



IGNORANTIA NOCET

Nplate[®] (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Amgen Sp. z o. o.

Warszawa, 20.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

20 września 2019 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.21.2019.KMu.3 z dnia 7 czerwca 2019 r. oraz OT.4331.22.2019.PW.5 z dnia 14 czerwca 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 listopada 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊕ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊕ Opis badań pierwotnych włączonych do analizy; ⊕ Opis włączonych opracowań wtórnych; ⊕ Opis punktów końcowych w populacji pediatrycznej; ⊕ Ocena jakości badań; ⊕ Kontrola obliczeń; ⊕ Podsumowanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊕ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊕ Opis badań pierwotnych włączonych do analizy; ⊕ Opis punktów końcowych w populacji dorosłych; ⊕ Opis dodatkowej oceny bezpieczeństwa; ⊕ Kontrola obliczeń; ⊕ Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis badań pierwotnych włączonych do analizy.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	12
Streszczenie	15
1. Cel analizy.....	34
2. Metodyka.....	34
3. Przegląd systematyczny	36
3.1. Źródła danych	36
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	37
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	38
3.3.1. Strategia wyszukiwania	38
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	39
3.3.3. Badania włączone	40
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	43
3.4.1. Strategia wyszukiwania	43
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	44
3.4.3. Badania włączone	47
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla ELT	52
3.5.1. Strategia wyszukiwania	52
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	53
3.5.3. Badania włączone	55


3.6. Ocena jakości badań.....	58
3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	58
3.8. Włączone badania pierwotne	68
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	68
3.8.2. Punkty końcowe	86
3.8.3. Ocena w skali GRADE.....	115
3.8.4. Ocena jakości informacji	117
3.8.5. Ocena homogeniczności badań włączonych do porównań pośrednich i metaanaliz	125
3.8.6. Ekstrakcja danych	139
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	139
A. Populacja dorosłych	143
3.10. Ocena skuteczności ROM względem PLC – populacja dorosłych chorych po splenektomii	143
3.10.1. Jakość życia.....	143
3.10.2. Odpowiedź na leczenie	146
3.10.3. Leczenie wspomagające i ratunkowe	148
3.11. Ocena skuteczności ROM względem ELT – porównanie pośrednie dla populacji dorosłych chorych po splenektomii.....	150
3.11.1. Jakość życia.....	150
3.11.2. Odpowiedź na leczenie	155

3.12. Ocena skuteczności ROM względem ELT na podstawie retrospektywnego badania <i>Mazza 2016</i> – populacja dorosłych chorych po splenektomii	157
3.12.1. Odpowiedź na leczenie	157
3.13. Uzupełniająca analiza skuteczności na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych – populacja dorosłych chorych po splenektomii	159
3.14. Ocena bezpieczeństwa ROM względem PLC	163
3.14.1. Populacja dorosłych chorych po splenektomii	164
3.14.2. Populacja dorosłych chorych ogółem (po splenektomii oraz bez splenektomii)	168
3.15. Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT – porównanie pośrednie	178
3.15.1. Populacja dorosłych chorych po splenektomii	178
3.15.2. Populacja dorosłych chorych ogółem (po splenektomii oraz bez splenektomii)	180
3.16. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych	193
3.16.1. Populacja dorosłych chorych po splenektomii	193
3.16.2. Populacja dorosłych chorych ogółem (po splenektomii oraz bez splenektomii)	197
3.17. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego (ocena bezpieczeństwa praktycznego) – populacja dorosłych chorych po splenektomii	220
3.17.1. Epizody krwawień o ≥ 3 . stopniu nasilenia	220
3.17.2. Hospitalizacje związane z ITP	221
3.17.3. Zgon z powodu działań niepożądanych	221

3.17.4. Ciężkie działania niepożądane	222
3.17.5. Działania niepożądane	222
B. Populacja pediatryczna	224
3.18. Ocena skuteczności ROM względem PLC – populacja pediatryczna	224
3.18.1. Jakość życia	225
3.18.2. Odpowiedź na leczenie	229
3.18.3. Liczba płytek krwi	238
3.18.4. Leczenie towarzyszące i ratunkowe	238
3.19. Ocena skuteczności ROM względem ELT – porównanie pośrednie dla populacji pediatrycznej	244
3.19.1. Jakość życia	244
3.19.2. Odpowiedź na leczenie	248
3.19.3. Leczenie ratunkowe	257
3.20. Ocena skuteczności ROM względem ELT na podstawie badań retrospektywnych	259
3.20.1. Odpowiedź na leczenie	259
3.20.2. Leczenie wspomagające i ratunkowe	263
3.21. Uzupełniająca analiza skuteczności na podstawie badania jednoramiennego <i>Busse 2015a</i>	264
3.21.1. Odpowiedź na leczenie	264
3.21.2. Leczenie wspomagające i ratunkowe	266
3.22. Ocena bezpieczeństwa ROM vs PLC – populacja pediatryczna	267

