowy	Faza 1** MD _{BL} [CI95%] ^a	Faza 2** MD _{BL} [CI95%] ^a	Faza 3** MD _{BL} [CI95%] ^a	Faza 4** MD _{BL} [CI95%] ^a
SF-36v2				
Funkcjonowanie fizyczne	3,2 [0,9; 5,5] p = 0,006 (poprawa)	2,2 [-0,8; 5,1] p = 0,151	4,2 [1,9; 6,5] p < 0,001 (poprawa)	5,1 [2,6; 7,7] p < 0,001 (poprawa)
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	4,2 [1,2; 7,3] p = 0,007 (poprawa)	4,3 [-0,3; 8,8] p = 0,069	3,1 [0,2; 6,0] p = 0,035 (poprawa)	4,6 [1,4; 7,8] p = 0,005 (poprawa)
Dolegliwości bólowe	2,1 [-0,7; 4,9] p = 0,140	0,9 [-4,3; 6,1] p = 0,737	0,1 [-3,1; 3,3] p = 0,951	3,6 [0,4; 6,8] p = 0,028 (poprawa)
Ogólna percepcja zdrowia	1,4 [-0,6; 3,4] p = 0,185	3,7 [0,4; 7,0] p = 0,029 (poprawa)	4,0 [2,0; 6,0] p < 0,001 (poprawa)	5,2 [2,8; 7,6] p < 0,001 (poprawa)
Witalność	3,0 [-0,2; 6,2] p = 0,064	5,7 [2,0; 9,4] p = 0,002 (poprawa)	3,5 [1,0; 6,1] p = 0,007 (poprawa)	4,3 [1,1; 7,5] p = 0,009 (poprawa)
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	4,1 [1,5; 6,7] p = 0,002 (poprawa)	3,6 [-0,6; 7,8] p = 0,094	3,5 [0,7; 6,3] p = 0,013 (poprawa)	3,5 [0,3; 6,7] p = 0,032 (poprawa)
Stan emocjonalny	2,3 [-0,7; 5,3] p = 0,127	1,8 [-2,6; 6,1] p = 0,426	1,3 [-1,6; 4,2] p = 0,387	2,3 [-0,9; 5,4] p = 0,158
Zdrowie psychiczne	2,2 [0,0; 4,5] p = 0,054	3,2 [-0,4; 6,7] p = 0,078	1,3 [-0,9; 3,5] p = 0,232	2,5 [0,0; 5,0] p = 0,048 (poprawa)
Komponent fizyczny - ogółem	1,1 [0,4; 1,9] p = 0,004 (poprawa)	1,0 [-0,2; 2,3] p = 0,106	1,4 [0,6; 2,2] p = 0,001 (poprawa)	2,1 [1,2; 3,1] p < 0,001 (poprawa)
Komponent psychiczny - ogółem	1,2 [-0,1; 2,6] p = 0,063	1,7 [-0,3; 3,8] p = 0,099	0,8 [-0,4; 2,0] p = 0,215	1,0 [-0,5; 2,5] p = 0,177
FACIT-Fatigue				
Ogółem	1,5 [0,2; 2,8] p = 0,024 (poprawa)	2,5 [0,6; 4,3] p = 0,010 (poprawa)	2,3 [1,1; 3,5] p < 0,001 (poprawa)	2,6 [1,3; 3,9] p < 0,001 (poprawa)

Punkt końcowy	Faza 1** MD _{BL} [CI95%] ^a	Faza 2** MD _{BL} [CI95%] ^a	Faza 3** MD _{BL} [CI95%] ^a	Faza 4** MD _{BL} [CI95%] ^a
FACIT-Th6				
Ogółem	1,5 [0,9; 2,2] p < 0,001 (poprawa)	2,2 [1,3; 3,1] p < 0,001 (poprawa)	2,1 [1,5; 2,7] p < 0,001 (poprawa)	2,1 [1,5; 2,8] p < 0,001 (poprawa)
MEI-SF				
Ogółem	2,4 [0,0; 4,7] p = 0,053	4,3 [0,6; 7,9] p = 0,024 (poprawa)	3,0 [0,7; 5,2] p = 0,011 (poprawa)	3,3 [0,8; 5,8] p = 0,009 (poprawa)

MD_{BL} – średnia zmiana vs *baseline*;

* Dane z publikacji Grotzinger 2012. Wyniki obejmują okres badania EXTEND od czerwca 2006 do lutego 2011; mediana czasu leczenia >2 lata.

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

a) Wartość parametru, jak również wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 89.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do polepszenia, braku zmian lub pogorszenia oceny jakości życia oraz osiągnięcia istotnego klinicznie wzrostu oceny jakości życia – dane szczegółowe z badania EXTEND (nRCT; populacja ogólna)

Skala	OB [tyg.]	n	N	%
Polepszenie oceny jakości życia				
SF-36v2 (komponent fizyczny)	124	232	273	85
SF-36v2 (komponent psychiczny)	124	241	290	83
MEI-SF	124	234	292	80
FACIT-Fatigue	124	224	291	77
FACT-Th6	124	233	288	81
Brak zmian lub pogorszenia oceny jakości życia				
SF-36v2 (komponent fizyczny)	124	41	273	15
SF-36v2 (komponent psychiczny)	124	49	290	17
MEI-SF	124	58	292	20
FACIT-Fatigue	124	67	291	23
FACT-Th6	124	55	288	19
Istotny klinicznie wzrost oceny jakości życia (≥1 raz przekroczona wartość MID)				
SF-36v2 (komponent fizyczny)	124	137	273	50
SF-36v2 (komponent psychiczny)	124	145	290	50
MEI-SF	124	140	292	48
FACIT-Fatigue (MID >3)	124	186	291	64
FACIT-Fatigue (MID >5)	124	148	291	51
FACT-Th6	124	158	288	55
Istotny klinicznie wzrost oceny jakości życia utrzymujący się ≥6 mies.^a				
SF-36v2 (komponent fizyczny)	124	119	259	46
SF-36v2 (komponent psychiczny)	124	118	223	53

Skala	OB [tyg.]	n	N	%
MEI-SF	124	120	250	48
FACIT-Fatigue (MID >3)	124	161	264	61
FACIT-Fatigue (MID >5)	124	131	208	63
FACT-Th6	124	133	215	62

* Dane z publikacji Khelif 2018. Wyniki obejmują okres badania EXTEND od czerwca 2006 do lipca 2015 (ostateczne wyniki): mediana czasu leczenia 2,4 lata.

a) Wśród pacjentów z co najmniej 2 pomiarami w ciągu co najmniej 6 mies. w trakcie leczenia ELT.

Tabela 90.

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

Komponent	Nb	OB [tyg.]	ELT		p [†]
			MD _{BL} [CI95%] ^a	MID	
SF-36 v2					
Ogółem	273	124	14,2 [11,5; 16,9] (poprawa)	12,2	<0,001
Funkcjonowanie fizyczne	273	124	14,5 [11,6; 17,4] (poprawa)	13,5	<0,001
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	273	124	11,1 [9,0; 13,1] (poprawa)	13,2	<0,001
Dolegliwości bólowe	273	124	13,9 [11,6; 16,3] (poprawa)	10,9	<0,001
Ogólna percepcja zdrowia	290	124	12,6 [10,2; 15,1] (poprawa)	12,2	<0,001
Witalność	290	124	11,4 [8,7; 14,0] (poprawa)	12,5	<0,001
Funkcjonowanie społeczne	290	124	11,3 [9,4; 13,3] (poprawa)	12,9	<0,001
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	290	124	bd	10,1	<0,001
Poczucie zdrowia psychicznego	bd	124	bd	bd	<0,001
Komponent fizyczny – ogółem	273	124	5,3 [4,5; 6,2] (poprawa)	5,0	<0,001
Komponent psychiczny – ogółem	290	124	5,8 [4,6; 6,9] (poprawa)	5,0	<0,001
MEI-SF					
Ogółem	292	124	11,3 [9,1; 13,5] (poprawa)	11,3	<0,001
FACIT-Fatigue					
Ogółem	291	124	6,9 [5,7; 8,1] (poprawa)	3 lub 5	<0,001
FACT-Th6					
Ogółem	288	124	4,0 [3,4; 4,6] (poprawa)	3,0	<0,001

MD_{BL} – średnia zmiana vs *baseline*; MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimal important difference*);

* Dane z publikacji Khelif 2018. Wyniki obejmują okres badania EXTEND od czerwca 2006 do lipca 2015 (ostateczne wyniki): mediana czasu leczenia 2,4 lata.

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wartość parametru raportowana przez autorów badania. Dla każdego kwestionariusza wartość MD_{BL} przekroczyła wartość MID (wyniki istotne statystycznie i klinicznie).

C.2.4. Zgony

Badania randomizowane

Tabela 91.

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

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

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

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

Badania nierandomizowane

Tabela 92.

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

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
EXTEND	124 ^a	6 ^b	302	2
REPEAT	30	1	66	2
Łącznie	30–124	7	368	2

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat),

b) niezwiązane z przyjmowanym leczeniem (4 pacjentów zmarło podczas okresu leczenia plus 1 dzień; z powodu wypadku drogowego; z powodu krwawień, sepsy, zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjenta z gorączką po GKS; z powodu niewydolności wielonarządowej wynikającej z sepsy płucnej; z powodu gruczolakoraka; 2 pacjentów zmarło >50 dni po zakończeniu leczenia: z powodu wstrząsu hipowolemicznego w następstwie krwotoku z przewodu pokarmowego i krwotoku śródczaszkowego),

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

C.2.5. Zdarzenia niepożądane ogółem

Badania randomizowane

Tabela 93.

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

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

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

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

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

Badania nierandomizowane

Tabela 94.

Wyniki analizy klinicznej dla ELT w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – (nrRCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AEs				
EXTEND	124 ^a	277	302	92
REPEAT <i>on-therapy</i>	30	45	66	68
REPEAT <i>off-therapy</i>	30	41	65	63
Łącznie	30–124	322	368	88
AEs związane z leczeniem				
EXTEND	100 ^b	125	299	42
REPEAT <i>on-therapy</i>	30	15	66	23
REPEAT <i>off-therapy</i>	30	2	65	3
Łącznie	30–100	140	365	38
SAEs				
EXTEND	124 ^a	96	302	32
REPEAT <i>on-therapy</i>	30	1	66	2

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
REPEAT off-therapy	30	3	65	5
Łącznie	30–124	97	368	26
SAEs związane z leczeniem*				
EXTEND	124 ^a	24 ^e	302	8
AEs prowadzące do utraty z badania				
EXTEND	124 ^a	41 ^d	302	14
REPEAT on-therapy	30	1	66	2
REPEAT off-therapy	30	0	65	0
Łącznie	30–124	42	368	11
SAEs prowadzące do utraty z badania*				
EXTEND	124 ^a	28	302	9

* Dane z publikacji Bussel 2017.

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). W publikacji głównej (Wong 2017, finalne wyniki) wartości mediany czasu leczenia raportowano w dniach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w dniach/latach to: 2,37 lat (2 dni–8,76 lat),

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

c) mediana (zakres): 121 tyg. (0,3–285),

d) najczęstsze AE prowadzące do utraty z badania to: zdarzenia niepożądane wątroby i dróg żółciowych (16 zdarzeń u 7 pacjentów), katarakta (4 zdarzenia u 4 pacjentów), zakrzepica żył głębokich (3 zdarzenia u 3 pacjentów) oraz zawał mózgu, ból głowy, zwióknienie szpiku (u 2 pacjentów każde ze zdarzeń). Pozostałe AE prowadzące do utraty z badania wystąpiły tylko raz,

e) w tym katarakta (8 zdarzeń u 2 pacjentów), wzrost poziomu ALT (4 zdarzenia), zakrzepica żył głębokich (2 zdarzenia), wzrost poziomu AST (2 zdarzenia), wzrost poziomu bilirubiny (2 zdarzenia), zawał serca (2 zdarzenia), zapalenie płuc (2 zdarzenia).

C.2.6. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa

Badania randomizowane

Tabela 95.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NN/T/NNH [95%CI]
Anemia	Bussel 2007	12	3/88 (3)	2/29 (7)	0,494 [0,086; 2,814]	-0,035 [-0,135; 0,065]
	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]
	Metaanaliza	12	5/164 (3)	2/67 (3)	0,863 [0,207; 3,590]	-0,002 [-0,057; 0,053]
Astenia	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Bezsenność	RAISE	30	2/135 (1)	4/61 (7)	0,226 [0,043; 1,200]	-0,051 [-0,166; 0,015]
Biegunka	Bussel 2007	12	1/88 (1)	2/29 (7)	0,165 [0,016; 1,751]	-0,058 [-0,152; 0,037]
	Bussel 2009	12	4/76 (5)	1/38 (3)	2,000 [0,231; 17,280]	0,026 [-0,045; 0,098]
	RAISE	30	17/135 (13)	6/61 (10)	1,280 [0,531; 3,087]	0,028 [-0,066; 0,121]
	Metaanaliza	12-30	22/299 (7)	9/128 (7)	1,090 [0,525; 2,265]	0,006 [-0,047; 0,060]
Ból brzucha	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]
	RAISE	30	6/135 (4)	5/61 (8)	0,542 [0,172; 1,708]	-0,038 [-0,115; 0,040]
	Metaanaliza	12-30	7/211 (3)	6/99 (6)	0,535 [0,186; 1,544]	-0,028 [-0,081; 0,024]

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNNT/NNH [95%CI]
Ból gardłowo-krztaniowy	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]
	RAISE	30	9/135 (7)	3/61 (5)	1,356 [0,380; 4,833]	0,017 [-0,051; 0,086]
	Metaanaliza	12-30	10/211 (5)	4/99 (4)	1,147 [0,369; 3,566]	0,006 [-0,042; 0,054]
Ból głowy	Bussel 2007	12	13/88 (15)	6/29 (21)	0,714 [0,299; 1,707]	-0,059 [-0,224; 0,106]
	Bussel 2009	12	6/76 (8)	4/38 (11)	0,750 [0,225; 2,499]	-0,026 [-0,141; 0,089]
	RAISE	30	41/135 (30)	20/61 (33)	0,926 [0,596; 1,439]	-0,024 [-0,165; 0,117]
Metaanaliza	12-30	60/299 (20)	30/128 (23)	0,858 [0,590; 1,248]	-0,033 [-0,118; 0,051]	
Ból kończyn	Bussel 2007	12	2/88 (2)	1/29 (3)	0,659 [0,062; 7,005]	-0,012 [-0,085; 0,062]
	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]
	RAISE	30	9/135 (7)	6/61 (10)	0,678 [0,252; 1,820]	-0,032 [-0,117; 0,054]
Metaanaliza	12-30	11/299 (4)	8/128 (6)	0,589 [0,249; 1,392]	-0,025 [-0,073; 0,023]	
Ból mięśni	Bussel 2009	12	3/76 (4)	0/38 (0)	3,545 [0,188; 66,934]	0,039 [-0,019; 0,098]
	RAISE	30	8/135 (6)	2/61 (3)	1,807 [0,395; 8,261]	0,026 [-0,033; 0,086]
	Metaanaliza	12-30	11/211 (5)	2/99 (2)	2,145 [0,560; 8,210]	0,031 [-0,012; 0,075]
Ból pleców	RAISE	30	7/135 (5)	3/61 (5)	1,054 [0,282; 3,940]	0,003 [-0,063; 0,069]
Ból stawów	Bussel 2007	12	1/88 (1)	3/29 (10)	0,110 [0,012; 1,015]	-0,092 [-0,205; 0,021]
	Bussel 2009	12	2/76 (3)	1/38 (3)	1,000 [0,094; 10,683]	0,000 [-0,062; 0,062]
	RAISE	30	9/135 (7)	3/61 (5)	1,356 [0,380; 4,833]	0,017 [-0,051; 0,086]
	Metaanaliza	12-30	12/299 (4)	7/128 (5)	0,745 [0,306; 1,809]	-0,014 [-0,060; 0,032]
Ból szyi	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]
Brodawczak	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Dzwonienie w uszach	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Grypa	RAISE	30	7/135 (5)	3/61 (5)	1,054 [0,282; 3,940]	0,003 [-0,063; 0,069]
Hemoroidy	Bussel 2007	12	0/88 (0)	2/29 (7)	0,067 [0,003; 1,365]	-0,069 [-0,172; 0,034]
Hiperglikemia	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Infekcje górnych dróg oddechowych	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]
	RAISE	30	14/135 (10)	7/61 (11)	0,904 [0,384; 2,126]	-0,011 [-0,106; 0,084]
	Metaanaliza	12-30	16/211 (8)	7/99 (7)	1,009 [0,445; 2,284]	0,003 [-0,060; 0,066]
Infekcje układu moczowego	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]
	RAISE	30	9/135 (7)	4/61 (7)	1,017 [0,326; 3,174]	0,001 [-0,074; 0,076]
	Metaanaliza	12-30	11/211 (5)	4/99 (4)	1,180 [0,410; 3,390]	0,011 [-0,040; 0,062]
Kaszel	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]
	RAISE	30	6/135 (4)	4/61 (7)	0,678 [0,198; 2,315]	-0,021 [-0,092; 0,050]
	Metaanaliza	12-30	6/211 (3)	5/99 (5)	0,543 [0,178; 1,651]	-0,023 [-0,074; 0,027]
Katarakta	RAISE	30	4/135 (3)	4/61 (7)	0,452 [0,117; 1,747]	-0,036 [-0,104; 0,032]
Krwawienia	Bussel 2009	12	7/76 (9)	5/38 (13)	0,700 [0,238; 2,060]	-0,039 [-0,165; 0,086]

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
Krwawienia spojówkowe	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]
Krwawienia z nosa	Bussel 2007	12	4/88 (5)	0/29 (0)	3,034 [0,168; 54,712]	0,045 [-0,019; 0,110]
	RAISE	30	7/135 (5)	6/61 (10)	0,527 [0,185; 1,503]	-0,047 [-0,130; 0,037]
	Metaanaliza	12-30	11/223 (5)	6/90 (7)	0,735 [0,285; 1,898]	-0,015 [-0,075; 0,044]
Letarg	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Nadciśnienie	RAISE	30	4/135 (3)	3/61 (5)	0,602 [0,139; 2,610]	-0,020 [-0,081; 0,042]
Nieokreślone uczucie bólu głowy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]
Niepokój	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]
	Metaanaliza	12-30	2/211 (1)	4/99 (4)	0,258 [0,056; 1,196]	-0,031 [-0,075; 0,012]
Niesercowy ból w klatce piersiowej	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]
Niestrawność	RAISE ^a	30	2/135 (1)	4/61 (7)	0,226 [0,043; 1,200]	-0,051 [-0,116; 0,015]
Nieżyt górnych dróg oddechowych	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
	Bussel 2009	12	6/76 (8)	0/38 (0)	6,584 [0,381; 113,890]	NNH = 12 [6; 133]
	RAISE	30	16/135 (12)	4/61 (7)	1,807 [0,631; 5,181]	0,053 [-0,030; 0,136]
Nudności	Metaanaliza	12-30	22/211 (10)	4/99 (4)	2,321 [0,874; 6,165]	NNH = 15 [8; 232]
	Bussel 2007	12	2/88 (2)	2/29 (7)	0,330 [0,049; 2,236]	-0,046 [-0,144; 0,051]
	RAISE	30	2/135 (1)	6/61 (10)	0,151 [0,031; 0,725]	NNT = 12 [7; 165]
Obrzęk obwodowy	Metaanaliza	12-30	4/223 (2)	8/90 (9)	0,198 [0,060; 0,659]	NNT = 15 [8; 101]
	RAISE	30	0/135 (0)	3/61 (5)	0,065 [0,003; 1,242]	-0,049 [-0,108; 0,010]
Obrzęk twarzy	RAISE	30	1/135 (1)	3/61 (5)	0,151 [0,016; 1,419]	-0,042 [-0,098; 0,014]
Parestezja	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]
Siniaki	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]
Świąd	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]
	RAISE	30	4/135 (3)	5/61 (8)	0,361 [0,101; 1,300]	-0,052 [-0,127; 0,022]
	Metaanaliza	12-30	4/211 (2)	6/99 (6)	0,318 [0,098; 1,034]	-0,043 [-0,095; 0,010]
Trudności w połykaniu	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Uczucie zatkanego nosa	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Uraz głowy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Uraz twarzy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Wybroczyny	RAISE	30	2/135 (1)	4/61 (7)	0,226 [0,043; 1,200]	-0,051 [-0,116; 0,015]
Wymioty	Bussel 2009	12	4/76 (5)	0/38 (0)	4,558 [0,252; 82,535]	0,053 [-0,011; 0,116]
	RAISE	30	10/135 (7)	1/61 (2)	4,519 [0,592; 34,517]	NNH = 17 [8; 311]