3.22.1. Zgon.....	268
3.22.2. Ciężkie działania niepożądane	271
3.22.3. Działania niepożądane	272
3.22.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	275
3.22.5. Zdarzenia niepożądane	279
3.22.6. Krwawienia.....	293
3.22.7. Przeciwciała neutralizujące	300
3.23. Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT – porównanie pośrednie	302
3.23.1. Zgony	302
3.23.2. Ciężkie działania niepożądane	305
3.23.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	307
3.23.4. Zdarzenia niepożądane	311
3.23.5. Krwawienia.....	321
3.24. Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT na podstawie badań retrospektywnych	323
3.24.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	323
3.24.2. Zdarzenia niepożądane	324
3.24.3. Krwawienia.....	327
3.24.4. Przeciwciała neutralizujące	327
3.25. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badania jednoramiennego <i>Bussel 2015a</i>	327
3.25.1. Zgon.....	328

3.25.2. Ciężkie działania niepożądane	328
3.25.3. Działania niepożądane	329
3.25.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	329
3.25.5. Zdarzenia niepożądane	330
3.25.6. Przeciwciała neutralizujące	334
C. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	334
3.26. [REDACTED]	335
3.27. [REDACTED]	339
D. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych	340
3.28. Ocena skuteczności	340
3.28.1. Odpowiedź na leczenie	340
3.28.2. Terapia ratunkowa	341
3.29. Ocena bezpieczeństwa	342
3.29.1. Zgony	342
3.29.2. Ciężkie działania niepożądane	343
3.29.3. Działania niepożądane	344
3.29.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	345
3.29.5. Zdarzenia niepożądane	346
3.29.6. Przeciwciała neutralizujące	355
3.29.7. Krwawienia	355

3.30. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	358
3.31. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	359
3.31.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>PRAC 2016</i>	359
3.31.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2017</i>	359
3.31.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	362
3.31.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB.....	373
3.31.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports..	374
3.31.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	376
4. Ograniczenia.....	377
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	383
A. Populacja dorosłych	383
B. Populacja pediatryczna	390
	
D. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych	402
5.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	404
5.2. Wnioski końcowe	406
6. Dyskusja	408
7. Załączniki	418
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	418
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	420

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	422
7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	423
7.5. Charakterystyka badań pierwotnych i innych badań włączonych do analizy.....	426
7.5.1. Populacja dorosłych	426
7.5.2. Populacja pediatryczna	441
[REDACTED]	
7.5.4. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa ROM	477
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	483
7.6.1. I etap.....	483
7.6.2. II etap.....	485
7.6.3. III etap.....	494
7.7. Skale oceny jakości badań.....	497
7.8. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania ROM vs PLC uwzględnionych w porównaniu pośrednim z ELT	505
7.9. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania ELT vs PLC	511
7.9.1. Ocena skuteczności	511
7.9.2. Ocena bezpieczeństwa	512
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	517
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	518
8. Spis tabel	520

9. Spis rysunków	532
10. Bibliografia.....	534

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
b/d	brak danych
BRE	ang. <i>bleeding-related episodes</i> – epizody związane z krwawieniem
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
ELT	eltrombopag
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> – kwestionariusz opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich, służący do oceny jakości życia w 5 obszarach
FACIT-Fatigue	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii w chorób przewlekłych – domena zmęczenia
FACT-Th6	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Thrombocytopenia</i> – ocena funkcjonowania w terapii przeciwnowotworowej – trombocytopenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Ig anty-D	immunoglobulina anty-D
IgIV	immunoglobulina dożylna

Skrót	Rozwinięcie
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITP	ang. <i>immune thrombocytopenic purpura</i> – pierwotna małopłytkowość immunologiczna
ITP-PAQ	ang. <i>Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz pomiaru jakości życia wśród chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWG	ang. <i>International Working Group</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza
KIT	ang. <i>Kids' immune thrombocytopenia tool</i> – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MEI-SF	ang. <i>Motivation and Energy Inventory – Short Form</i> – kwestionariusz oceny jakości życia pod względem motywacji i energii – krótka wersja
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie (w niektórych przypadkach – liczba epizodów)
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie oceniono
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie

Skrót	Rozwinięcie
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RAEB-1	ang. <i>refractory anemia with excess of blasts</i> – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
ROM	romiplostym
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36v2	ang. <i>Short Form-36, Version 2</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
SOC	ang. <i>standard of care</i> – terapia standardowa
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TPO	trombopoetyna
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Nplate® (ROM, romiplostym) stosowanego w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną; ITP, ang. *immune thrombocytopenic purpura*), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

WYBÓR KOMPparatorÓW

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Nplate® (romiplostym), obejmuje:

- ⊕ dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po wykonanej splenektomii, u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują

objawy skazy krwotocznej oraz z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny);

- ⊕ dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny).

[Redacted text block]

Populacja docelowa obejmuje węższą grupę chorych niż wskazana w *Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Nplate®*, gdyż w przypadku chorych dorosłych uwzględnia wyłącznie chorych po wykonanym zabiegu splenektomii. Zawężenie populacji docelowej ma na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanej grupy chorych, u których występuje największe zapotrzebowanie odnośnie refundacji nowej, skutecznej opcji terapeutycznej.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego* uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla analizowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są:

- ⊕ **eltrombopag** (ELT) – w populacji dzieci i dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (tj. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny);

- ⊕ [Redacted text block]

Wybór komparatorów jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi AOTMiT*.

WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 11 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Pomimo, że w niniejszym dokumencie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych publikacjach przeszukiwanie baz przeprowadzono co najmniej rok temu, dlatego przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Ponadto, w odnalezionych publikacjach dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ROM w populacji dorosłych chorych po splenektomii były ograniczone.

Populacja dorosłych

W wyniku II etapu przeglądu do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie *Kuter 2008* (wraz z publikacjami przedstawiającymi dodatkowe wyniki do tego badania) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM względem placebo (PLC). Ponadto, w raporcie uwzględniono wyniki z retrospektywnego, obserwacyjnego badania *Mazza 2016*, w którym dokonano porównania ROM względem ELT. Do analizy włączono także wyniki z badań jednoramiennych eksperymentalnych – *Janssens 2015* (wraz z abstraktem konferencyjnym *Janssens 2011*), *Kuter 2013*, *Gernsheimer 2010* (wyniki dla fazy przedłużonej) i *Busse 2009* oraz z badania jednoramiennego obserwacyjnego – *Steurer 2017*. Do analizy włączono także publikację *Rodeghiero 2013* (wraz z publikacjami *Cines 2015* (wraz z abstraktem konferencyjnym *Cines 2012*) i *Cines 2017*), w której przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ROM u chorych na ITP na podstawie zbiorczego zestawienia wyników z wielu badań klinicznych.


Ponieważ w ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia, umożliwiające bezpośrednio porównanie terapii ROM z refundowanym w Polsce

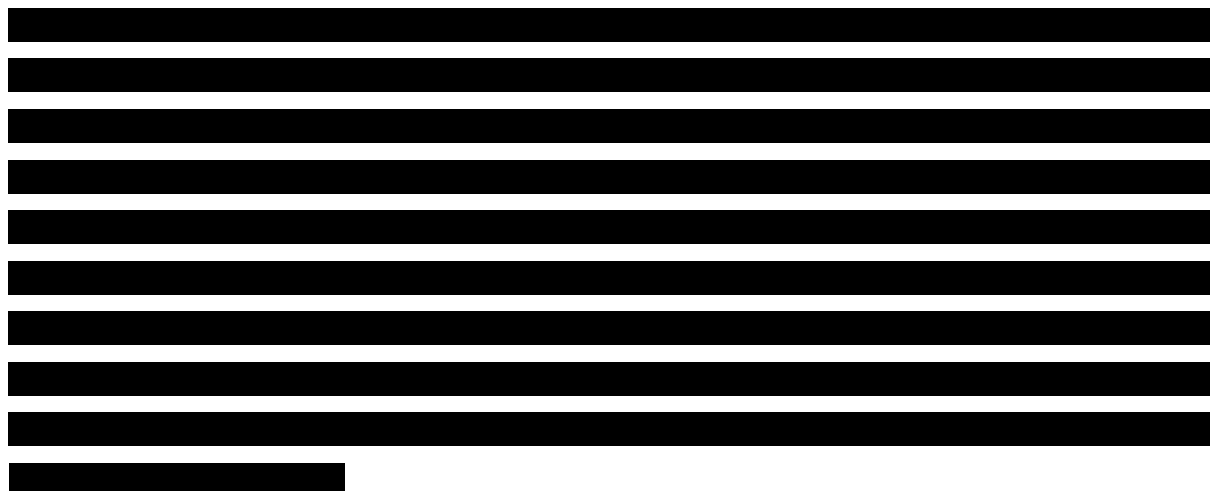
komparatorem, którym jest eltrombopag, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii ROM vs ELT. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepione porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELT vs PLC (badanie *Cheng 2011* wraz z publikacjami dodatkowymi).

Populacja pediatryczna

Do analizy włączono badanie *Tarantino 2016* (wraz z publikacjami dodatkowymi – *Mathias 2016* oraz abstraktami konferencyjnymi – *Tarantino 2015* i *Mathias 2015*), badanie *Bussel 2011* (wraz z publikacją *Klaassen 2012* i abstraktem konferencyjnym *Blanchette 2010*) oraz badanie *Elalfy 2011* (wraz z abstraktem konferencyjnym *Elalfy 2010*) porównujące ROM vs PLC. W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Bussel 2011*. Ponadto, w raporcie uwzględniono wyniki z retrospektywnych, wielośrodkowych badań *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014*, w których dokonano porównania ROM względem ELT. Do analizy włączono także wyniki z jednoramiennego badania *post-hoc Bussel 2015a*, w którym wzięli udział chorzy stosujący ROM i biorący uprzednio udział w badaniu *Bussel 2011* oraz w badaniach przedłużonych.

Ponieważ w ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia, umożliwiającego bezpośrednio porównanie terapii ROM z refundowanym w Polsce komparatorem, którym jest eltrombopag, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii ROM vs ELT. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepione porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELT vs PLC (badanie *PETIT* (publikacja *Bussel 2015*) i *PETIT2* (publikacja *Grainger 2015*) wraz z publikacjami dodatkowymi).





Skuteczność

Populacja dorosłych

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego w populacji chorych po splenektomii

Analiza skuteczności ROM wykazała jego istotnie statystycznie większą skuteczność względem PLC w odniesieniu do zmiany jakości życia chorych (domeny: objawy, niepokój, aktywność społeczna, zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem) ocenianej za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ¹ po 24 tyg. terapii. Dla objawów, niepokoju, aktywności społecznej i objawów menstruacyjnych kobiet zmianę względem wartości początkowej, jak również dla różnicy względem braku zastosowania stałej terapii można uznać za istotną klinicznie. Podobnie, za zmianę istotną klinicznie uznano różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny płodności (u kobiet). Dla zdrowia psychicznego i ogólnej jakości życia różnicę istotną klinicznie wykazano dla zmiany względem wartości początkowych.