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
	Metaanaliza	12-30	14/211 (7)	1/99 (1)	4,532 [0,858; 23,932]	NNH = 17 [10, 71]
Wyciek wodnisty z nosa	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]
Wysypka	Bussel 2007	12	3/88 (3)	1/29 (3)	0,989 [0,107; 9,138]	0,000 [-0,077; 0,076]
Wzdęcia	Bussel 2007	12	1/88 (1)	2/29 (7)	0,165 [0,016; 1,751]	-0,058 [-0,152; 0,037]
	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]
	RAISE	30	1/135 (1)	3/61 (5)	0,151 [0,016; 1,419]	-0,042 [-0,098; 0,014]
	Metaanaliza	12-30	3/299 (1)	6/128 (5)	0,211 [0,054; 0,820]	-0,038 [-0,076; 0,001]
Wzrost poziomu ALT	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]
	RAISE	30	10/135 (7)	4/61 (7)	1,130 [0,369; 3,460]	0,009 [-0,068; 0,085]
	Metaanaliza	12-30	12/211 (6)	4/99 (4)	1,280 [0,451; 3,634]	0,015 [-0,037; 0,067]
Wzrost poziomu AST	Bussel 2007	12	3/88 (3)	0/29 (0)	2,360 [0,125; 44,373]	0,034 [-0,027; 0,095]
	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]
	RAISE	30	7/135 (5)	2/61 (3)	1,581 [0,338; 7,392]	0,019 [-0,039; 0,077]
	Metaanaliza	12-30	12/299 (4)	2/128 (2)	1,873 [0,542; 6,474]	0,025 [-0,010; 0,060]
Wzrost poziomu białka	Bussel 2009	12	3/76 (4)	1/38 (3)	1,500 [0,161; 13,942]	0,013 [-0,054; 0,080]
Zaburzenia smaku	Bussel 2007	12	1/88 (1)	2/29 (7)	0,165 [0,016; 1,751]	-0,058 [-0,152; 0,037]
Zaburzenia równowagi	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,028; 0,081]
Zapalenie gardła	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]
	RAISE	30	8/135 (6)	1/61 (2)	3,615 [0,462; 28,270]	0,043 [-0,008; 0,094]
	Metaanaliza	12-30	9/211 (4)	2/99 (2)	2,083 [0,452; 9,594]	0,022 [-0,017; 0,060]
Zapalenie nosogardzieli	Bussel 2009	12	5/76 (7)	3/38 (8)	0,833 [0,210; 3,304]	-0,013 [-0,115; 0,089]
	RAISE	30	14/135 (10)	8/61 (13)	0,791 [0,350; 1,785]	-0,027 [-0,127; 0,072]
	Metaanaliza	12-30	19/211 (9)	11/99 (11)	0,802 [0,398; 1,617]	-0,022 [-0,095; 0,051]
Zapalenie spojówek	RAISE	30	1/135 (1)	4/61 (7)	0,113 [0,013; 0,990]	-0,058 [-0,122; 0,006]
Zapalenie tkanki łącznej	RAISE	30	0/135 (0)	4/61 (7)	0,051 [0,003; 0,926]	NNT = 16 [8; 5071]
Zapalenie zatok	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]
Zaparcia	Bussel 2007	12	3/88 (3)	2/29 (7)	0,494 [0,087; 2,814]	-0,035 [-0,135; 0,065]
	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]
	RAISE	30	6/135 (4)	5/61 (8)	0,542 [0,172; 1,708]	-0,038 [-0,115; 0,040]
	Metaanaliza	12-30	11/299 (4)	7/128 (5)	0,654 [0,269; 1,589]	-0,019 [-0,065; 0,028]
Zawroty głowy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]
	RAISE	30	5/135 (4)	6/61 (10)	0,377 [0,120; 1,186]	-0,061 [-0,143; 0,020]
	Metaanaliza	12-30	5/211 (2)	7/99 (7)	0,336 [0,115; 0,982]	-0,048 [-0,104; 0,008]
Zmęczenie	Bussel 2007	12	3/88 (3)	5/29 (17)	0,198 [0,050; 0,777]	-0,138 [-0,281; 0,004]

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NN/T/NNH [95%CI]
	Bussel 2009	12	3/76 (4)	0/38 (0)	3,545 [0,188; 66,934]	0,039 [-0,019; 0,098]
	RAISE	30	13/135 (10)	8/61 (13)	0,734 [0,321; 1,679]	-0,035 [-0,133; 0,063]
	Metaanaliza	12-30	19/299 (6)	13/128 (10)	0,621 [0,326; 1,185]	-0,039 [-0,099; 0,021]
AE stopnia 3–4.	Bussel 2007	12	9/88 (10)	4/29 (14)	0,741 [0,247; 2,29]	-0,036 [-0,176; 0,105]
	RAISE	30	20/135 (15)	7/61 (11)	1,291 [0,577; 2,890]	0,033 [-0,067; 0,133]
	Metaanaliza	12-30	29/223 (13)	11/90 (12)	1,08 [0,566; 2,060]	0,01 [-0,072; 0,091]

a) Autorzy badania raportowali istotną statystycznie przewagę ELT nad BSC; p < 0,01.

Tabela 96.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia (RCT; populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC
			n/N (%) [n związane z leczeniem]	n/N (%) [n związane z leczeniem]
SAEs w trakcie terapii				
SAEs niezakończone zgonem	Bussel 2007	12	3/88 (3) [3]	3/29 (10) [2]
	Bussel 2009	12	2/76 (3) [0]	2/38 (5) [1]
	Łącznie	12	5/164 (3) [3]	5/67 (7) [3]
SAEs zakończone zgonem	Bussel 2007	12	1/88 (3) [2]	0/29 (0) [0]
	Bussel 2009	12	0/76 (0) [0]	0/38 (0) [0]
Ból głowy	RAISE	30	3/135 (2) [2]	0/61 (0) [0]
Katarakta	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	2/61 (3) [2]
Utrata przytomności	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Wzrost poziomu ALT	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	1/61 (2) [0]
Wzrost poziomu AST	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Wzrost poziomu transaminaz	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Infekcja dróg moczowych	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Tętniak aorty	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Zakrzepica żył głębokich	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Krwawienie wrzodu dwunastnicy	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Kompresyjne złamanie kręgosłupa	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Hipokalemia	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Zawał płuc	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Anemia krwotoczna	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Rak odbytnicy i esicy	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Zaćma podtorebkowa	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [1]

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	ELT		BSC	
			n/N (%) [n związane z leczeniem]	n/N (%) [n związane z leczeniem]		
Krwotok siatkówki	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Wzrost tętna	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [1]		
Nieprawidłowe wyniki testów dotyczących funkcjonowania nerek	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Zapalenie tkanki łącznej	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Zapalenie jąder	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Krwawienia żołądkowo-jelitowe	Bussel 2009	12	1/76 (1) [0]	1/38 (3) [1]		
	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
	Łącznie	12-30	1/211 (<1) [0]	2/99 (2) [1]		
Złamanie ręki	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Hyperkalemia	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Krwawienie z dróg moczowych	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Krwotok układu moczowo-płciowego	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Krwotok dróg oddechowych	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Obfite i przedłużające się krwawienia miesiączkowe	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
Toksyczne zapalenie wątroby	Bussel 2007	12	0/88 (0) [0]	1/29 (3) [1]		
Pęknięcie żyłaków	Bussel 2007	12	0/88 (0) [0]	1/29 (3) [0]		
Drgawki	Bussel 2007	12	0/88 (0) [0]	1/29 (3) [1]		
Półpasiec	Bussel 2007	12	1/88 (1) [0]	0/29 (0) [0]		
Zapalenie wątroby	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]		
Niewydolność nerek	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]		
Pokrzywka	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]		
Krwotok mózgowy	Bussel 2009	12	1/76 (1) [0]	1/38 (3) [1]		
Hematuria	Bussel 2009	12	0/76 (0) [0]	1/38 (3) [1]		
Obrażenia twarzy	Bussel 2009	12	0/76 (0) [0]	1/38 (3) [0]		
Niewydolność krążeniowa*	Bussel 2007	12	1/88 (1) [2]	0/29 (0) [0]		
Zator*	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]		
Zatorowość płucna*	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]		
Krwotok pnia mózgu*	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]		
SAEs z podziałem na zdarzenia w okresie 2–30 dni po zakończeniu terapii						
Katarakta	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]		
Krwotok w obrębie jamy brzusznej	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]		
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]		
SAEs z podziałem na zdarzenia >30 dni po zakończeniu terapii						
Ból klatki piersiowej	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]		

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC
			n/N (%) [n związane z leczeniem]	n/N (%) [n związane z leczeniem]
Krwotok mózgowy	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Krwotok do jamy otrzewnej	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Zapalenie oskrzeli	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Ostra białaczka szpikowa	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]

* - zakończony zgonem

Badania nierandomizowane

Tabela 97.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Anemia	EXTEND	124 ^b	29	302	10
Bezsenność	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	1	65	2
Biegunka	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	7	66	11
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	4	65	6
	EXTEND	124 ^b	47	302	16
	Łącznie^a	30–124	54	368	15
Ból głowy	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	14	66	21
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	5	65	8
	EXTEND	124 ^b	86	302	28
	Łącznie^a	30–124	100	368	27
Ból pleców	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	5	65	8
	EXTEND	124 ^b	40	302	13
	Łącznie^a	30–124	43	368	12
Ból stawów	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	4	66	6
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	1	65	2
	EXTEND	124 ^b	45	302	15
	Łącznie^a	30–124	49	368	13
Grypa	EXTEND	124 ^d	30	302	10
Infekcje górnych dróg oddechowych	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	3	65	5
	EXTEND	124 ^b	69	302	23
	Łącznie^a	30–124	72	368	20
Katarakta	EXTEND	124 ^b	28	302	9

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Kaszel	EXTEND	124 ^b	32	302	11
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniających funkcjonowanie wątroby i dróg żółciowych	EXTEND	124 ^b	37	302	12
Nudności	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	4	66	6
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	2	65	3
	EXTEND	124 ^b	34	302	11
	Łącznie^a	30–124	38	368	10
Ból kończyn	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	2	65	3
Wymioty	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	4	66	6
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	1	65	2
Zakażenie dróg moczowych	EXTEND	124 ^b	34	302	11
Zapalenie nosogardzieli	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	6	66	9
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	6	65	9
	EXTEND	124 ^b	74	302	25
	Łącznie^a	30–124	80	368	22
Zdarzenia niepożądane wątroby i dróg żółciowych	EXTEND	124 ^b	45	302	15
Zdarzenia zakrzepowo zatorowe	EXTEND	124 ^b	19	302	6
Zmęczenie	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	6	66	9
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	6	65	9
	EXTEND	124 ^b	50	302	17
	Łącznie^a	30–124	56	368	15
Zwłóknienie retikuliny szpiku (stopnia ≥ 2)	EXTEND	124 ^b	11	166 ^c	7

a) Uwzględniono dane dla REPEAT *on-therapy* i EXTEND,

b) mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457)

c) Pacjenci, u których wykonano biopsję szpiku.

Tabela 98.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia z podziałem na rodzaj AEs, występujących u ≥ 2 pacjentów (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AE ogólnie	EXTEND	195	83	299	28
Trombocytopenia	EXTEND	195	7	299	2
Zwiększony poziom ALT	EXTEND	195	6	299	2
Zmęczenie	EXTEND	195	6	299	2
Ból kończyn	EXTEND	195	5	299	2
Anemia	EXTEND	195	4	299	1
Zwiększony poziom AST	EXTEND	195	4	299	1
Ból pleców	EXTEND	195	4	299	1

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Nadciśnienie	EXTEND	195	4	299	1
Zawał mięśnia sercowego	EXTEND	195	4	299	1
Ból brzucha	EXTEND	195	3	299	1
Hiperbilirubinemia	EXTEND	195	3	299	1
Katarakta	EXTEND	195	3	299	1
Duszności	EXTEND	195	3	299	1
Menorrhagia	EXTEND	195	3	299	1
Zapalenie płuc	EXTEND	195	3	299	1
Zapalenie stawów	EXTEND	195	2	299	<1
Ból w klatce piersiowej	EXTEND	195	2	299	<1
Zakrzepica żył głębokich	EXTEND	195	2	299	<1
Biegunka	EXTEND	195	2	299	<1
Zawroty głowy	EXTEND	195	2	299	<1
Krwawienie z przewodu pokarmowego	EXTEND	195	2	299	<1
Ból głowy	EXTEND	195	2	299	<1
Bezsenna	EXTEND	195	2	299	<1
Migrena	EXTEND	195	2	299	<1
Niewydolność nerek	EXTEND	195	2	299	<1

Tabela 99.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia z podziałem na rodzaj AEs, występujących u ≥ 3 pacjentów (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.] ^a	n	N	%
AE ≥ 3. stopnia					
Anemia	EXTEND	124	5	302	2
Biegunka	EXTEND	124	3	302	1
Ból głowy	EXTEND	124	3	302	1
Ból kończyn	EXTEND	124	6	302	2
Ból pleców	EXTEND	124	5	302	2
Duszności	EXTEND	124	3	302	1
Katarakta	EXTEND	124	4	302	1
Migrena	EXTEND	124	3	302	1
Menorrhagia	EXTEND	124	3	302	1
Nadciśnienie	EXTEND	124	5	302	2
Zapalenia płuc	EXTEND	124	5	302	2
Zmęczenie	EXTEND	124	5	302	2
Zmniejszony poziom płytek	EXTEND	124	3	302	1

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.] ^a	n	N	%
Zwiększony poziom ALT	EXTEND	124	5	302	2
Zwiększony poziom AST	EXTEND	124	5	302	2
AE 4. stopnia					
AE ogółem	EXTEND	124	19	302	6
Anemia	EXTEND	124	3	302	1
Trombocytopenia	EXTEND	124	4	302	1
Inne ^b	EXTEND	124	12	302	4

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457). Pacjenci z AE ≥ 3 . stopnia z podziałem na rodzaj AEs, występujących u ≥ 3 pacjentów,

b) Inne pozostałe AE 4. stopnia wystąpiły u jednego pacjenta, nie podano konkretnie jaki był to rodzaj AEs.

Tabela 100.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Anemia	EXTEND	124 ^a	5	302	2
Ból brzucha	REPEAT	30	1	66	2
Katarakta	EXTEND	124 ^a	16	302	5
Krwawienie z nosa	REPEAT	30	1	66	2
	EXTEND	124 ^a	4	302	1
	Łącznie	30–124	5	368	1
Krwotok jamy ustnej	REPEAT	30	1	66	2
Krwotok z ucha	REPEAT	30	1	66	2
Rak trzustki	REPEAT	30	1	66	2
Wzrost poziomu ALT	EXTEND	124 ^a	5	302	2
Wzrost poziomu AST	EXTEND	124 ^a	4	302	1
Wzrost poziomu bilirubiny	EXTEND	124 ^a	4	302	1
Zakrzepica żył głębokich	EXTEND	124 ^a	4	302	1
Zapalenie płuc	EXTEND	124 ^a	8	302	3
	REPEAT	30	1	66	2
	Łącznie	30–124	9	368	2

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457).

b) 1 pacjent miał 2 razy zakrzepicę żył głębokich. Innego pacjenta początkowo zaklasyfikowano jako mającego zakrzepicę, później uznano że miał zakrzepicę żył głębokich.

Tabela 101.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.] ^a	n	N	%
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniających funkcjonowanie wątroby i dróg żółciowych	EXTEND	124	37	302	12
Zdarzenia niepożądane wątroby i dróg żółciowych	EXTEND	124	45	302	15

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.] ^a	n	N	%
Zdarzenia zakrzepowo zatorowe ^b	EXTEND	124	19	302	6
Zwłóknienie retikuliny szpiku (stopnia ≥ 2)	EXTEND	124	11	166 ^c	7

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457).

b) Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w trakcie terapii plus 1. dzień : AE (zdarzenia zakrzepowo zatorowe: 24/302 (8), w tym zdarzenia żyłne: 10/302 (3), zdarzenia przedśionkowe: 14/302 (5); zdarzenia indywidualne, w tym zakrzepica żył głębokich: 8/302 (3), udar mózgu: 4/302 (1), ostry zawał mięśnia sercowego: 2/302 (<1), zawał mięśnia sercowego: 3/302 (1), przemijający napad niedokrwienności: 3/302 (1), niedokrwienie mózgu: 1/302 (<1), zatorowość płucna: 1/302 (<1), zawał płucny: 1/302 (<1), zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych: 1/302 (<1)), SAE (zdarzenia zakrzepowo zatorowe: 18/302 (6), w tym zdarzenia żyłne: 9/302 (3), zdarzenia przedśionkowe: 9/302 (3); zdarzenia indywidualne: zakrzepica żył głębokich: 6/302 (2), udar mózgu: 3/302 (1), ostry zawał mięśnia sercowego: 2/302 (<1), zawał mięśnia sercowego: 3/302 (1), przemijający napad niedokrwienności: 0/302 (0), niedokrwienie mózgu: 1/302 (<1), zatorowość płucna: 1/302 (<1), zawał płucny: 1/302 (<1), zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych: 1/302 (<1).

Tabela 102.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia nasilenia (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AE (1. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	31	66	47
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	22	65	34
AE (2. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	12	66	18
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	17	65	26
AE 1–2. stopnia	EXTEND	124 ^a	180	302	60
AE (3. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	2	66	3
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	2	65	3
	EXTEND	124 ^a	78	302	26
AE (4. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	0	66	0
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	0	65	0
	EXTEND	124 ^a	19	302	6

a) Mediana (zakres): 124 tyg. (0,3–457).

Aneks D. Szczegółowe wyniki porównania romiplostymu z BSC

D.1. Odpowiedź na leczenie

Badania randomizowane

Tabela 103.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz niepowodzeniu terapii (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p†
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź ogółem (trwała lub przejściowa)							
Kuter 2008	PLT>50 tys./mm ³	24	36/41 (88)	3/21 (14)	6,15 [2,14; 17,63]	2 [2; 2]	<0,0001
Odpowiedź trwała^a							
Kuter 2008	PLT>50 tys./mm ³ ; trwająca >6 tyg. w ciągu ostatnich 8 tyg. leczenia	24	25/41 (61)	1/21 (5)	12,80 [1,86; 88,07]	2 [2; 3]	<0,0001
Odpowiedź przejściowa							
Kuter 2008	PLT>50 tys./mm ³ ; trwająca >4 tyg. w okresie od 2 do 25 tyg.	24	11/41 (27)	BD	ND	ND	ND
Odpowiedź trwała ± terapia ratunkowa							
Kuter 2008	PLT>50 tys./mm ³ ; trwająca >6 tyg. w ciągu ostatnich 8 tyg. leczenia	24	27/41 (66)	3/21 (14)	4,61 [1,58; 13,45]	2 [2; 4]	BD
Odpowiedź trwała + stała dawka terapii							
Kuter 2008*	PLT>50 tys./mm ³ ; trwająca >6 tyg. w ciągu ostatnich 8 tyg. leczenia	24	21/41 (51)	0/21 (0)	22,52 [1,43; 354,45]	2 [2; 3]	<0,05
Niepowodzenie terapii^b							
Kuter 2010	PLT≤40 tys./mm ³ ; trwająca 4 tyg. przy najwyższej dawce, poważne krwawienie lub wymagana zmiana terapii (w tym splenektomia)	52	18/157 (11) ^c	23/77 (30) ^d	0,38 [0,22; 0,67] 0,31 [0,15; 0,61]^e	6 [4; 15]	<0,001
Niepowodzenie terapii lub zaprzestanie terapii							
Kuter 2010**	PLT≤40 tys./mm ³ ; trwająca 4 tyg. przy najwyższej dawce, poważne krwawienie lub wymagana zmiana terapii (w tym splenektomia)	52	19/157 (12)	21/77 (27)	0,44 [0,25; 0,77] 0,37 [0,19; 0,74]^e	7 [4; 26]	0,0039
Splenektomia^c							
Kuter 2010	x	52	14/157 (9)	28/77 (36)	0,25 [0,14; 0,44] 0,17 [0,08; 0,35]^e	4 [3; 7]	<0,001

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM		BSC		RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p†
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Splenektomia lub zaprzestanie terapii									
Kuter 2010**	x	52	13/157 (8)	27/77 (35)	0,24 [0,13; 0,43]	0,17 [0,08; 0,35]^e	4 [3; 7]	<0,0001	

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Dane pochodzą z publikacji Jamali 2009. ** Dane pochodzą z publikacji Rummel 2009.

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

b) W analizie punktu końcowego uwzględniano pacjentów, którzy zaprzestali terapii z powodu AE lub krwawień w trakcie okresu leczenia zanim odnotowano niepowodzenie terapii lub splenektomię.

c) Przyczyny: u 3 pacjentów krwawienie ciężkie, u 2 pacjentów brak efektów, u 1 pacjenta zmiana terapii z powodu SAEs lub krwawienia.

d) Przyczyny: u 6 pacjentów krwawienie ciężkie, u 4 pacjentów brak efektów, u 1 pacjenta zmiana terapii z powodu SAEs lub krwawienia.

e) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 104.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2008)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM		BSC		Porównanie		p†
		N	Średnia (±SE) [tyg.]	N	Średnia (±SE) [tyg.]	MD [CI95%]		
Czas trwania odpowiedzi	24	41	15,2 (1,2)	21	1,3 (0,8)	13,90 [11,07; 16,73]	<0,0001	

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Dane pochodzą z publikacji Kuter 2008.

Tabela 105.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu terapii dodatkowej (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2008)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM		BSC		RR [CI95%]	RD [CI95%]	p†
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Zastosowanie terapii dodatkowej^{sa}	24	11/41 (27)	10/21 (48)	0,56 [0,29; 1,11]	-0,21 [-0,46; 0,05]	BD		
>25% redukcja dawki ≥1 terapii dodatkowej^{sb}	12	4/11 (36)	2/10 (30)	1,82 [0,42; 7,87]	0,16 [-0,21; 0,54]	BD		
Zaprzestanie stosowania terapii dodatkowej^{sb}	12	4/11 (36)	3/10 (20)	1,21 [0,36; 4,14]	0,06 [-0,34; 0,47]	BD		
>25% redukcja GKS^{sc}	25	5/11 (45)	2/8 (25)	1,82 [0,46; 7,11]	0,20 [-0,22; 0,62]	BD		
Zaprzestanie stosowania GKS^{sc}	25	4/11 (36)	3/8 (38)	0,97 [0,30; 3,18]	-0,01 [-0,45; 0,43]	BD		

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Dane pochodzą z publikacji Kuter 2008. ** Dane pochodzą z publikacji Michel 2009 (analiza post-hoc).

a) GKS, AZA i/lub danazol.

b) Zgodnie z protokołem stosownie dodatkowej terapii mogło być ograniczone w ciągu pierwszych 12 tyg, jeżeli PLT>100 tys./mm³.

c) W momencie rozpoczęcia badania w grupie ROM 11 pacjentów przyjmowało GKS, natomiast w grupie BSC 8 pacjentów.

Badania nierandomizowane

Tabela 106.

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

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedź na leczenie					
Kuter 2013	PLT ≥50 tys./mm ³ w dowolnym czasie badania	260	191	197	97
Janssens 2015	PLT ≥50 tys./mm ³ oraz 2x <i>baseline</i>	BD	187	199	94

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
Janssens 2015	Wzrost <i>baseline</i> PLT o ≥ 20 tys./mm ³	BD	189	199	95

IWG – Międzynarodowa Grupa Robocza (ang. *International Working Group*).

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

c) mediana (zakres): 78 tyg. (52–156). W publikacji głównej wartości mediany czasu leczenia raportowano w miesiącach/latach, podane w tabeli wartości w tygodniach obliczono z wykorzystaniem kalkulatora jednostek: <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>. Oryginalne wartości z publikacji w miesiącach/latach to: 18 mies. (1 rok–3 lat),

Tabela 107.

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

Badanie	OB [tyg.]	N	Mediana odsetka czasu badania z odpowiedzią na leczenie [%] (Q1; Q3)
Kuter 2013	260	197	95 (78; 100)

D.2. Krwawienia

Badania randomizowane

Tabela 108.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia ogółem						
Kuter 2010	52	80/154 (52)	40/75 (53)	0,97 [0,75; 1,26]	-0,01 [-0,15; 0,12]	0,001
Krwawienia Grade ≥ 2						
Kuter 2008*	24	4/42 (10)	6/20 (30)	0,32 [0,10; 1,0002] 0,25 [0,06; 1,00] ^a	-0,20 [-0,42; 0,01]	BD
Kuter 2010	52	20/154 (13)	13/75 (17)	0,75 [0,39; 1,42]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,17
Metaanaliza	24–52	24/196 (12)	19/95 (20)	0,61 [0,35; 1,06]	-0,08 [-0,17; 0,01]	0,20
Krwawienia Grade ≥ 3						
Kuter 2008*	24	2/42 (5)	1/20 (5)	0,95 [0,09; 9,89] 0,95 [0,08; 11,14] ^a	-0,002 [-0,12; 0,11]	BD
Kuter 2010	52	5/154 (3)	5/75 (7)	0,49 [0,15; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,02
Metaanaliza	24–52	7/196 (4)	6/95 (6)	0,57 [0,20; 1,64]	-0,03 [-0,08; 0,03]	0,62

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

Grade 2 – umiarkowane, Grade 3 – ciężkie, Grade 4 – zagrażające życiu, Grade 5 – śmiertelne.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2008.

a) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 109.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do leczenia ratunkowego (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Leczenie ratunkowe (ogółem)						
Kuter 2008	24	7/41 (17)	13/21 (62)	0,28 [0,13; 0,59]	NNT = 3 [2; 5]	0,0004

Badanie	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/ NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Leczenie ratunkowe (transfuzja)						
Kuter 2010	52	12/154 (8)	13/75 (17)	0,45 [0,22; 0,94]	-0,10 [-0,19; 0,0001]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 110.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2010)

Punkt końcowy	ROM			BSC			ROM vs BSC ^a	
	N	Pacjento-tygodnie	% ^b	N	Pacjento-tygodnie	% ^b	RR [CI95%]	
BRE ogółem	154	7087	3,1	70	2571	9,4	0,33 [0,27; 0,40]	
BRE z IG^c	154	7087	0,2	70	2571	4,8	0,05 [0,03; 0,08]	
Zdarzenia włączone do BRE^{c,d}	Krwawienia^e	154	7087	3,7	70	2571	5,6	0,66 [BD, BD]
	Anty-D	154	7087	0,0	70	2571	0,4	0,04 [BD, BD]
	IVIG	154	7087	0,3	70	2571	4,9	0,05 [BD, BD]
	IV GKS	154	7087	0,1	70	2571	0,4	0,32 [BD, BD]
	Transfuzje	154	7087	0,3	70	2571	0,8	0,44 [BD, BD]
	Wszystkie zdarzenia	154	7087	4,4	70	2571	12,0	0,37 [BD, BD]
BRE z IVIG^f	154	7087	0,2	70	2571	4,5	BD	
BRE z anty-D^f	154	7087	0,01	70	2571	0,3	BD	
BRE z IV GKS^f	154	7087	0,1	70	2571	0,2	BD	
BRE z transfuzją^f	154	7087	0,2	70	2571	0,7	BD	
BRE wg PLT	<50 tys./mm³	154	684	13,3	70	1649	11,7	BD
	≥50 tys./mm³	154	6403	2	70	922	5,2	BD
	<30 tys./mm³	154	281	19,6	70	952	13	BD
	≥30 tys./mm³	154	6806	2,4	70	1619	7,2	BD
BRE wg PLT z IG	<50 tys./mm³	154	684	1,9	70	1649	6,2	BD
	≥50 tys./mm³	154	6403	0,1	70	922	2,3	BD
	<30 tys./mm³	154	281	3,6	70	952	6,7	BD
	≥30 tys./mm³	154	6806	0,1	70	1619	3,6	BD
BRE wg PLT – krwawienia związane z hospitalizacją	<50 tys./mm³	154	684	1	70	1649	0,2	BD
	≥50 tys./mm³	154	6403	0,1	70	922	0	BD
	<30 tys./mm³	154	281	1,4	70	952	0,1	BD
	≥30 tys./mm³	154	6806	0,1	70	1619	0,2	BD

Dane pochodzą z publikacji Stasi 2012. BRE – *bleeding-related event*.

a) Raportowane przez autorów badania,

b) BRE/100 pacjento-tygodni.

c) IG obejmuje IVIG oraz anty-D. Ponadto jedno zdarzenie BRE mogło zawierać kilka zdarzeń, w związku z tym liczba BRE z IG jest mniejsza niż suma zdarzeń z IVIG oraz anty-D.

d) Nie przedstawiono porównania leczenia, ponieważ poszczególne komponenty BRE ze sobą rywalizują.

e) Jakkolwiek krwawienie (bez względu na ciężkość) odnotowane jako AE w trakcie badania.

f) Szczegółowe BRE z uwzględnieniem rodzaju terapii ratunkowej.

Tabela 111.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka krwawień – analiza *post-hoc** (RCT; populacja bez SPL, Kuter 2008)

Punkt końcowy	ROM			BSC			ROM vs BSC ^a	
	N	Pacjento-tygodnie	% ^b	N	Pacjento-tygodnie	% ^b	RR [CI95%]	
BRE ogółem	41	963	5,1	21	413	13,3	0,38 [0,25; 0,57]	
BRE z IVIG	41	963	1,1	21	413	7,0	0,16 [0,07; 0,34]	
BRE z GKS	41	963	1,7	21	413	2,2	0,76 [0,32; 2,00]	
BRE wg PLT	<50 tys./mm ³	41	296	11,1	21	335	14,3	BD
	≥50 tys./mm ³	41	667	2,4	21	78	9,0	BD

* Dane pochodzą z publikacji Weitz 2012.

a) Raportowane przez autorów badania,

b) BRE/100 pacjento-tygodni.

Badania nierandomizowane

Tabela 112.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do konieczności stosowania leczenia ratunkowego (nRCT; populacja bez SPL)

Badanie	Definicja odpowiedzi	OB [tyg.]	n	N	%
Leczenie ratunkowe					
Kuter 2013	Leczenie ratunkowe ogółem	12	22	197	11

D.3. Jakość życia

Ze względu na wykorzystanie różnych kwestionariuszy w badaniach dla ELT i dla ROM – czyli brak możliwości porównania w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników dla jakości życia chorych leczonych ROM.

D.4. Niepowodzenie terapii (przebyte splenektomii)

Tabela 113.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do niepowodzenia terapii (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	p/TH [†]
			n/N (%)	n/N (%)			
Kuter 2010^a	Zabieg SPL – z zaprzestaniem terapii z powodu AE/krwawień	52	14/157 (9)	28/77 (36)	0,25 [0,14; 0,44]	4 [3; 7]	<0,001
Kuter 2010	Zabieg SPL – bez zaprzestania terapii z powodu AE/krwawień	52	2/157 (1)	15/77 (20)	0,07 [0,02; 0,28]	6 [4; 11]	<0,0001

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

a) Zgodnie z protokołem badania w analizie punktu końcowego uwzględniano pacjentów, którzy zaprzestali terapii z powodu AE lub krwawień w trakcie okresu leczenia zanim odnotowano niepowodzenie terapii lub splenektomię.

b) Przyczyny: u 3 pacjentów krwawienie ciężkie, u 2 pacjentów brak efektów, u 1 pacjenta zmiana terapii z powodu SAEs lub krwawienia.

c) Przyczyny: u 6 pacjentów krwawienie ciężkie, u 4 pacjentów brak efektów, u 1 pacjenta zmiana terapii z powodu SAEs lub krwawienia.

D.5. Zgony

Badania randomizowane

Tabela 114.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu w badaniu Kuter 2010 (RCT; populacja bez SPL)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/NNT [CI95%]	p [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Zgon w trakcie okresu leczenia ^b	52	1/154 (1) ^a	2/75 (3) ^a	0,24 [0,02; 2,64]	-0,02 [-0,06; 0,02]	BD
Zgon ^{ab}	78	1/154 (1)	5/75 (7) ^c	0,10 [0,01; 0,82]	NNT = 17 [9; 433]	BD

† Wartość p raportowana przez autorów badania.

* Dane pochodzą z publikacji Kuter 2009.

a) Przyczyny zgonów, w grupie ROM: zapalenie płuc, w grupie BSC: niewydolność wątroby i zatrzymanie akcji serca.

b) Żaden zgon nie był związany z leczeniem.

c) Oprócz 2 zgonów w okresie leczenia wymienionych w wierszu powyżej, wystąpiły dodatkowo 3 zgony w grupie BSC w trakcie 6-miesięcznego monitorowania bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia.

Badania nierandomizowane

Tabela 115.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zgonu (nRCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	N	Współczynnik śmiertelności [100 pacjento-tygodni]
Kuter 2013	260	197	0,11

D.6. Zdarzenia niepożądane ogółem

Badania randomizowane

Tabela 116.
Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (RCT; populacja bez SPL)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/NNT [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
AEs						
Kuter 2008 ^{aa}	36	83/83 (100)	39/41 (95)	1,06 [0,98; 1,14]	0,05 [-0,03; 0,12]	BD
Kuter 2010 ^{bb}	78	146/154 (95)	69/75 (92)	1,03 [0,95; 1,11]	0,03 [-0,04; 0,10]	BD
Metaanaliza	36–78	229/237 (97)	108/116 (93)	1,04 [0,98; 1,10]	0,04 [-0,02; 0,09]	0,64
AEs (w wydłużonym okresie obserwacji)^b						
Kuter 2010 ^{bbb}	78	11/31 (36)	18/42 (43)	0,83 [0,46; 1,49]	-0,07 [-0,30; 0,15]	BD
AEs prowadzące do utraty z badania						
Kuter 2008 ^{cccc}	36	1/42 (2)	1/20 (5)	0,48 [0,03; 7,23]	-0,03 [-0,13; 0,08]	BD
SAEs						
Kuter 2008 ^{aa}	36	14/84 (17)	8/41 (20)	0,85 [0,39; 1,87]	-0,03 [-0,17; 0,12]	BD

Punkt końcowy	OB [tyg.]	ROM	BSC	RR [CI95%]	RD/NNT [CI95%]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Kuter 2010	78	35/154 (23)	28/75 (37)	0,61 [0,40; 0,92]	NNT = 7 [4; 56]	BD
Metaanaliza	36–78	49/238 (21)	36/116 (31)	0,66 [0,46; 0,96]	NNT = 10 [5; 140]	0,45
SAEs związane z leczeniem						
Kuter 2010	78	7/154 (5)	6/75 (8)	0,57 [0,20; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,04]	BD

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

* Dane pochodzą z publikacji Jamali 2009.** Dane pochodzą z publikacji Rummel 2009.*** Dane pochodzą z publikacji Kuter 2009. **** Dane pochodzą z raportu EMA 2008.

a) W publikacji Kuter 2008 dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowano łącznie dla populacji bez splenektomii oraz po splenektomii.

b) Okres obserwacji obejmuje okres leczenia oraz 6 mies.(26 tyg.) po zakończeniu terapii.

Badania nierandomizowane

Tabela 117.

Wyniki analizy klinicznej dla ROM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (nRCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%	Częstość występowania [100 pacjento-tygodni]
AE ogółem					
Kuter 2013	260	BD	197	BD	19,2
SAE związane z leczeniem					
Kuter 2013	260	BD	197	BD	0,089
AE zakończone zgonem					
Janssens 2015	BD	10	199	5	BD

D.7. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa

Badania randomizowane

Tabela 118.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i ciężkich* zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs/SAEs w badaniu Kuter 2010 (RCT; populacja bez SPL)

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
AEs					
Zdarzenia zakrzepowe	78	6/154 (4)	2/75 (3)	1,46 [0,30; 7,07]	0,01 [-0,04; 0,06]
Nowotwory hematologiczne lub MDS	78	0/154 (0)	2/75 (2) ^a	0,10 [0,005; 2,02]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Krwawienie z nosa**	78	BD	17/75 (23)	ND	ND
Zapalenie nosa i gardła**	78	35/154 (23)	14/75 (19)	1,22 [0,70; 2,12]	0,04 [-0,07; 0,15]
Stłuczenie**	78	BD	14/75 (19)	ND	ND
Ból głowy**	78	54/154 (35)	BD	ND	ND

Punkt końcowy	OB. [tyg]	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Zmęczenie**	78	42/154 (27)	BD	ND	ND
SAEs					
Trombocytopenia	78	5/154 (3)	9/75 (12)	0,27 [0,09; 0,78]	NNT = 12 [7; 114]
Zapalenie płuc	78	4/154 (3)	2/75 (3)	0,97 [0,18; 5,20]	-0,001 [-0,04; 0,04]
Obrzęki obwodowe	78	3/154 (2)	0/75 (0)	3,43 [0,18; 65,61]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zator tętnicy płucnej	78	3/154 (2)	0/75 (0)	3,43 [0,18; 65,61]	0,02 [-0,01; 0,05]
Martwica kości	78	2/154 (1)	1/75 (1)	0,97 [0,09; 10,57]	-0,0003 [-0,03; 0,03]
Ból kończyn	78	2/154 (1)	1/75 (1)	0,97 [0,09; 10,57]	-0,0003 [-0,03; 0,03]
Artralgia	78	2/154 (1)	0/75 (0)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Ból pleców	78	2/154 (1)	0/75 (0)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Słuczenie	78	2/154 (1)	0/75 (0)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zakrzepica żył głębokich	78	2/154 (1)	0/75 (0)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Krwawienie z nosa	78	2/154 (1)	0/75 (0)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Wysypka	78	2/154 (1)	0/75 (0)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Ból brzucha	78	1/154 (1)	2/75 (3)	0,24 [0,02; 2,64]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Duszność	78	1/154 (1)	1/75 (1)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Gorączka	78	1/154 (1)	1/75 (1)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Niewydolność nerek	78	1/154 (1)	1/75 (1)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Infekcje układu moczowego	78	1/154 (1)	1/75 (1)	0,49 [0,03; 7,68]	-0,01 [-0,04; 0,02]
ITP	78	0/154 (0)	3/75 (4)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Ból brzucha w górnej części	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Arytmia	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Bakteremia	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zapalenie oskrzeli	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zatrzymanie akcji serca	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zapaść krążeniowa	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Koagulopatia	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Próchnica zębów	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zaburzenia świadomości	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Alergiczne zapalenie skóry	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ból w okolicy łędźwiowej	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwotok z układu pokarmowego	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Krwawe wymioty	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ból głowy	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Encefalopatia wątrobowa	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niewydolność wątroby	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Punkt końcowy	OB. [tyg]	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Nowotwór złośliwy wątroby	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Półpasiec	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Przełom nadciśnieniowy	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Niewydolność lewej komory serca	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Nacieki w płucach	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Choroby psychosomatyczne	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Rak odbytnicy	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Oslabienie czynności nerek	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ropień okołozębowy	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Migotanie komór	78	0/154 (0)	1/75 (1)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]

MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndrome*)

* Występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w dowolnej grupie.