Znamienną statystycznie przewagę ROM względem PLC wykazano również w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem, jak również trwałej odpowiedzi

¹ ang. *Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire* – kwestionariusz pomiaru jakości życia wśród chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

płytkowej. Niskie wartości parametrów NNT² (tj. 2-4) wskazują na dużą siłę interwencji. Ponadto, czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych ROM niż PLC.

Wykazano także, że po zastosowaniu terapii ROM liczba chorych, która zaprzestała stosować leczenie wspomagające była znamienne statystycznie wyższa, a liczba chorych przyjmujących doraźne leczenie ratunkowe istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą kontrolną. Dla powyższych zmiennych dychotomicznych uzyskano niskie wartości parametru NNT, co świadczy o dużej sile interwencji.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie w populacji chorych po splenektomii

Wykonane zestawienie wyników dotyczących jakości życia³ wykazało, że zarówno dla porównania ROM vs PLC, jak i ELT vs PLC można zaobserwować znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść grup badanych (TPO-RA). Jak wspomniano powyżej, w badaniu *Kuter 2008* chorzy po splenektomii w wyniku zastosowania terapii romiplostymem wykazali istotnie statystycznie większą poprawę w wynikach kwestionariusza ITP-PAQ, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w 4 z 10 skal ITP-PAQ, tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem. Z kolei, w badaniu *Cheng 2011* zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść ELT w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36v2⁴ dla domeny oceniającej ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalności, ograniczeń związanych ze stanem emocjonalnym oraz komponenty psychiczne ogółem. Istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC wykazano także w przypadku wyniku ogólnego w skali FACT-Th6⁵.

² ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

³ ze względu na zastosowanie odmiennych kwestionariuszy oceny jakości życia we włączonych do analizy badaniach dla ROM i dla ELT, nie wykonano porównania pośredniego dla tego punktu końcowego. Jednakże biorąc pod uwagę, iż ocena jakości życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, zdecydowano się na wykonanie zestawienia wyników dla badań porównujących ROM vs PLC (populacja dorosłych chorych po splenektomii – badanie *Kuter 2008*) oraz ELT vs PLC (populacja chorych ogółem – badanie *Cheng 2011*)

⁴ ang. *Short Form-36, Version 2* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja

⁵ ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Thrombocytopenia* – ocena funkcjonowania w terapii przeciwnowotworowej – trombocytopenia

Analiza skuteczności wykazała znamiennej statystycznie przewagę ROM nad ELT w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem. Niska wartość parametru NNT równa 4, wskazuje na dużą siłę interwencji. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla częstości występowania trwałej odpowiedzi na leczenie.

ROM vs ELT – ocena na podstawie badania retrospektywnego w populacji chorych po splenektomii

W retrospektywnym badaniu *Mazza 2016*, w czasie 260 tyg. odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u zbliżonego odsetka chorych w grupie stosującej ROM i w grupie otrzymującej ELT. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w badaniu także w przypadku oceny częstości występowania u chorych całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie i braku odpowiedzi na leczenie.

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM – ocena na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych w populacji dorosłych chorych po splenektomii

Wyniki dot. odpowiedzi na leczenie były zróżnicowane i zależne od okresu obserwacji, różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać z różnic w definiowaniu punktu końcowego. Odpowiedź płytkową w badaniu *Janssens 2015* (ocenianą po maksymalnie 208 tyg.) oraz w badaniu *Kuter 2013* (ocenianą po maksymalnie 277 tyg.) uzyskało odpowiednio 88,0% i 90,5% chorych. Z kolei, w badaniu *Busse 2009* w okresie 52 tygodni częstość występowania odpowiedzi płytkowej wyniosła 61,4%.

Populacja pediatryczna

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego

Na podstawie wyników z badań *Tarantino 2016* i *Busse 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza KIT⁶, zarówno dla domen dot. oceny wpływu ITP na jakość życia chorego, jak i ich opiekunów. Biorąc pod uwagę wartości MID dla oceny wpływu ITP na życie chorego na

⁶ ang. *Kids' immune thrombocytopenia tool* – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

podstawie jego samodzielnej oceny oraz wartości MID dla oceny wpływu ITP na opiekuna chorego, można stwierdzić, iż uzyskane wyniki w obu grupach były istotne klinicznie. Znamiennej statystycznie różnicę między grupami wykazano natomiast dla oceny wpływu ITP na życie opiekuna chorego w badaniu *Bussef 2011*. Według danych przedstawionych przez autorów badania *Klaassen 2012* największą poprawę w zakresie jakości życia odnotowano w domenie związanej z aktywnością dziecka. Wynik uzyskany w grupie badanej był istotny klinicznie.