** Dane pochodzą z publikacji Rummel 2009.

a) W tym u 1 pacjenta odnotowano białaczkę i u 1 MDS.

Tabela 119.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu zapalenia nosa i gardła (RCT; populacja bez SPL)

Badanie	OB. [tyg]	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD [95%CI]	TH
		n/N (%)	n/N (%)			
Kuter 2008 ^a	36	7/84 (8)	7/41 (17)	0,85 [0,31; 2,29]	-0,02 [-0,11; 0,08]	ND
Kuter 2010	78	35/154 (23)	14/75 (19)	1,22 [0,70; 2,12]	0,04 [-0,07; 0,15]	ND
Metaanaliza	36–78	42/238 (18)	21/116 (18)	0,97 [0,60; 1,58]	-0,01 [-0,10; 0,07]	0,11

TH – wynik testu heterogeniczności (TH).

a) W publikacji Kuter 2008 dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowano łącznie dla populacji bez splenektomii oraz po splenektomii.

W publikacji Kuter 2008 dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowano łącznie dla populacji przed i po SPL. Opisano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy badanej lub grupy kontrolnej.

Tabela 120.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs w badaniu Kuter 2008 (RCT; populacja ogólna)

Punkt końcowy	OB. [tyg]	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Ból głowy	36	29/84 (35)	13/41 (32)	1,09 [0,64; 1,86]	0,03 [-0,15; 0,20]
Zmęczenie	36	28/84 (33)	12/41 (29)	1,14 [0,65; 2,00]	0,04 [-0,13; 0,21]
Krwawienie z nosa	36	27/84 (32)	10/41 (24)	1,32 [0,71; 2,45]	0,08 [-0,09; 0,24]

Punkt końcowy	OB. [tyg]	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Artralgia	36	22/84 (26)	8/41 (20)	1,34 [0,65; 2,75]	0,07 [-0,09; 0,22]
Stłuczenie	36	21/84 (25)	10/41 (24)	1,03 [0,53; 1,97]	0,01 [-0,15; 0,17]
Wybroczyny	36	14/84 (17)	9/41 (22)	0,76 [0,36; 1,61]	-0,05 [-0,20; 0,10]
Biegunka	36	14/84 (17)	6/41 (15)	1,14 [0,47; 2,75]	0,02 [-0,11; 0,15]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	36	14/84 (17)	5/41 (12)	1,37 [0,53; 3,54]	0,04 [-0,08; 0,17]
Zawroty głowy	36	14/84 (17)	0/41 (0)	14,33 [0,88; 234,43]	NNH = 6 [3; 12]
Bezsenność	36	13/84 (16)	3/41 (7)	2,12 [0,64; 7,01]	0,08 [-0,03; 0,19]
Ból mięśni	36	12/84 (14)	1/41 (2)	5,86 [0,79; 43,52]	NNH = 8 [4; 33]
Ból pleców	36	11/84 (13)	4/41 (10)	1,34 [0,46; 3,96]	0,03 [-0,08; 0,15]
Nudności	36	11/84 (13)	4/41 (10)	1,34 [0,46; 3,96]	0,03 [-0,08; 0,15]
Ból kończyn dolnych	36	11/84 (13)	2/41 (5)	2,68 [0,62; 11,56]	0,08 [-0,02; 0,18]
Kaszel	36	10/84 (12)	7/41 (17)	0,70 [0,29; 1,70]	-0,05 [-0,19; 0,08]
Niepokój	36	9/84 (11)	5/41 (12)	0,88 [0,31; 2,45]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Krwawienie z dziąseł	36	9/84 (11)	5/41 (12)	0,88 [0,31; 2,45]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Ból brzucha	36	9/84 (11)	0/41 (0)	9,39 [0,56; 157,46]	NNH = 9 [5; 30]
Zapalenie nosa i gardła	36	7/84 (8)	7/41 (17)	0,85 [0,31; 2,29]	-0,02 [-0,11; 0,08]
Siniaki	36	6/84 (7)	6/41 (15)	0,49 [0,17; 1,42]	-0,07 [-0,20; 0,05]

Badania nierandomizowane

Tabela 121.

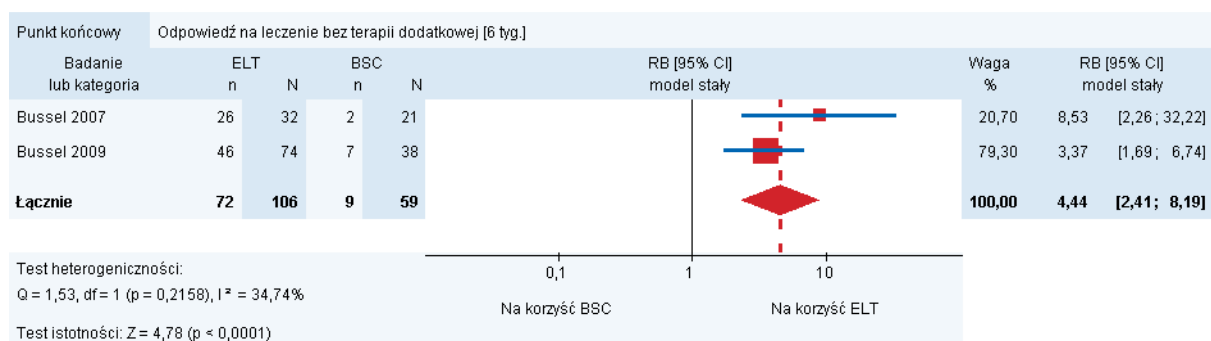
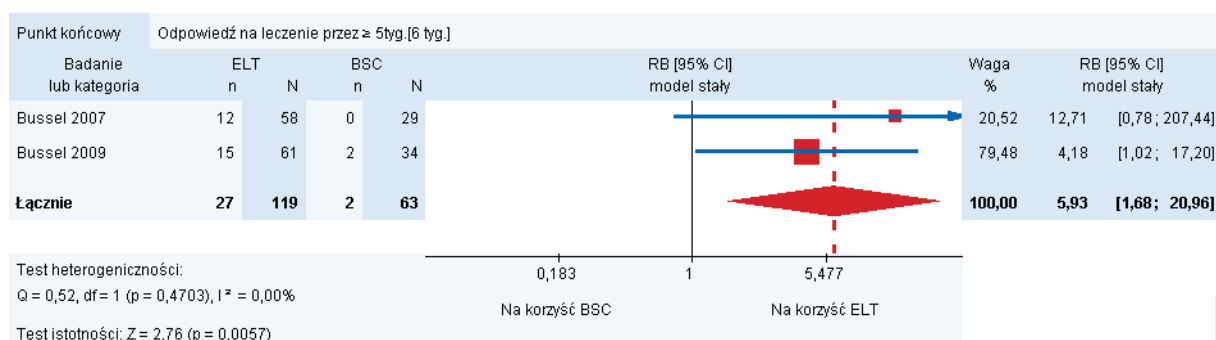
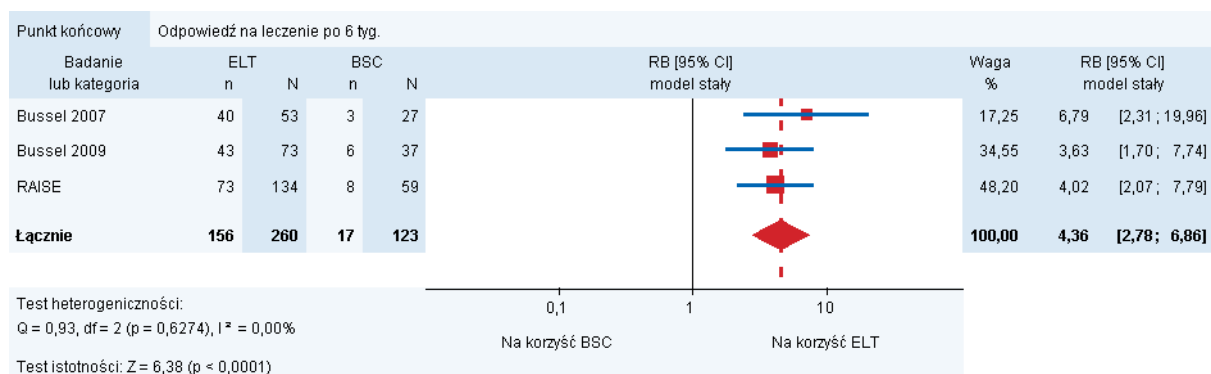
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla ROM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych w badaniu Janssens 2015 (nRCT; populacja bez SPL)

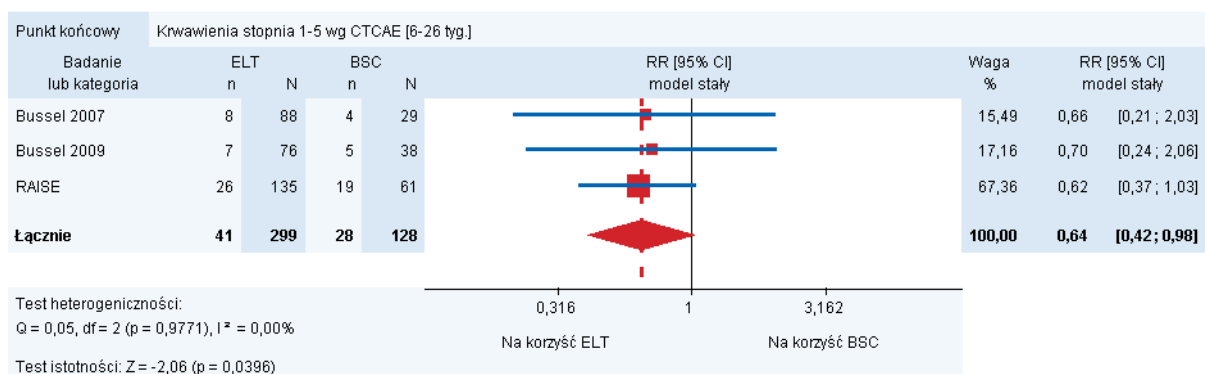
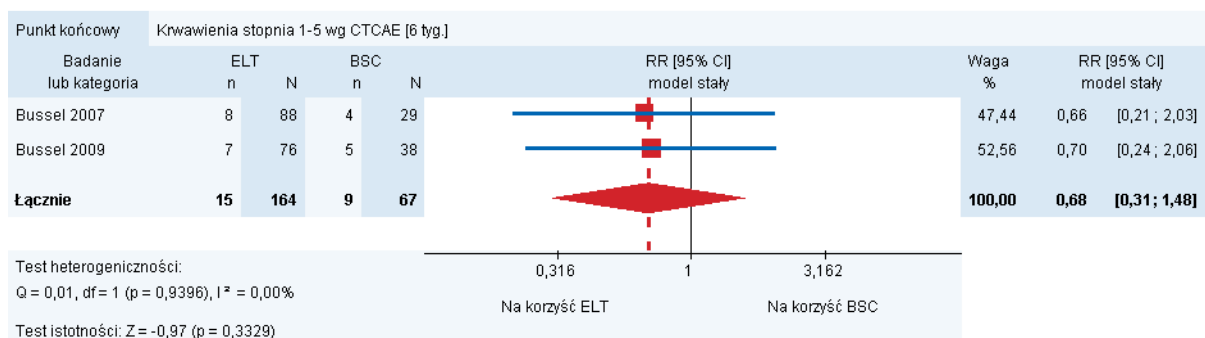
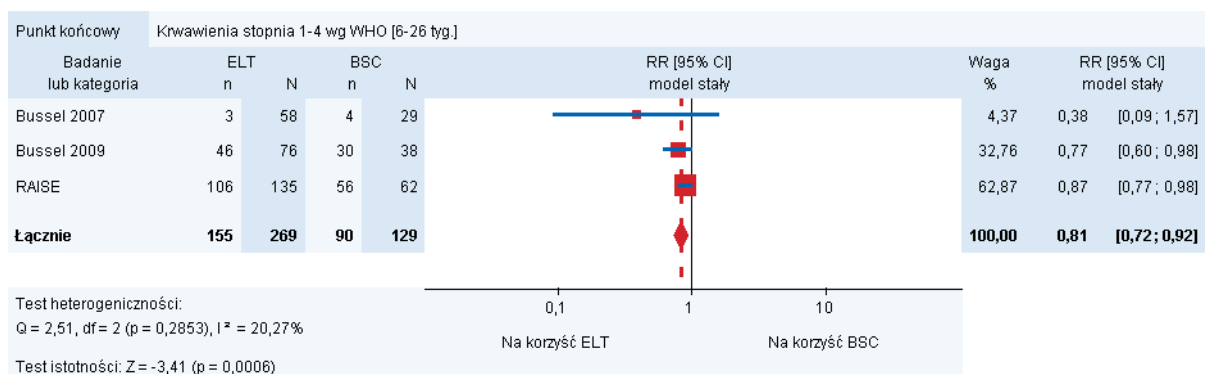
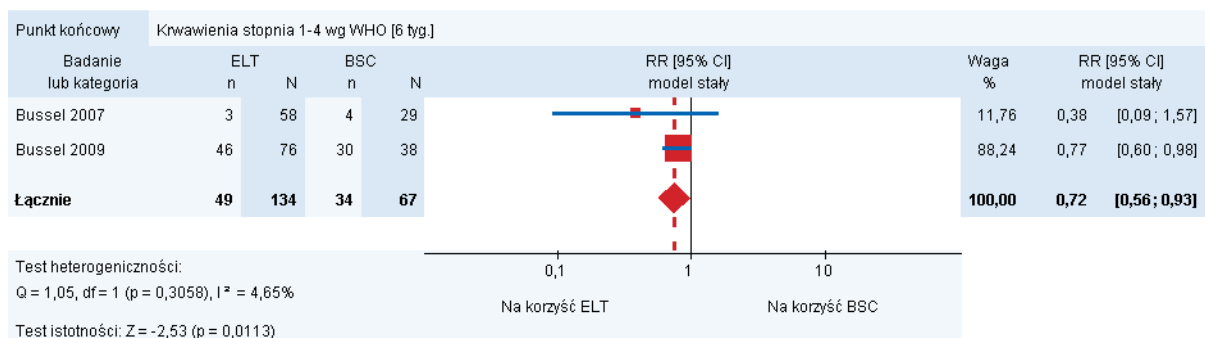
Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Incydenty zatorowo-zakrzepowe	BD	21	199	11
Incydenty związane ze szpikiem kostnym	BD	2	199	1

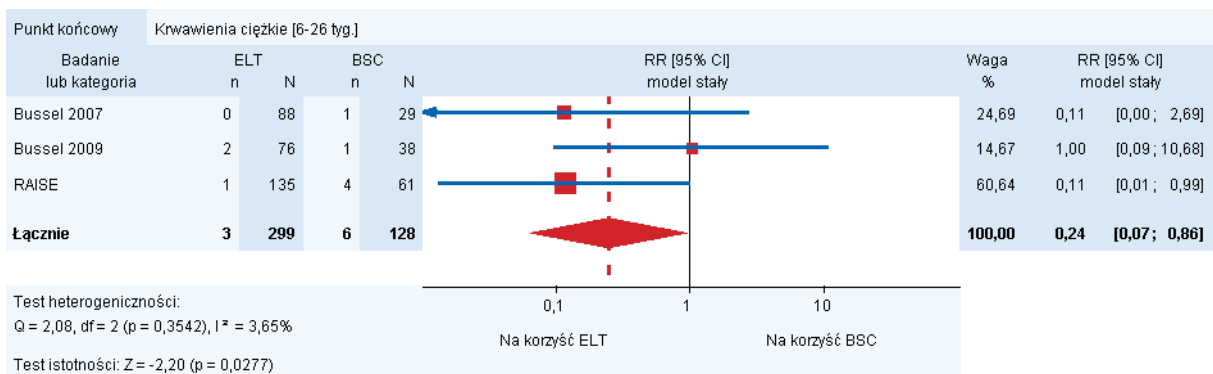
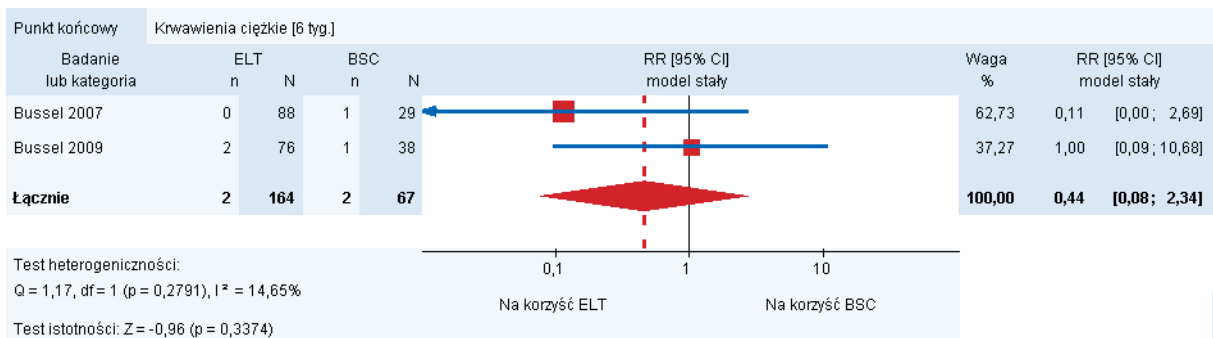
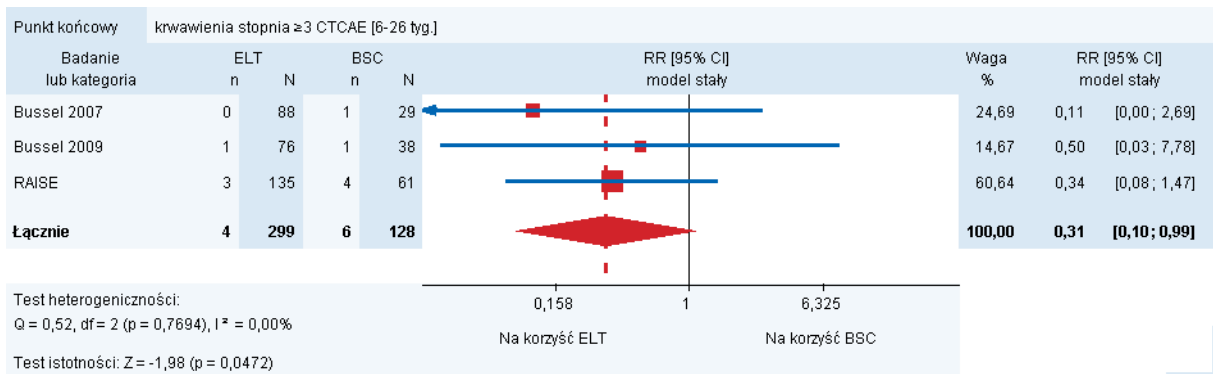
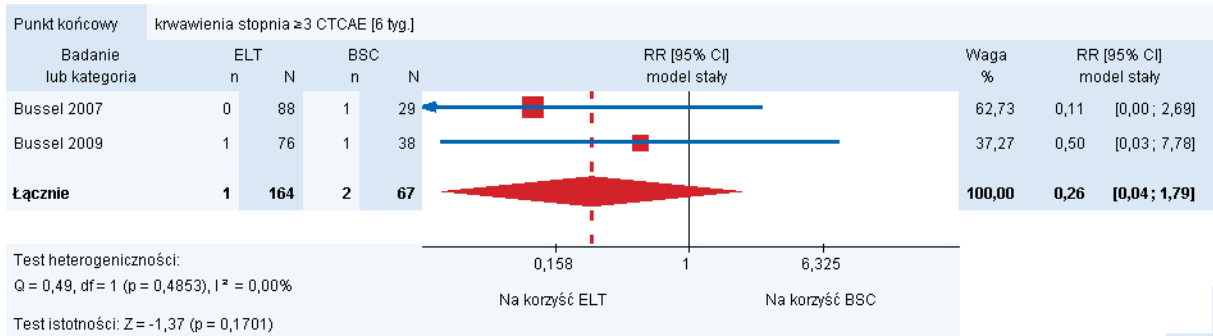
Aneks E. Wyniki metaanaliz

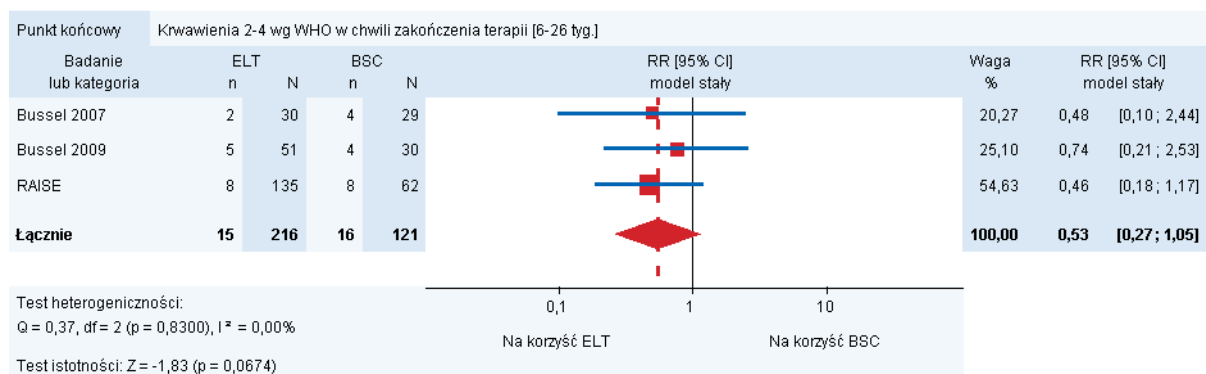
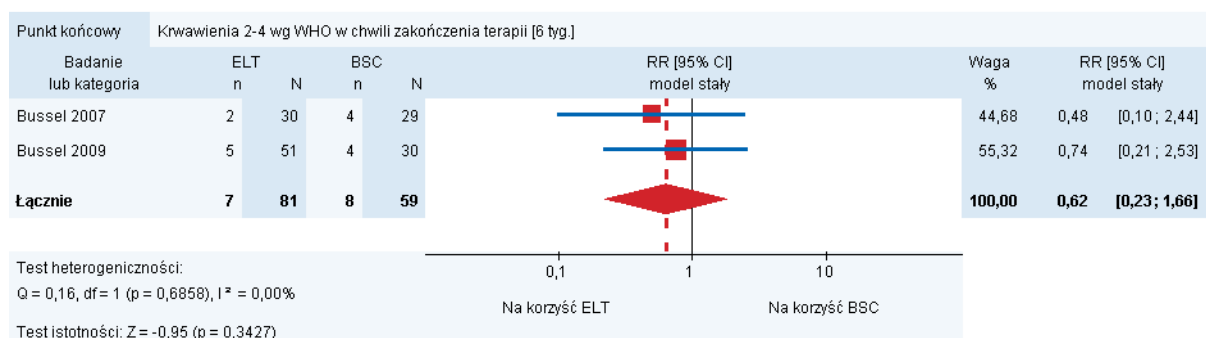
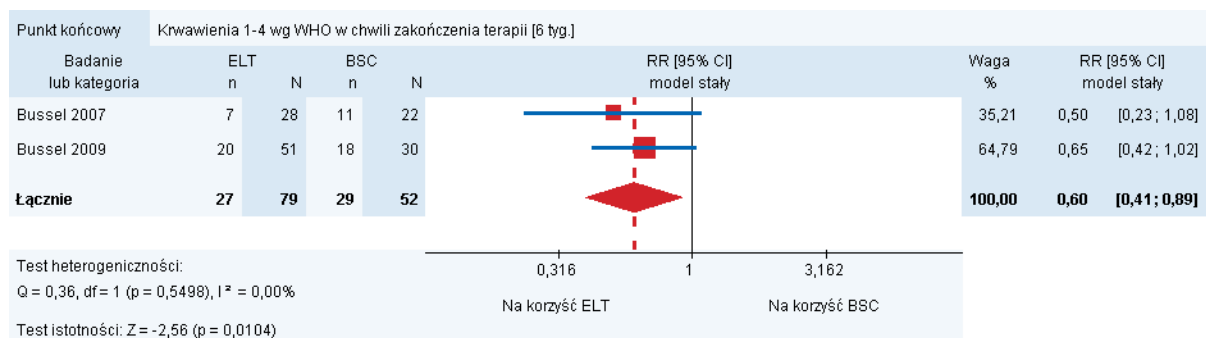
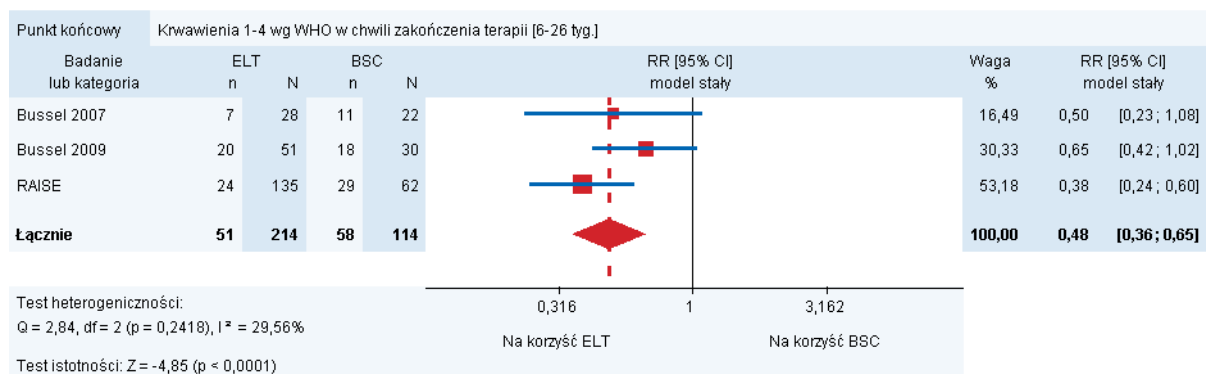
E.1. Eltrombopag

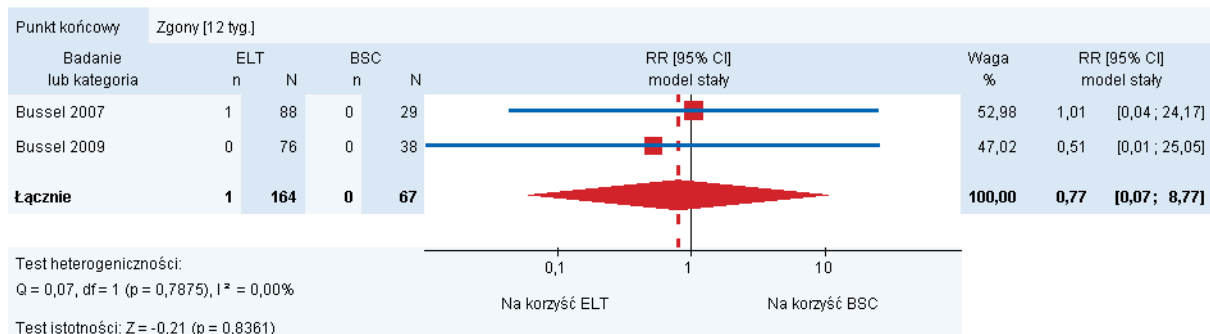
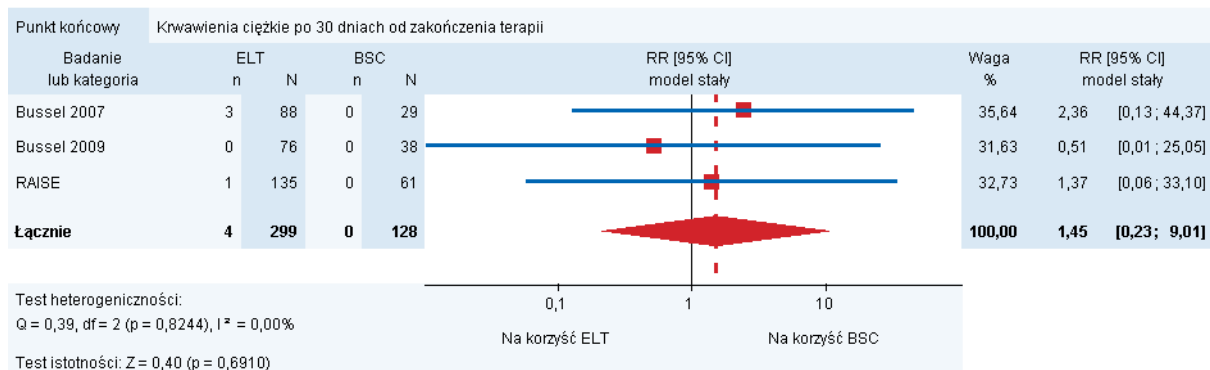
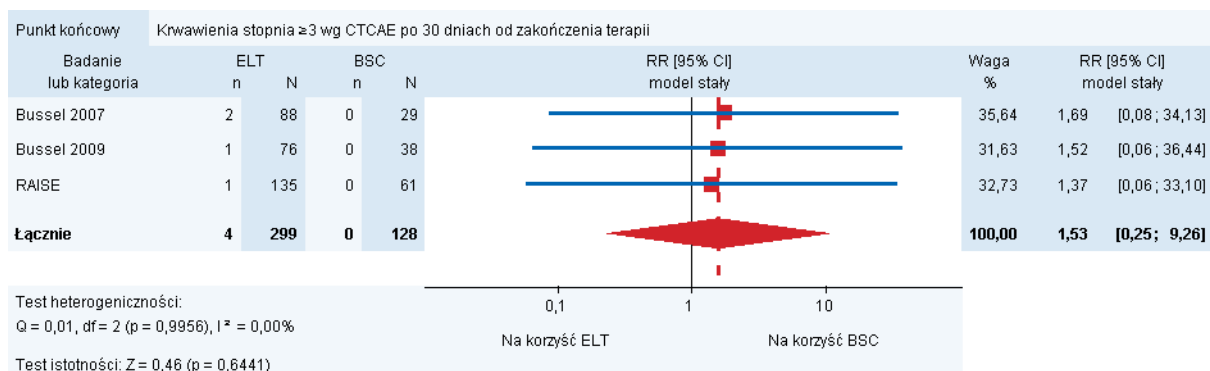
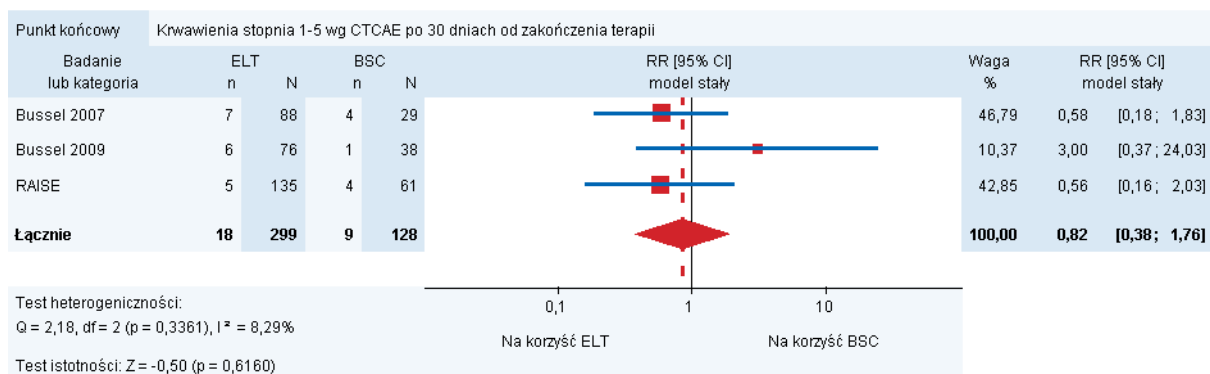
E.1.1. Populacja ogółem

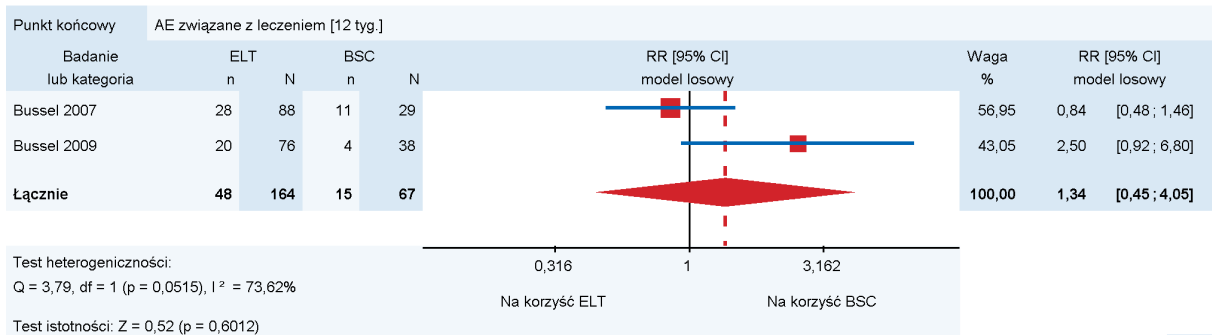
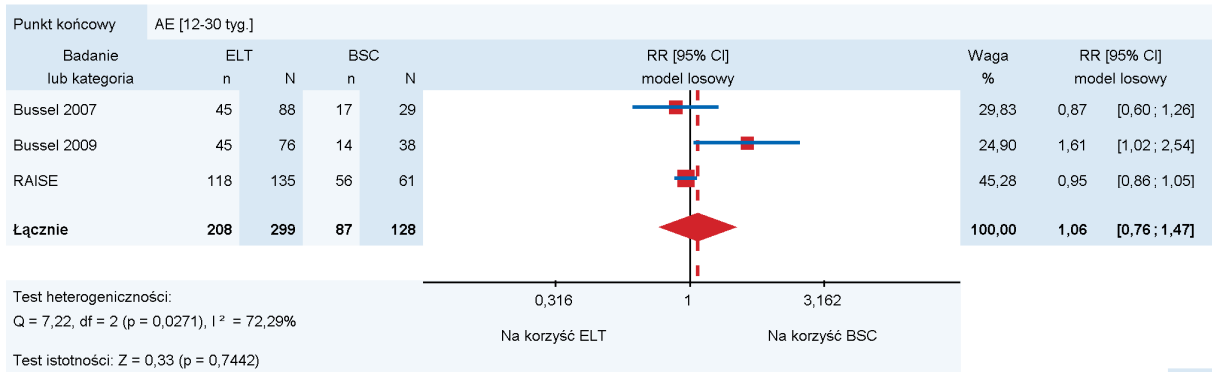
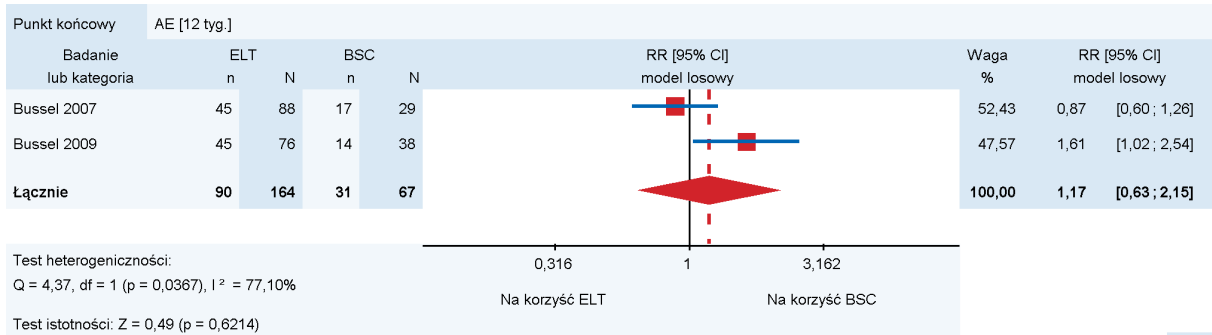
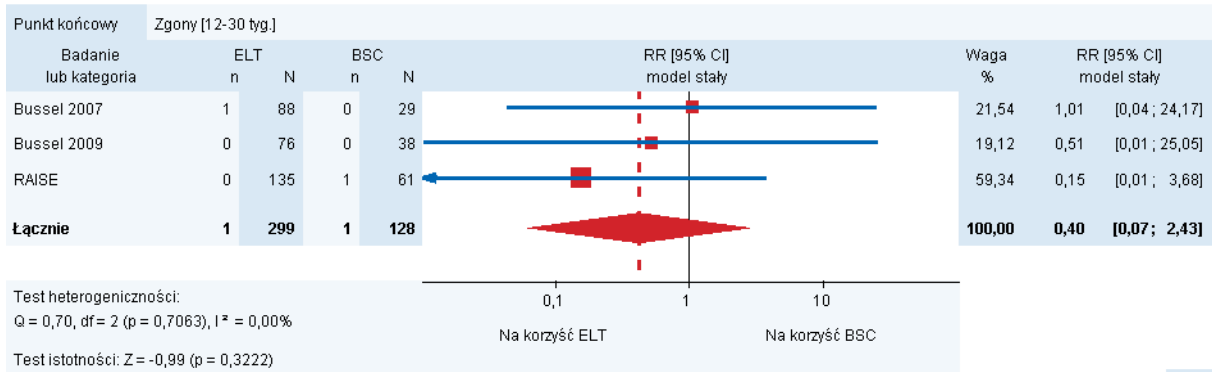