W 18.-25. tyg. badania *Tarantino 2016* trwałą odpowiedź płytkową obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ROM w porównaniu z PLC, zarówno w populacji ogółem, jak i dla większości analizowanych podgrup w podziale na wiek, płeć, pochodzenie czy obecność krwawienia oraz w grupie chorych, u których czas trwania ITP wynosił >12 miesięcy. Podobne wyniki zaobserwowano także w przypadku oceny całkowitej odpowiedzi płytkowej. Istotnie statystycznie częściej w grupie ROM niż w grupie PLC występowała także odpowiedź płytkowa ogółem (analiza *post-hoc*) w 25. tyg. badania. Znamiennej statystycznie różnicę wskazującą na korzyść ROM obserwowano także dla odpowiedzi płytkowej ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tyg. (18.-25. tydzień). W badaniu *Bussef 2011* trwałą odpowiedź płytkową i całkowitą odpowiedź płytkową odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Także w badaniu *Elalfy 2011* odsetek chorych, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie był większy wśród chorych stosujących ROM niż PLC. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz także wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania trwałej i całkowitej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących ROM niż chorych w grupie PLC, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Podobnie w przypadku metaanalizy w podgrupie chorych w wieku od 12. do poniżej 18. r.ż., całkowita odpowiedź płytkowa występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a wartość parametru NNT wynosiła w tym przypadku 2.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniu *Tarantino 2016* był dłuższy w grupie PLC niż w grupie ROM. Na podstawie dostępnych danych, niemożliwe było określenie istotności statystycznej różnic między grupami. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był zaś istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM niż w grupie PLC (w tym w podgrupie chorych w wieku od 6. do <12. r.ż. i od 12. do <18. r.ż.). W badaniu *Bussef 2011* czas trwania odpowiedzi na leczenie według p-wartości wskazanej przez autorów badania także był istotnie statystycznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej.

Mediana liczby płytek krwi w badaniu *Tarantino 2016*, od 8. tygodnia badania, w grupie ROM wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$. W badaniu *Elalfy 2011* i *Bussel 2011* mediana liczby płytek krwi po odpowiednio 15 i 13 tygodniach obserwacji była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Istotność statystyczną różnicy między grupami można określić jedynie w przypadku badania *Elalfy 2011* (p-wartość wskazana przez autorów wskazuje, że różnica między grupami była znamienna statystycznie).

W badaniach *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* częstość stosowania leczenia ratunkowego była podobna w obu grupach. Nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic między chorymi stosującymi ROM i PLC. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych w wieku od 1. do <3. r.ż. w badaniu *Bussel 2011*, w której częstość stosowania leczenia ratunkowego była większa w grupie kontrolnej niż badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie

Zestawienie wyników dotyczących jakości życia⁷ wykazało, że istotną statystycznie różnicę między ramionami badania wskazującą na korzyść interwencji badanej odnotowano jedynie w badaniach porównujących ROM vs PLC (wynik dot. wpływu ITP na życie opiekuna chorego (ang. *Parent Impact*) w czasie 13 tygodni). Istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do oceny wpływu ITP na życie chorego / opiekuna chorego – na podstawie kwestionariusza KIT, nie zaobserwowano natomiast w badaniu porównującym ELT względem PLC.

Na podstawie porównania pośredniego metaanaliz wyników z badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* oraz *PETIT* i *PETIT2* nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie (trwałej i całkowitej).

⁷ ze względu na rozbieżności w ocenie kategorii jakości życia według kwestionariusza KIT w badaniach dla ROM i dla ELT, nie wykonano porównania pośredniego. Jednakże biorąc pod uwagę istotność kliniczną tego punktu końcowego, zdecydowano się na wykonanie zestawienia wyników dla badań dla ROM vs PLC oraz badania *PETIT*, w którym przedstawiono wyniki dot. jakości życia dla porównania ELT vs PLC.

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. średnia liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$) w populacji ogólnej w badaniu *Busse1 2011* był dłuższy w grupie ROM niż w przypadku chorych stosujących ELT w badaniu *PETIT2* (odpowiednio 5,65 tyg. vs 3,3 tyg.). W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek również wykazano, że średni czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupach stosujących ROM w badaniu *Tarantino 2016* niż w grupach otrzymujących ELT w badaniu *PETIT2*. W podgrupach, w których obliczenie wyniku porównania pośredniego było możliwe tj. chorych od 12. do <18. r.ż. i chorych od 6. do <12. r.ż., różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ROM.

Istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT nie odnotowano w odniesieniu do częstości stosowania leczenia ratunkowego.

ROM vs ELT – badania retrospektywne

W badaniu *Neunert 2016*, odpowiedź płytkową zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. W publikacji *Neunert 2016* analizowano także odpowiedź płytkową ocenianą subiektywnie przez chorego jako stabilną, przerywaną i zmniejszającą się. Najwięcej chorych uzyskało stabilną odpowiedź płytkową. Dla stabilnej, przerywanej i zmniejszającej się odpowiedzi płytkowej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Odnotowano je jedynie w przypadku innych definicji odpowiedzi płytkowej, gdzie zaobserwowano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie ELT niż ROM. W badaniu *Ramaswamy 2014*, odpowiedź na leczenie zaobserwowano u nieznacznie wyższego odsetka chorych w grupie ROM niż w grupie ELT. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Zbliżone odsetki chorych w grupie ROM i ELT i brak różnic znamienych statystycznie między grupami odnotowano także w przypadku oceny najlepszej i mierzonej w 8 tyg. całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz częściowej odpowiedzi płytkowej.

W odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w badaniach *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014*.

W badaniu *Neunert 2016* nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do częstości stosowania leczenia ratunkowego.

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM – ocena na podstawie jednoramiennego badania *Bussel 2015a*

W badaniu *Bussel 2015a* w czasie ponad 244 tygodni obserwacji odpowieź na leczenie definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$ i $\geq 400 \times 10^9/l$ uzyskało odpowiednio około 96% i 50% chorych. U chorych przez 84,3% tygodni (mediana) występowała odpowiedź płytkowa.

U 14 (63,6%) chorych uczestniczących w badaniu *Bussel 2015a* zastosowano terapię wspomagającą, przy czym jak wskazują autorzy publikacji częstość stosowania tej terapii spadała w czasie. Natomiast u 8 (36,4%) chorych w badaniu zastosowano terapię ratunkową (w tym przetoczenie płytek u 1 chorego).

Bezpieczeństwo

Populacja dorosłych

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego

W populacji chorych po splenektomii analiza zidentyfikowanych punktów końcowych tj. częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych i krwawień, dla większości z nich nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykazano jednak, że częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem oraz konieczność zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego związanego z epizodem krwawienia były istotnie statystycznie niższe u chorych stosujących ROM. Istotnym jest również odnotowanie faktu, że dla istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego jakim jest częstość występowania krwawień o co najmniej 3. stopniu nasilenia, pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami częstość ich występowania była o około 10% niższa w grupie ROM.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie

W populacji chorych po splenektomii analiza bezpieczeństwa ROM względem ELT możliwa była jedynie dla oceny częstości występowania krwawień. Porównanie pośrednie ROM i ELT dotyczące częstości występowania krwawień o ≥ 2 . i o ≥ 3 . stopniu nasilenia nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami.

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM – ocena na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych

W populacji chorych po splenektomii w badaniach odnotowano nieliczne zgony ogółem (maksymalnie u 3,8% chorych. Ciężkie działania niepożądane odnotowano z częstością 0,170 zdarzeń na 100 pacjento-tygodni. U 2 (1,0%) chorych wystąpiły odpowiednio zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz zdarzenia związane ze szpikiem kostnym. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych u 5 (2,4%) chorych stosujących ROM odnotowano ciężkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Z kolei, zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano z częstością 23,8 zdarzeń na 100 pacjento-tygodni. Natomiast wyniki dot. chorych po splenektomii obejmowały występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u 2,4% chorych oraz zdarzeń związanych ze szpikiem kostnym u 1,4% chorych.

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM – ocena na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego w populacji chorych po splenektomii

W badaniu *Steurer 2017* krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły w czasie 104 tygodni obserwacji u 2,6% chorych. W związku z ITP hospitalizowano około 22% dorosłych chorych. Zgon w populacji ogółem wystąpił u 7,4% chorych, natomiast w podgrupie chorych po splenektomii zgon z powodu działań niepożądanych nie wystąpił u żadnego ze 116 chorych. Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 3,4% chorych. Działania niepożądane wystąpiły u 25,9% chorych. U 5 (4,3%) chorych wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania ROM.

Populacja pediatryczna

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego

W badaniach *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* w obu rozpatrywanych grupach nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych).

Ciężkie działania niepożądane odnotowano w badaniu *Tarantino 2016* u 1 chorego w grupie stosującej ROM (ból głowy i zakrzepica, które wystąpiły u tego samego chorego). W grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego. W badaniu *Bussel 2011* ciężkie działania niepożądane nie wystąpiły w czasie 12 tygodni u żadnego

chorego. Wynik metaanalizy badań *Tarantino 2016* i *Busse 2011* także wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną.

Działania niepożądane wystąpiły w badaniu *Busse 2011* i w badaniu *Tarantino 2016* ogółem u zbliżonego odsetka chorych stosujących ROM i PLC. W analizowanych badaniach u żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu i działania niepożądane o ≥ 4 . stopniu nasilenia. Działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły tylko u 1 chorego stosującego ROM w badaniu *Tarantino 2016*. Różnica między grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

W badaniu *Tarantino 2016*, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w czasie 24 tygodni terapii u 23,8% chorych stosujących ROM oraz u 5,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. W odniesieniu do poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, w żadnym przypadku nie odnotowano występowania znamiennych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Z kolei, w badaniu *Busse 2011* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 1 chorego w grupie ROM i nie wystąpiły w grupie PLC, a w badaniu *Elalfy 2011* nie odnotowano w żadnej z grup przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Wyniki metaanalizy badań wskazuje na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W czasie 24 tygodni terapii w badaniu *Tarantino 2016*, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły około 98% chorych w grupie ROM i u wszystkich chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu nie wystąpiły zaś u żadnego chorego w obu rozpatrywanych grupach. Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . i o ≥ 4 . stopniu nasilenia wystąpiły rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na niekorzyść grupy ROM, odnotowano jedynie w przypadku bólu jamy ustnej i gardła. W badaniu *Busse 2011* u ok. 94% chorych w grupie ROM i wszystkich chorych w grupie PLC wystąpiły zdarzenia niepożądane. W badaniu *Elalfy 2011* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6 chorych w grupie ROM i 3 chorych w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie dla żadnego z badań. Znamiennych statystycznie różnic

między grupami nie wykazano także w przypadku metaanalizy badań *Tarantino 2016*, *Busse 2011* i *Elalfy 2011* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych w powyższych badaniach także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku wyników, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanaliz istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano dla częstości występowania bólu gardła i jamy ustnej (na niekorzyść grupy ROM).