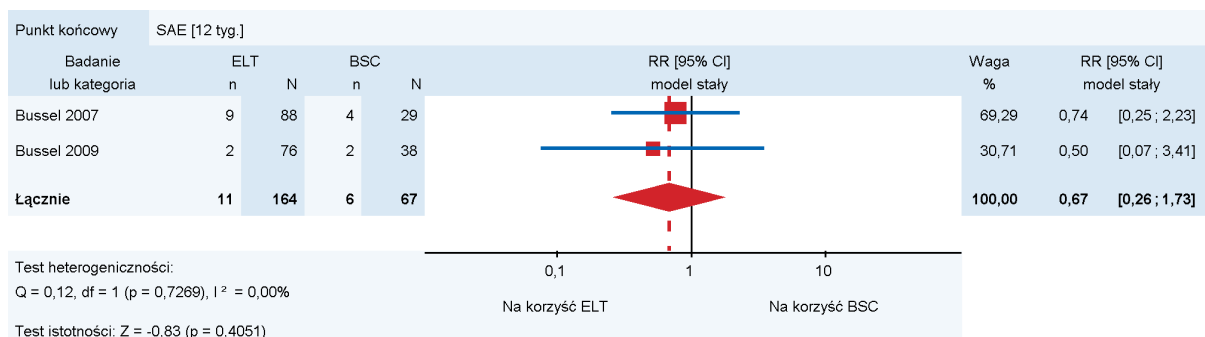
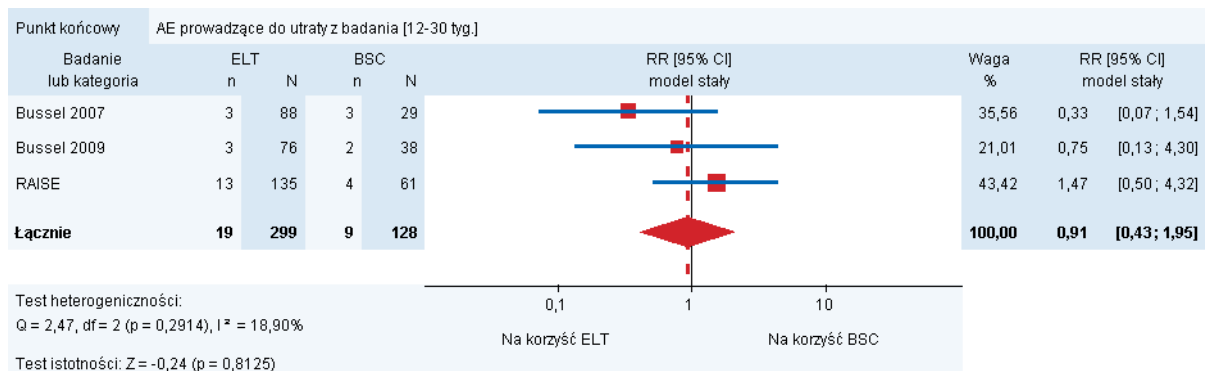
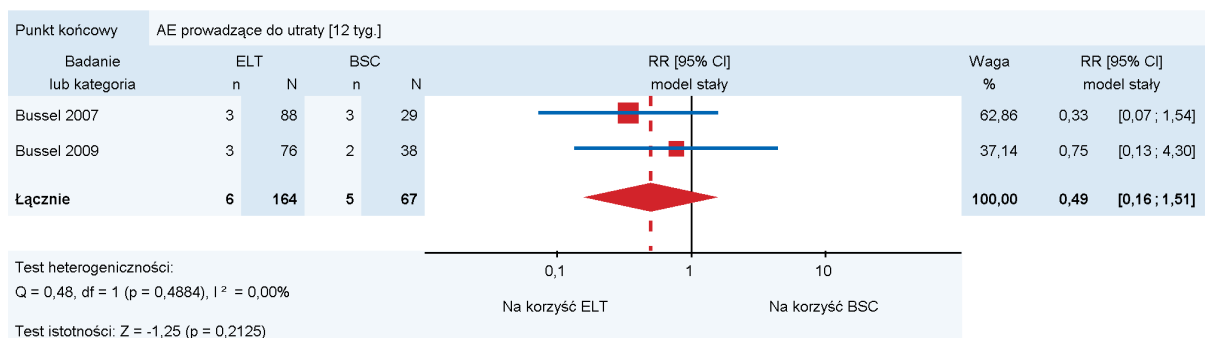
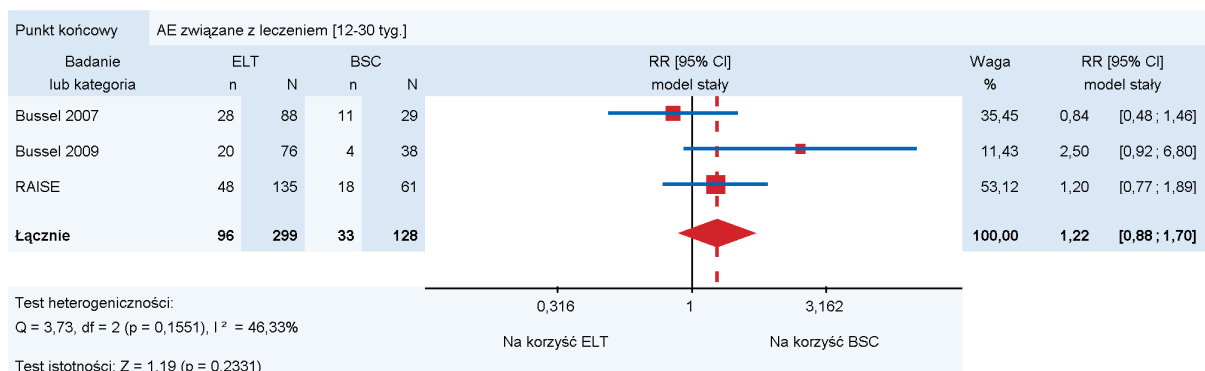


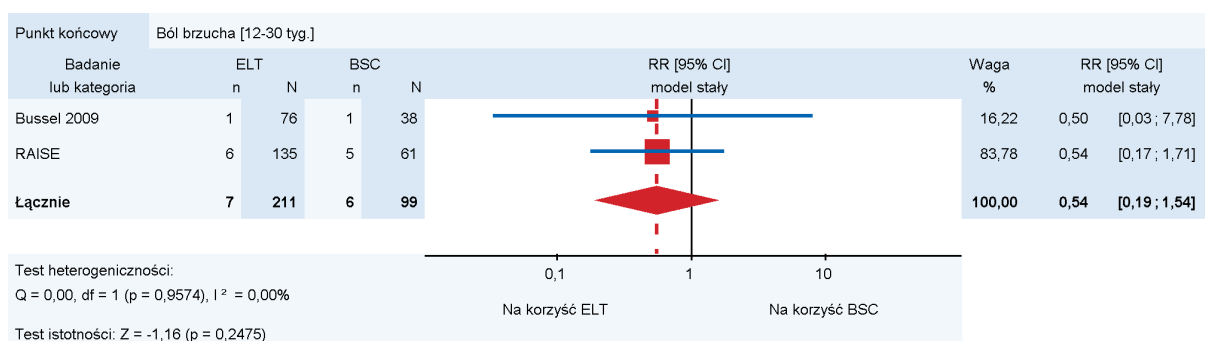
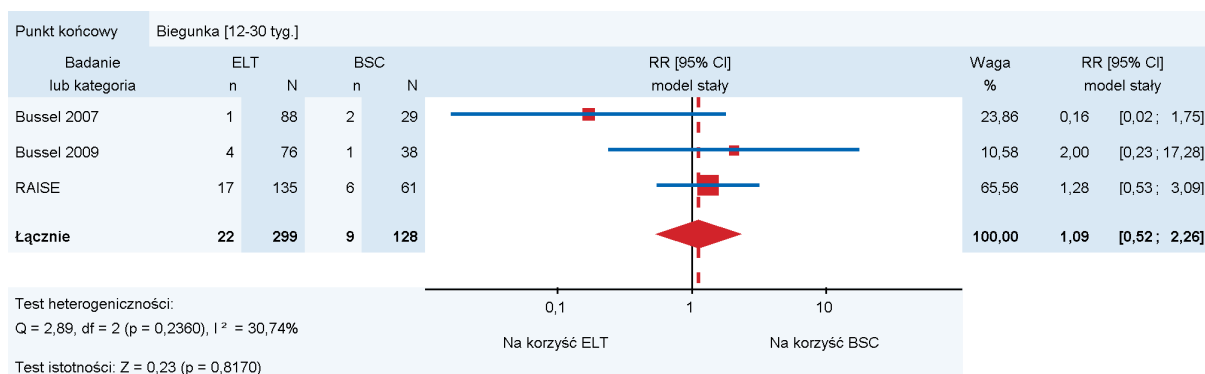
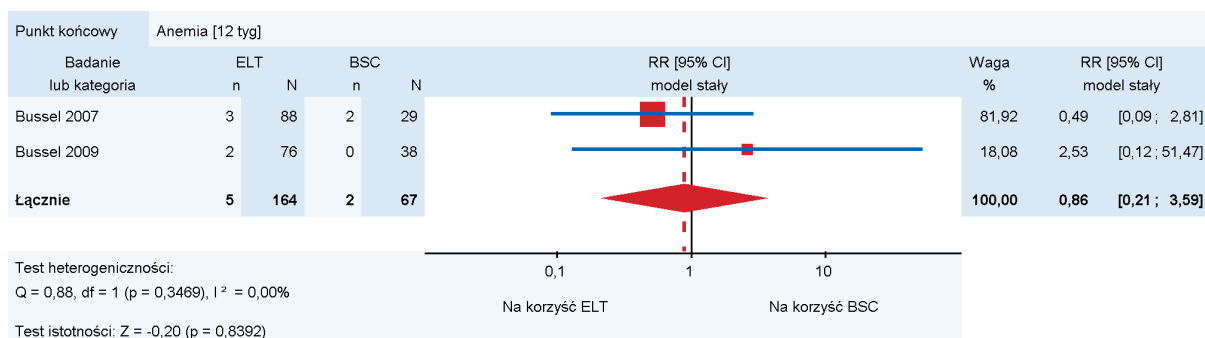
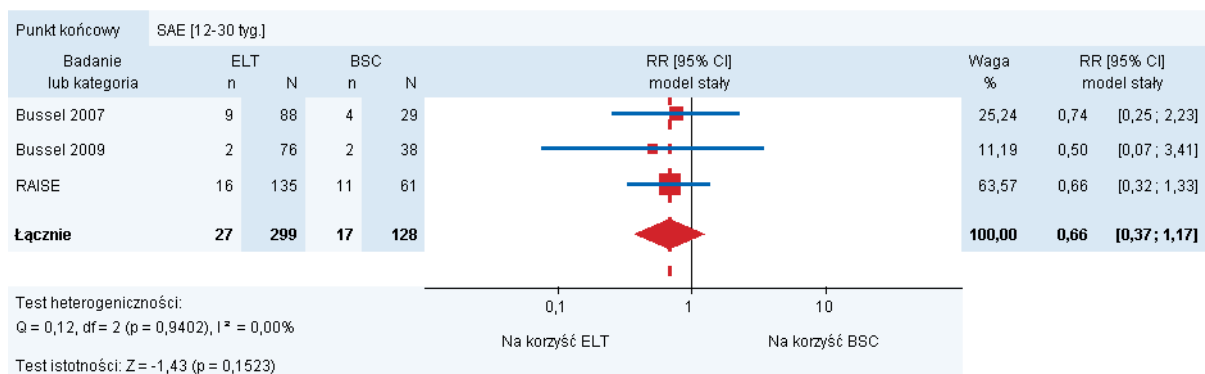


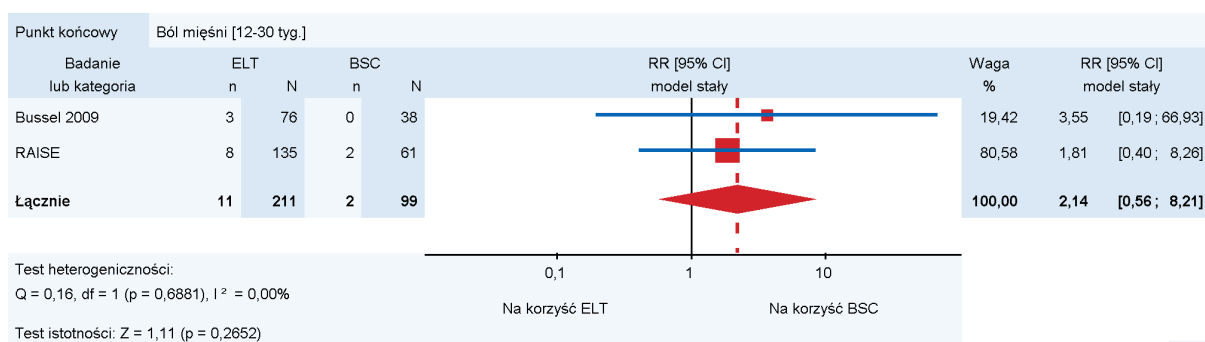
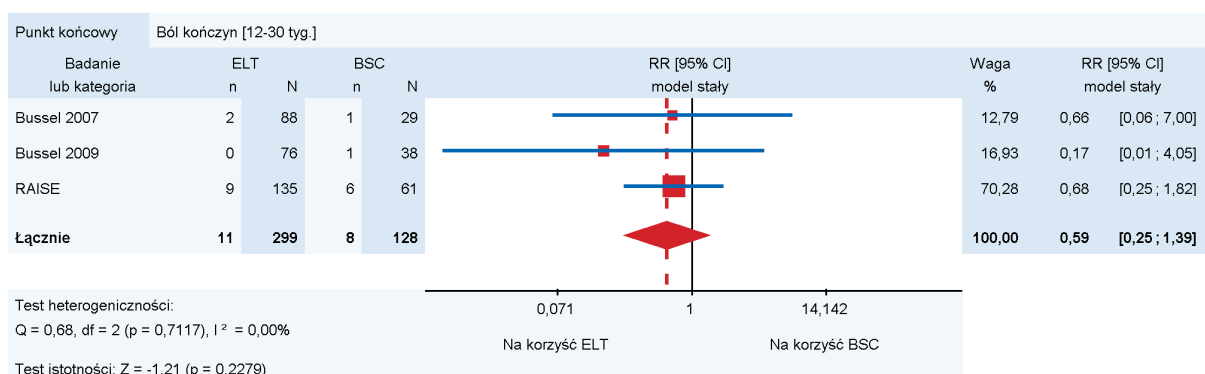
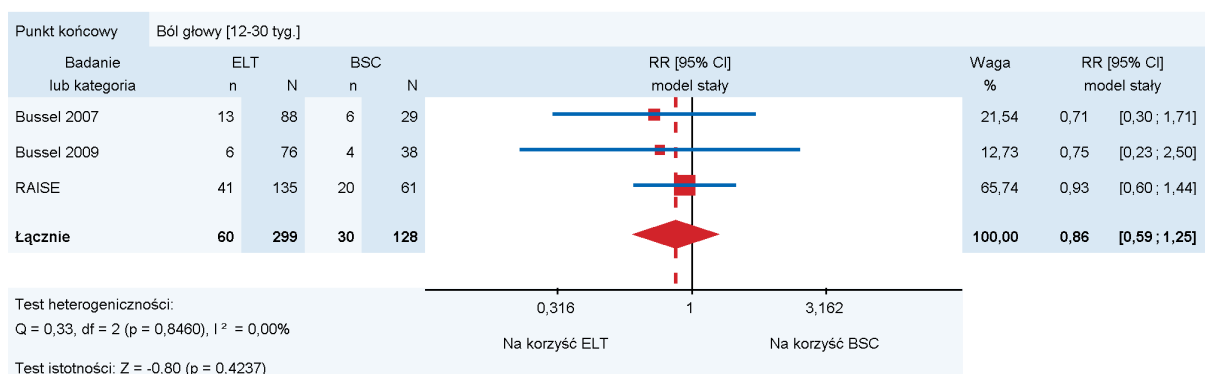
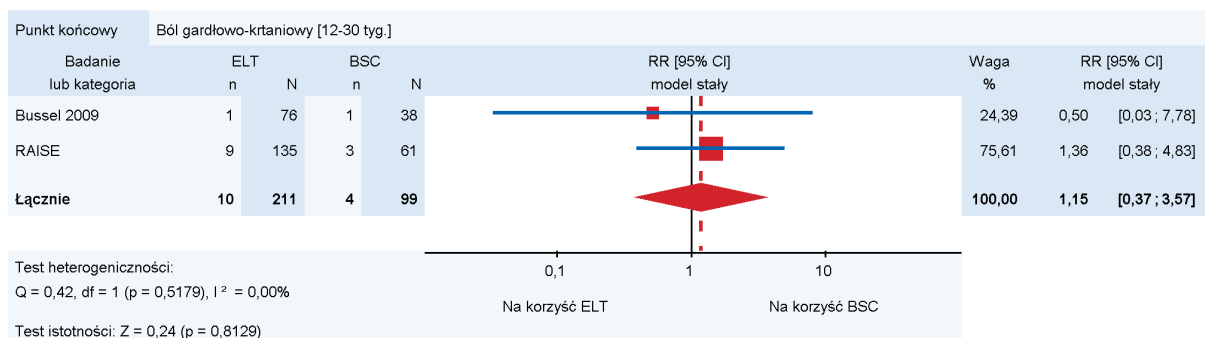


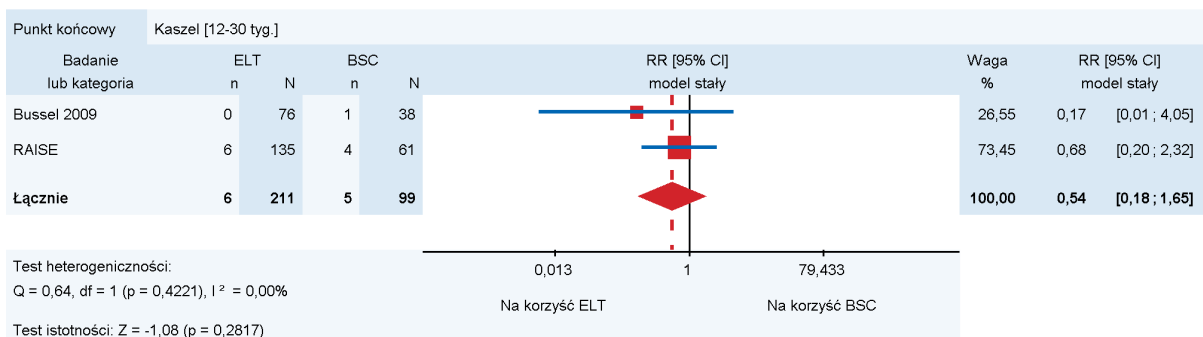
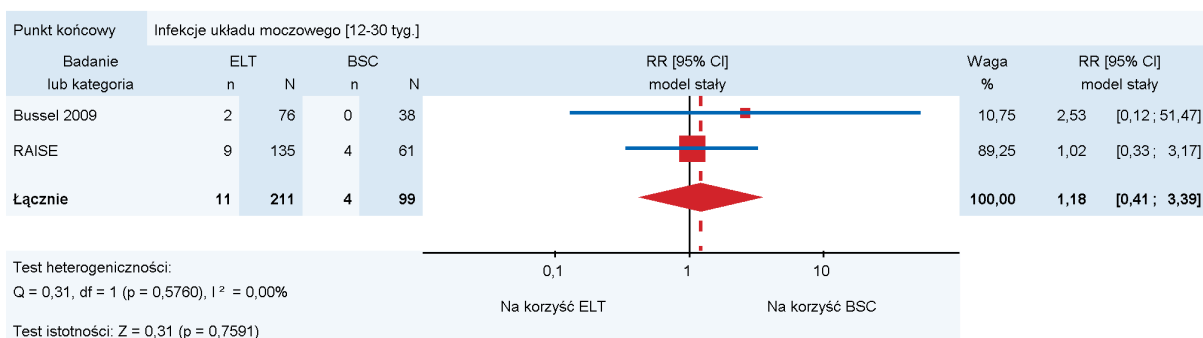
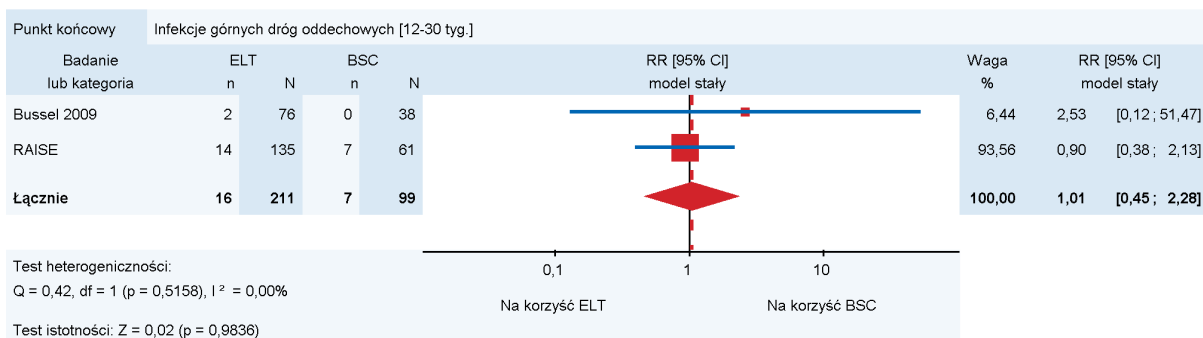
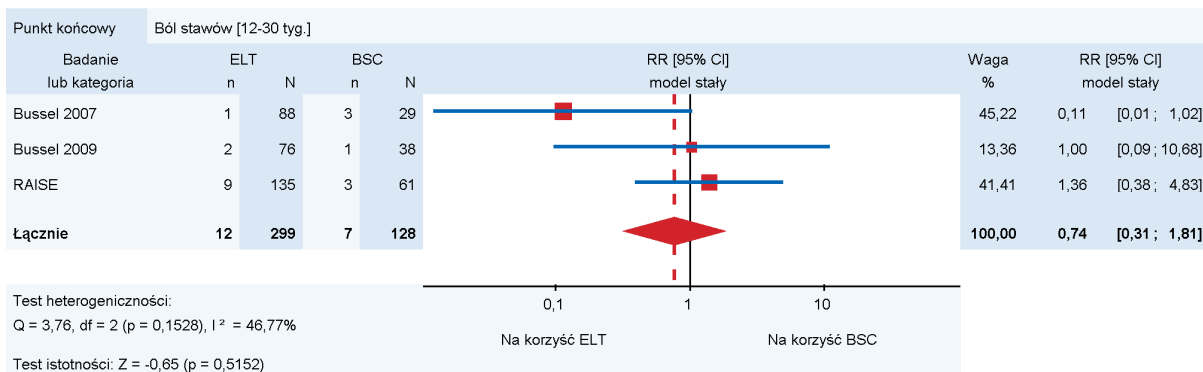


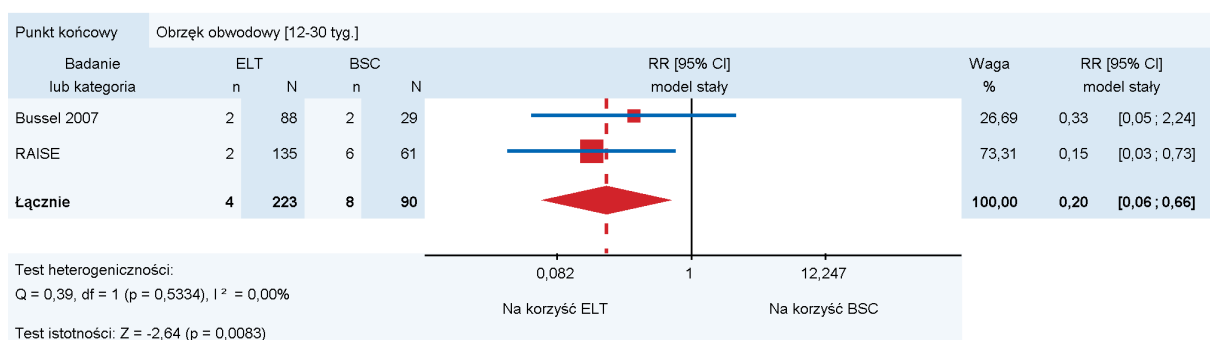
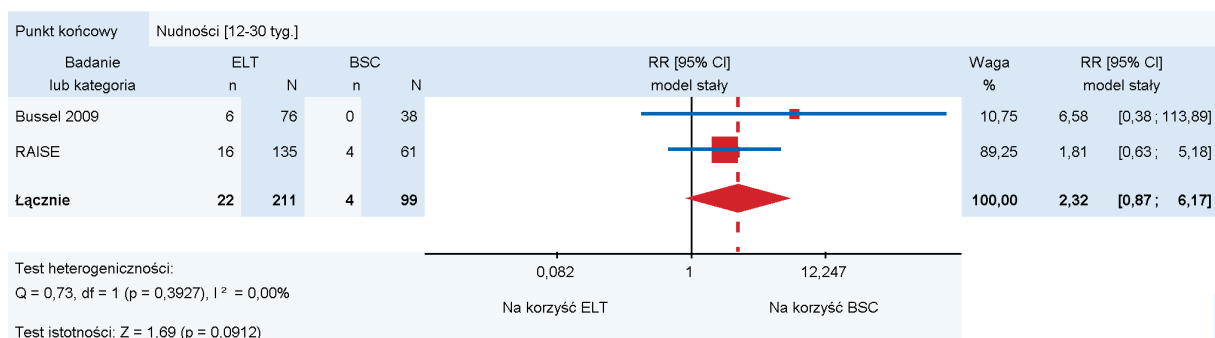
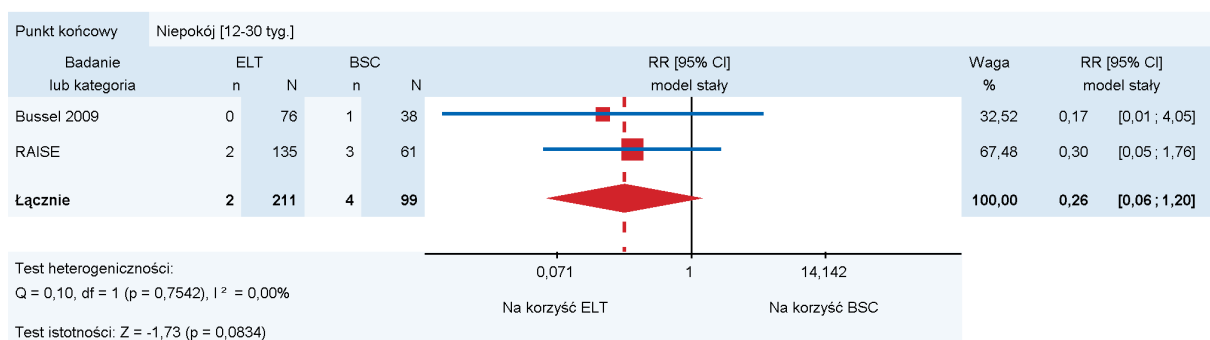
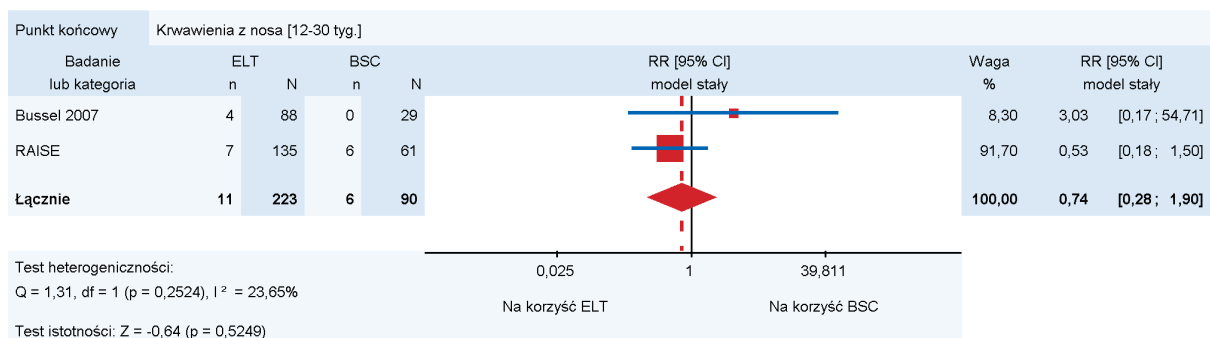


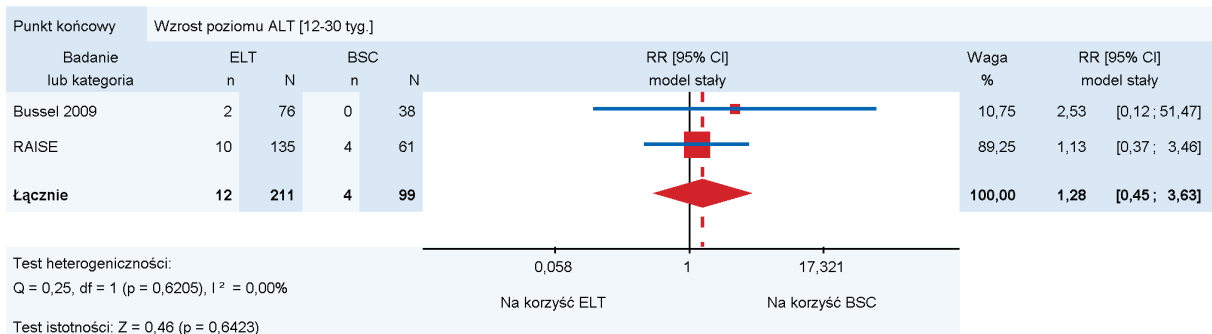
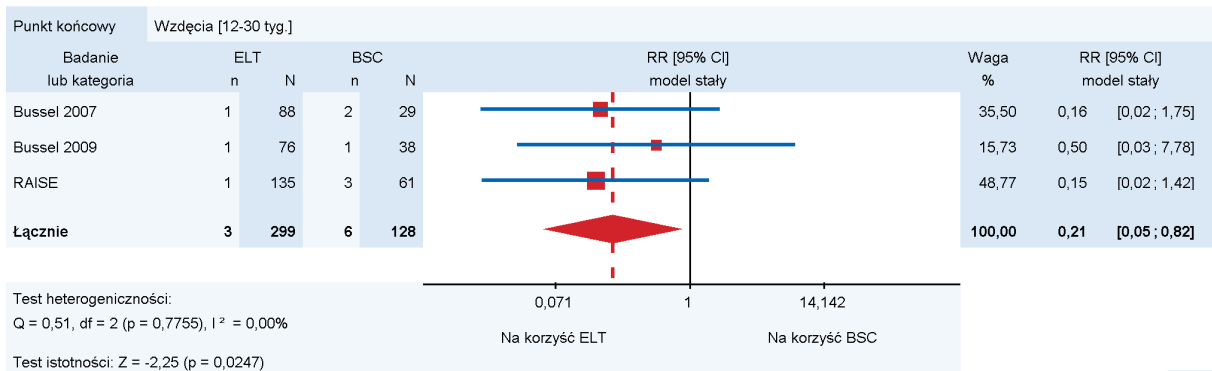
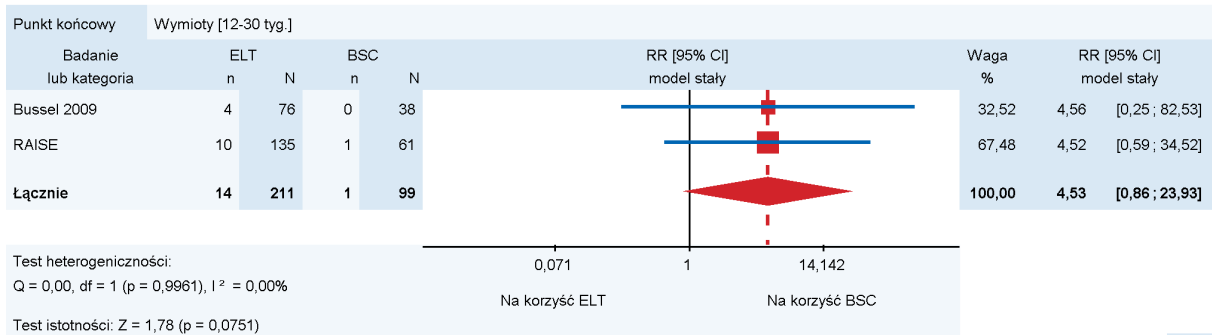
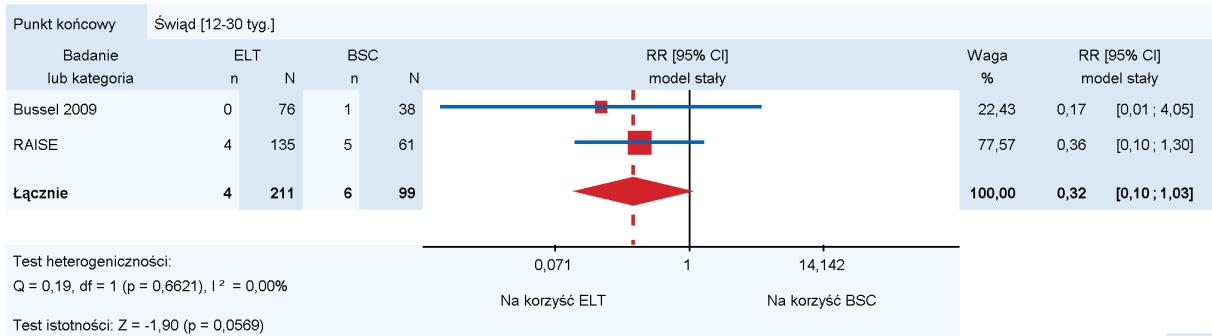


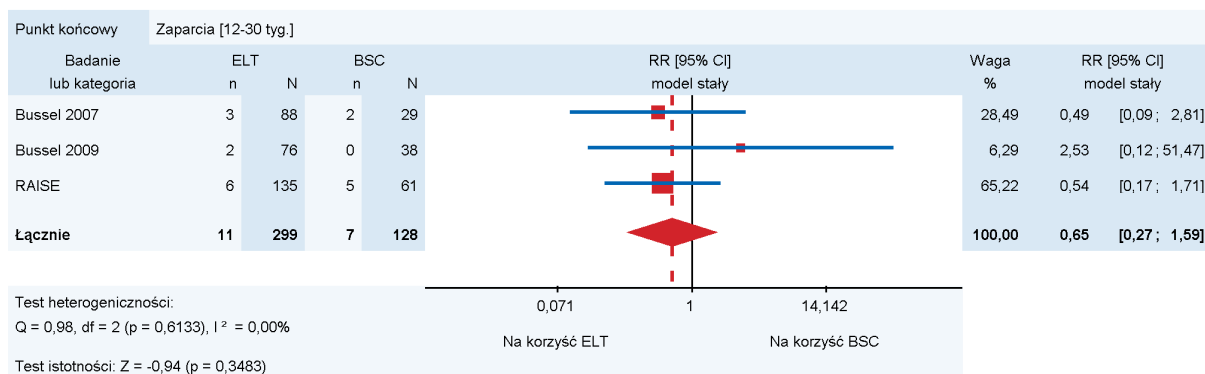
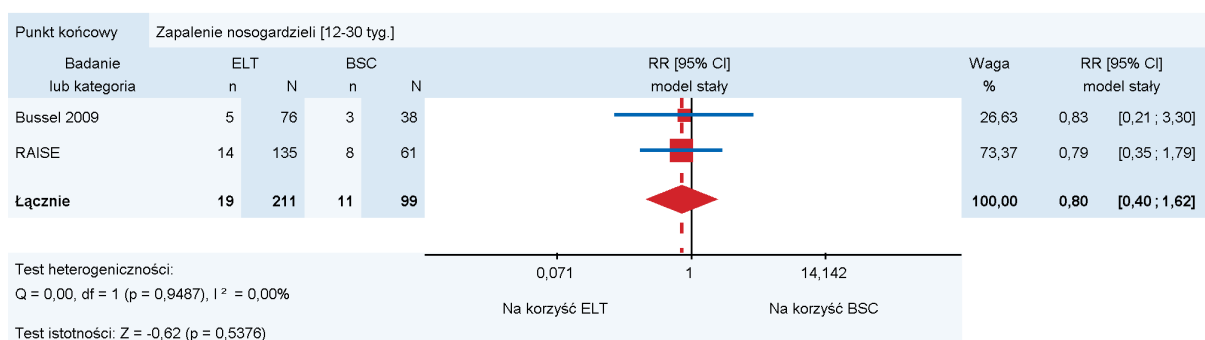
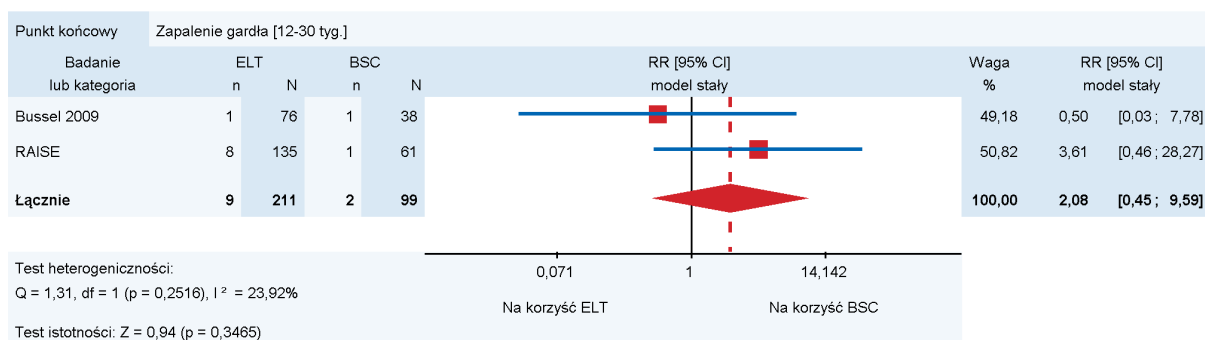
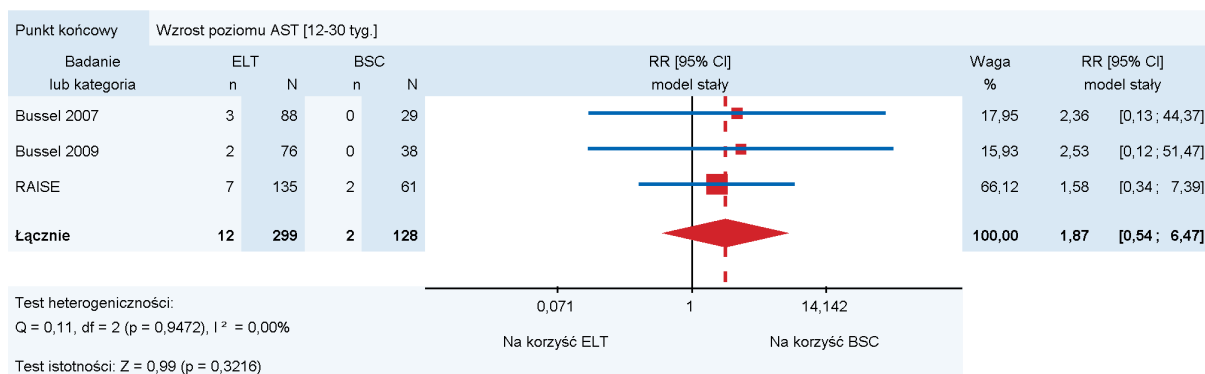