W badaniu *Tarantino 2016* krwawienia ogółem wystąpiły u ok. 83% chorych w grupie ROM i u ok. 74% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Większość odnotowanych krwawień miała 1. stopień nasilenia. Krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia, krwawienia o 4. stopniu nasilenia i krwawienia o 5. stopniu nasilenia (prowadzące do zgonu) oraz krwawienia inne niż skórne występowały w badaniu ze zbliżoną częstością w obu rozpatrywanych grupach (nie odnotowano występowania istotnych różnic między grupami). W badaniu *Busse 2011* istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w zakresie częstości występowania krwawień związanych z leczeniem, ciężkich krwawień, krwawień ogółem czy krwawień istotnych klinicznie. W badaniu *Elalfy 2011* ciężkie krwawienia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

W publikacji *EMA 2018* przedstawiono także dane dla średniej liczby złożonych epizodów krwawień w badaniu *Tarantino 2018*. W ogólnej populacji chorych średnia liczba złożonych epizodów krwawień wynosiła 1,9 w grupie ROM oraz 4,0 w grupie PLC. W przypadku podgrupy chorych u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy, średnia liczba złożonych epizodów krwawień wynosiła w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 2,1 i 4,2. W publikacji *EMA 2018* wskazano, iż z uwagi na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w przypadku częstości zastosowania terapii ratującej, odstąpiono od testowania istotności statystycznej dla różnicy między grupami dla średniej liczby złożonych epizodów krwawień. Według obliczeń własnych analityków różnice między grupami zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie chorych u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy nie były znamienne statystycznie.

W badaniach *Tarantino 2016* i *Busse 2011* w obu grupach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia przeciwciał neutralizujących.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego metaanalizowanych badań dla ROM vs PLC i ELT vs PLC nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na niekorzyść grupy ROM wykazano w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Należy jednak mieć na uwadze, iż okres obserwacji w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy. W przypadku oceny konkretnych zdarzeń (zakażenie dróg moczowych, krwawienie z nosa, wybroczyny czy gorączka) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w porównaniu pośrednim badania *Tarantino 2016* względem badań *PETIT* lub *PETIT2*.

Zarówno dla zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i konkretnych zdarzeń możliwych do oceny w ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Porównanie pośrednie metaanalizowanych badań wykazało znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania krwawień ogółem. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano natomiast w przypadku ciężkich krwawień.

ROM vs ELT – badania retrospektywne

U żadnego z chorych w obu grupach z badania *Ramaswamy 2014* nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ciężkim nasileniu.

W przypadku oceny zdarzeń niepożądanych, w badaniu *Neunert 2016* istotnie statystycznie częściej w grupie ELT niż ROM występowała trombocytoza. Według autorów badania *Ramaswamy 2014*, w grupie ROM obserwowano zdarzenia niepożądane tj. wysypka, nudności i bóle głowy. Nie występowały żadne objawy związane z krwawieniem. W grupie ELT odnotowano krwawienie z nosa i łagodne krwawienie z odbytu (każde ze zdarzeń wystąpiło u tego samego chorego, oba miały 2 punkty według skali krwawienia WHO) przy liczbie płytek

krwi wynoszącej $35 \times 10^9/l$. Obserwowano również łagodne bóle głowy. W badaniu *Ramaswamy 2014* w żadnej z grup nie odnotowano przypadków indukcji nowotworu, czy przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu krwawienia w badaniu *Neunert 2016* wynosiła 7,4 (zakres: 0,1-125) tyg. Epizody krwawienia wymagające zastosowania terapii ratunkowej (ogółem 40 epizodów) wystąpiły podczas stosowania dawki ROM 3 (zakres: 0-11) $\mu\text{g/kg}$ oraz 50 (zakres: 12,5-75) mg ELT.

W czasie 6 tygodni badania *Neunert 2016* u 1 chorego z grupy ROM odnotowano wystąpienie przeciwciał skierowanych przeciwko ROM. Chory ten nie uzyskał odpowiedzi płytkowej po zwiększeniu dawki romiplostymu do 10 $\mu\text{g/kg}$.

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM – ocena na podstawie jednoramiennego badania *Busse 2015a*

W badaniu *Busse 2015a* w czasie około 244 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ciężkiego działania niepożądanego, czy powstania przeciwciał neutralizujących.