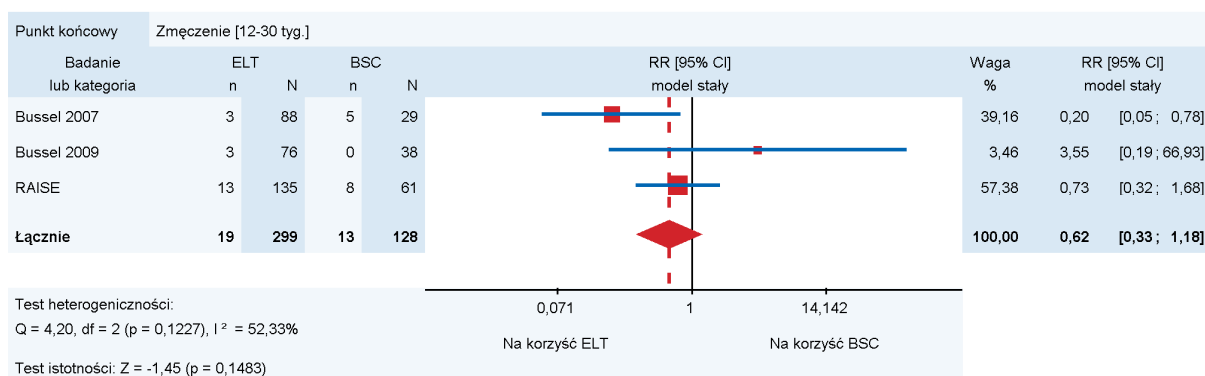
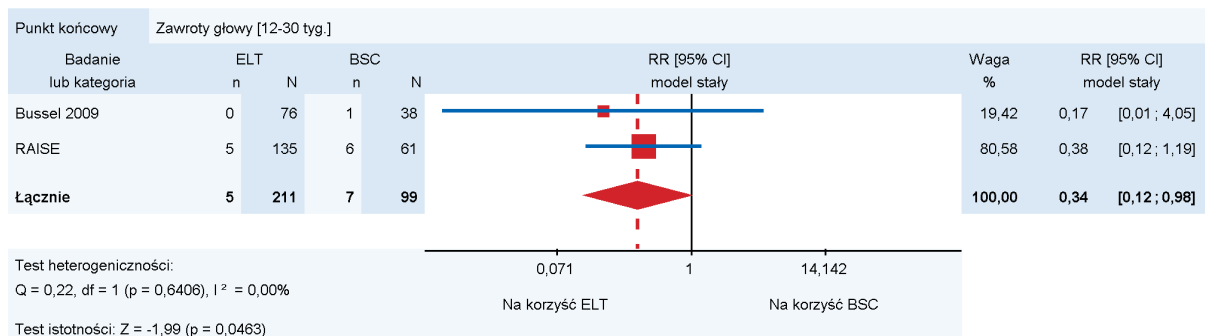




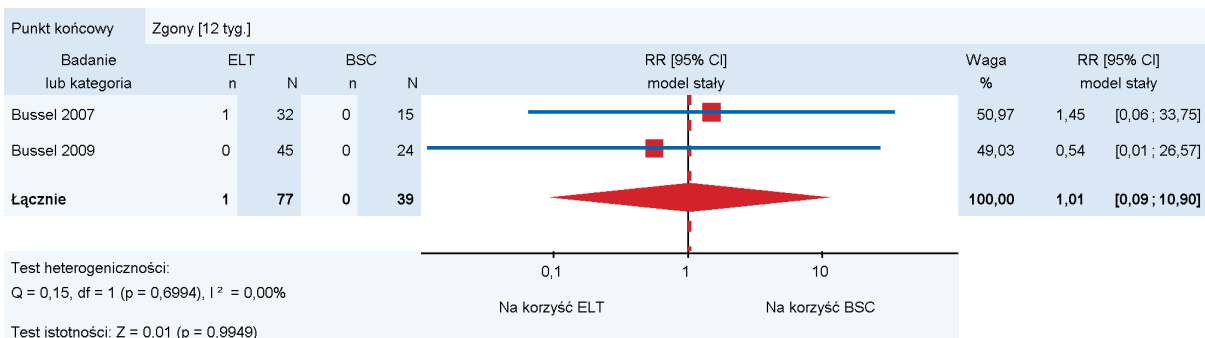
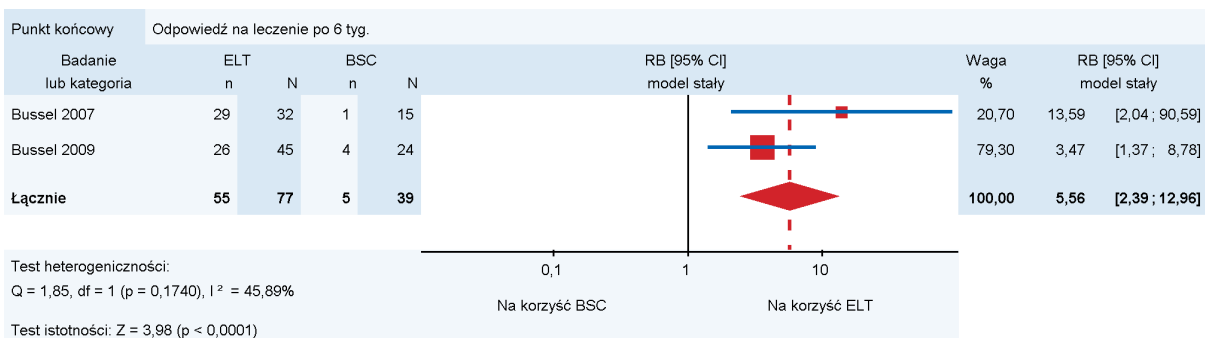




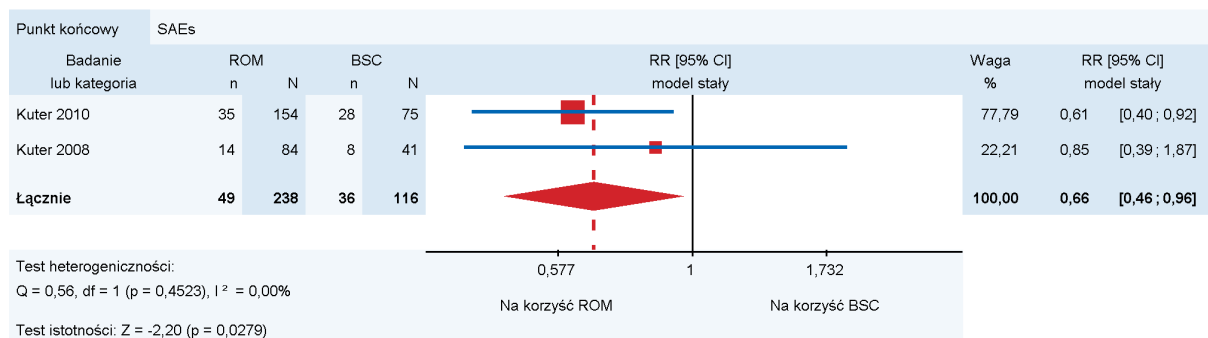
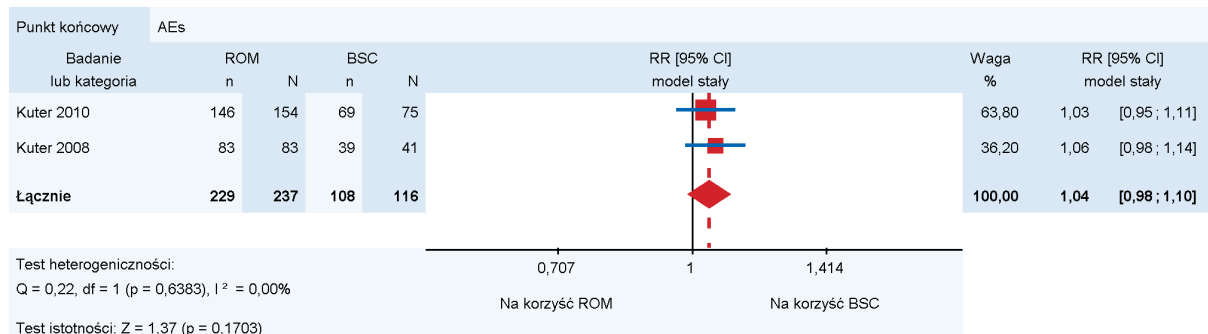
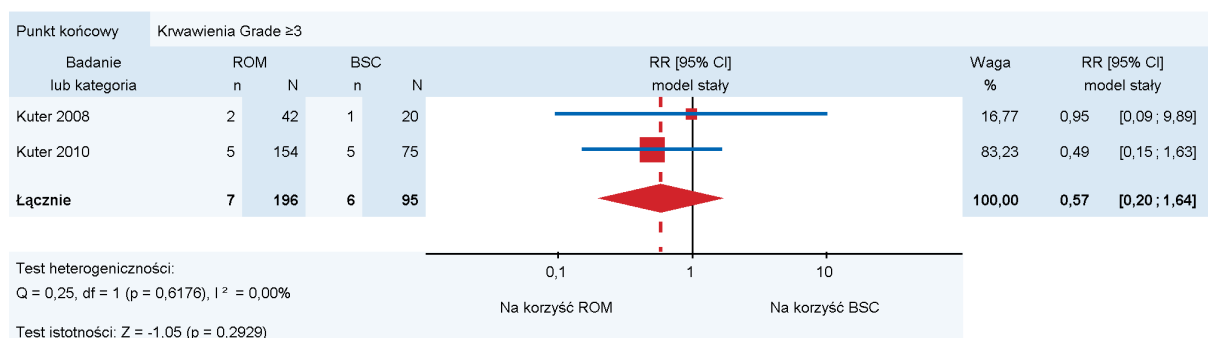
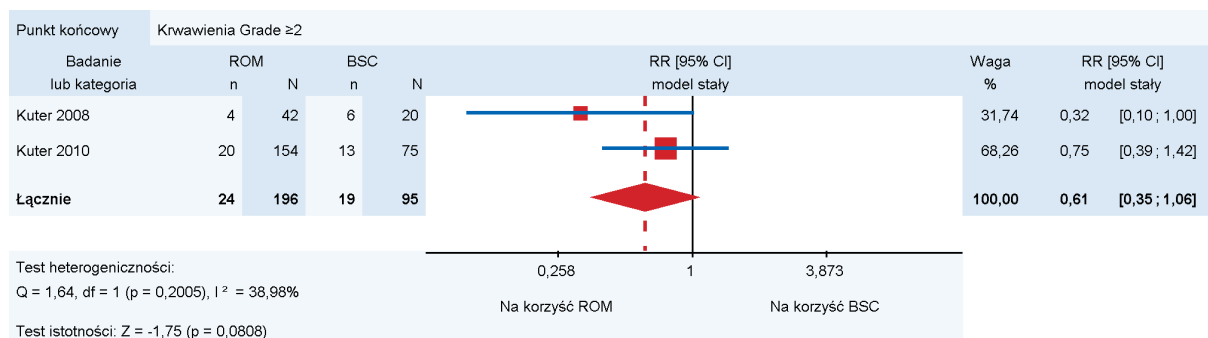


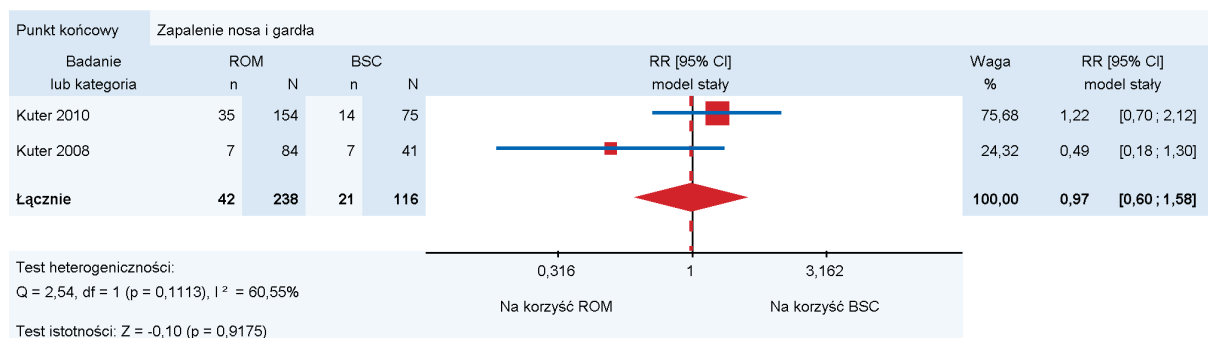


E.1.2. Populacja bez SPL



E.2. Romiplostym





Aneks F. Porównanie pośrednie

F.1. Metodyka

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem wg Buchera każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (BSC), wyznaczając parametr OR wraz z przedziałem ufności. [1] Następnie obliczono wartość tego parametru dla porównania między eltrombopagiem a romiplostymem. Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

W_{AK} – łączny efekt dla A vs K,

W_{BK} – łączny efekt dla B vs K,

W_{AB} – łączny efekt dla A vs B,

\overline{W}_p (\underline{W}_p) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

Uwaga: w przypadku ilorazu szans W oznacza $\ln OR$.

A – interwencja (eltrombopag), B – komparator (romiplostym), K – placebo.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - \underline{W}_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

gdzie:

$p = AK, BK$

$u(1 - \frac{\alpha}{2})$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, gdzie: α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}),$$

$$\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

Jako wynik porównania pośredniego podano iloraz szans (OR) dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

F.2. Wyniki porównania pośredniego eltrombopagu z romiplostyem w populacji pacjentów po splenektomii

Analiza w podgrupie pacjentów bez splenektomii została przeprowadzona na podstawie wyników badania Kuter 2008, oraz subpopulacji chorych, którzy nie przebyli zabiegu usunięcia śledziony pochodzącej z badania RAISE. **Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELT a ROM odnośnie do wszystkich analizowanych punktów końcowych**, w tym odpowiedzi trwałej lub przejściowej, odpowiedzi trwałej, krwawień stopnia ≥ 2 , i stopnia ≥ 3 , leczenia ratunkowego oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (Tabela 122).

Uzyskane wyniki należy interpretować, mając na uwadze istnienie poważnych ograniczeń, związanych z metodą analizy (porównanie pośrednie), a przede wszystkim wynikających ze znacznego stopnia heterogeniczności pomiędzy badaniami dla porównywanych opcji, która dotyczy:

- charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach
 - różne ryzyko wyjściowe w zakresie analizowanych punktów końcowych;
- definicji poszczególnych punktów końcowych, w tym:
 - definicji odpowiedzi na leczenie, która została oparta na pomiarach liczby płytek w badaniu dla ROM wykonywanych co tydzień, podczas gdy nie wszyscy pacjenci w badaniu dla ELT byli badani tak często,
 - definicji nasilenia krwawień, które w badaniu dla ELT były oceniane za pomocą powszechnie stosowanej skali CTCAE opracowanej przez NCI, natomiast w badaniach dla ROM stosowano 5-stopniową skalę,
 - definicji leczenia ratunkowego, które w badaniu dla ELT obejmowało zastosowanie nowego leku w terapii ITP, zwiększenie dawki terapii ITP stosowanej w *baseline*, transfuzję płytek lub SPL, z kolei w badaniu dla ROM leczenie ratunkowe obejmowało zastosowanie nowego leku (w tym IVIG, anty-D, GKS), zwiększenie terapii dodatkowej ITP stosowanej w *baseline* lub transfuzję płytek.

Tabela 122.

Porównanie pośrednie (metodą Buchera) eltrombopagu z romiplostyem – pacjenci bez splenektomii

Porównanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]
Odpowiedź trwała lub przejściowa^{a,c} – populacja ITT badania RAISE			
ELT vs BSC^a	61/85 (72)	6/41 (15)	14,83 [5,53; 39,76]

Porównanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]
ROM vs BSC	36/41 (88)	3/21 (14)	43,20 [9,27; 201,33]
ELT vs ROM	97/126 (77)	9/62 (15)	0,34 [0,06; 2,14]
Odpowiedź trwała lub przejściowa^{b,c} – populacja PP badania RAISE			
ELT vs BSC^b	51/58 (88)	5/27 (19)	32,06 [9,17; 112,09]
ROM vs BSC	36/41 (88)	3/21 (14)	43,20 [9,27; 201,33]
ELT vs ROM	87/99 (88)	8/48 (17)	0,74 [0,10; 5,40]
Odpowiedź trwała^{a,c} – populacja ITT badania RAISE			
ELT vs BSC^a	43/85 (51)	3/41 (7)	12,97 [3,72; 45,26]
ROM vs BSC	25/41 (61)	1/21 (5)	31,25 [3,81; 256,24]
ELT vs ROM	68/126 (54)	4/62 (6)	0,41 [0,04; 4,80]
Odpowiedź trwała^{b,c} – populacja PP badania RAISE			
ELT vs BSC^b	38/58 (66)	3/27 (11)	15,20 [4,07; 56,71]
ROM vs BSC	25/41 (61)	1/21 (5)	31,25 [3,81; 256,24]
ELT vs ROM	63/99 (64)	4/48 (8)	0,49 [0,04; 5,82]
Krwawienia stopnia ≥2.			
ELT vs BSC	8/85 (9)	5/41 (12)	0,75 [0,23; 2,45]
ROM vs BSC	4/42 (10)	6/20 (30)	0,25 [0,06; 1,00]
ELT vs ROM	12/127 (9)	11/61 (18)	3,05 [0,48; 19,16]
Krwawienia stopnia ≥3.			
ELT vs BSC	3/85 (4)	2/41 (5)	0,71 [0,11; 4,44]
ROM vs BSC	2/42 (5)	1/20 (5)	0,95 [0,08; 11,14]
ELT vs ROM	5/127 (4)	3/61 (5)	0,75 [0,03; 6,13]
Leczenie ratunkowe ogółem			
ELT vs BSC	14/85 (16)	15/41 (37)	0,34 [0,15; 0,80]
ROM vs BSC	7/41 (17)	13/21 (62)	0,13 [0,04; 0,42]
ELT vs ROM	21/126 (17)	28/62 (45)	2,70 [0,62; 11,77]
AEs ogółem			
ELT vs BSC	69/85 (81)	36/41 (88)	0,60 [0,20; 1,77]
ROM vs BSC	83/83 (100)	39/41 (95)	10,57 [0,50; 225,39]
ELT vs ROM	152/168 (90)	75/82 (91)	0,06 [0,002; 1,46]

a) Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT z badania RAISE (analiza *post-hoc*),

b) obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem populacji PP z badania RAISE (analiza *post-hoc*),

c) w badaniu Kuter 2008 skuteczność oceniano w populacji PP.

Aneks G. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

Tabela 123.
Formularz do oceny badań nRCT i obserwacyjnych

Kryteria	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM						
Miejsca badania						
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?						
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?						
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?						
4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?						
5. Czy badanie było prospektywne?						
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?						
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?						
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?						
9. Czy badanie miało grupę kontrolną?						
Suma punktów (max. 9 pkt)						

Tabela 124.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias*, RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 125.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obciążone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznane ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zapieczętowanych kopert.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.

- Otwarty system alokacji (np. listy kodów);
- Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przezroczyste);
- System oparty na dacie urodzenia;
- System oparty na numerze kartoteki;
- Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów selekcji.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zapieczętowania).

ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem detekcji.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

Którekolwiek z poniższych:

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

<p>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.</p>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
<p>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.</p>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania); • W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

<p>Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.</p>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; • Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.
<p>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.</p>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; • Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
<p>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.</p>	<p>Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.</p>

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

<p>Kryteria określające niskie ryzyko błędów.</p>	<p>Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.</p>
<p>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.</p>	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfalszowania badań; • Inne.
<p>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.</p>	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.