Działania niepożądane wystąpiły u 27,3% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 31,8% chorych. U 2 chorych (9,1%) odnotowano wystąpienie grypy. Pozostałe raportowane w badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 1 chorego.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich 22 chorych, w tym u 9 (40,9%) chorych odnotowano zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Należy zauważyć, iż w badaniu u żadnego chorego nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania tj. zwłóknienie szpiku kostnego lub obecności retykuliny w szpiku kostnym i zdarzeń związanych z zakrzepicą. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych najczęściej występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy, krwawienie, ból gardła i krtani oraz wybroczyny i gorączka.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia wyników z badań klinicznych

W populacji dorosłych chorych po splenektomii, odpowiedź na leczenie ogółem zaobserwowano u ponad 82% chorych otrzymujących ROM w badaniach klinicznych. Trwała odpowiedź na leczenie wystąpiła zaś u około 68% chorych. W populacji dorosłych chorych po splenektomii wskaźnik liczby zdarzeń dotyczących zastosowania terapii ratującej na 100 pacjento-lat wynosił 263,4.

W publikacji *Cines 2017* wskazano, iż wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na 100 pacjento-lat w podgrupie chorych na ITP, u których wykonano splenektomię wynosił 1,6. Do 281. tyg. okresu obserwacji, w podgrupie chorych po splenektomii wskaźnik liczby ciężkich działań niepożądanych na 100 pacjento-lat wynosił 9,3, a wskaźnik liczby działań niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 123,1. W przypadku podgrupy chorych po splenektomii odnotowano 68,1 ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat. Wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 1 126. Wśród zdarzeń szczególnego zainteresowania odnotowano zakażenia ogółem (156,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat), w tym zakażenia oportunistyczne (8,7 zdarzeń) i zakażenia układowe (2,1 zdarzeń).

W podgrupie chorych po splenektomii wskaźnik liczby krwotoków na 100 pacjento-lat wynosił 266,1.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ROM

W dokumencie FDA i w *ChPL Nplate®* zamieszczono informacje, że stosowanie ROM może być związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: progresja zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej, powikłań zakrzepowych i zakrzepowozatorowych, czy utraty odpowiedzi na leczenie. Zdarzenia niepożądane dla ROM (w tym obserwowane po dopuszczeniu na rynek produktu leczniczego Nplate®) obejmowały m.in.: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa, nadwrażliwość, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, ból mięśni, ból kończyn i ból w nadbrzuszu, obrzęk naczyńioruchowy.

Dwa odnalezione komunikaty na stronie URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) odnosiły się do odnotowanych przypadków zakrzepicy żyły wrotnej u chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny oraz do przypadków progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u chorych leczonych ROM, z małopłytkowością, której towarzyszą zespoły mielodysplastyczne. Profil bezpieczeństwa ROM przedstawiony w ADRReports (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych.

WNIOSKI

Samoistna (idiopatyczna) plamica małopłytkowa jest chorobą rzadką, stanowiącą istotny problem kliniczny. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne leczeniu chorych na ITP charakteryzują się niską częstością występowania trwałej odpowiedzi na leczenie i/lub poważnymi działaniami niepożądanymi. U chorych na ITP istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych skutecznych i bezpiecznych terapii.

Romiplostym, poprzez naśladowanie działania trombopoetyny pobudza wytwarzanie płytek krwi i zwiększa ich liczbę. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż terapia

ROM jest skuteczna. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że w przypadku leku Nplate® poprawa w poziomie płytek krwi jest długotrwała i można ją uznać za klinicznie znaczącą. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych, faktu, iż ITP jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że ROM ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii).

Biorąc pod uwagę skuteczność terapii ROM wykazaną w badaniach klinicznych oraz rozważając zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane z tą terapią, korzyści związane z leczeniem przewyższają ryzyko. **W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate® w leczeniu w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego.**

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [25] celem analizy klinicznej dla leku Nplate® (ROM, romiplostym) stosowanego w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną; ITP, ang. *immune thrombocytopenic purpura*), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w rozdziałach 3.1 - 3.6 w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w rozdziale 5. w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
-

- * charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - * charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - * parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - * metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [3], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” [13], wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - * opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;

-
- * kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - * opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - * charakterystyki grupy osób badanych;
 - * charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - * wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - * informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - * wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [9], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
 - ⊕ Embase (przez Ovid),
-

⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁸ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2.

⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna)) oraz interwencji badanej (romiplostym). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁹).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów *MeSH* czy *Emtree – Tool* w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, iż synonimów poszukiwano także w zasobach internetowych, przez co ich liczba może być większa niż wyszukana wyłącznie za pomocą słowników haseł przedmiotowych.

⁹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁰ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po wykonanej splenektomii u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny). <u>Komentarz:</u> Do analizy włączano jedynie przeglądy, w których włączono badania, dla których przedstawiono dane dla podgrupy chorych po splenektomii.	Nie zgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.
	Dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).	

¹⁰ przeglądy spełniające kryteria Cook [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Zgodnie z treścią proponowanego Programu lekowego i <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nplate®</i> [5]: romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne. Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała chorego na początku leczenia. Następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi (u chorych dorosłych i dzieci) oraz zmiany masy ciała (jedynie w populacji pediatrycznej) – zgodnie z zasadami ustalonymi w aktualnej <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> . Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich). Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 284 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 7 publikacji.

Łącznie do analizy włączono 11 przeglądów systematycznych (*Guo 2018* [35], *Li 2018* [39], *Zhang 2018* [41], *Zhang 2018a* [42], *Zhang 2017* [40], *Cooper 2012* [34], *Cooper 2014* [33], *Keating 2012* [37], *Lam 2010* [38], *Cersosimo 2009* [32] and *Ipema 2009* [36]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały

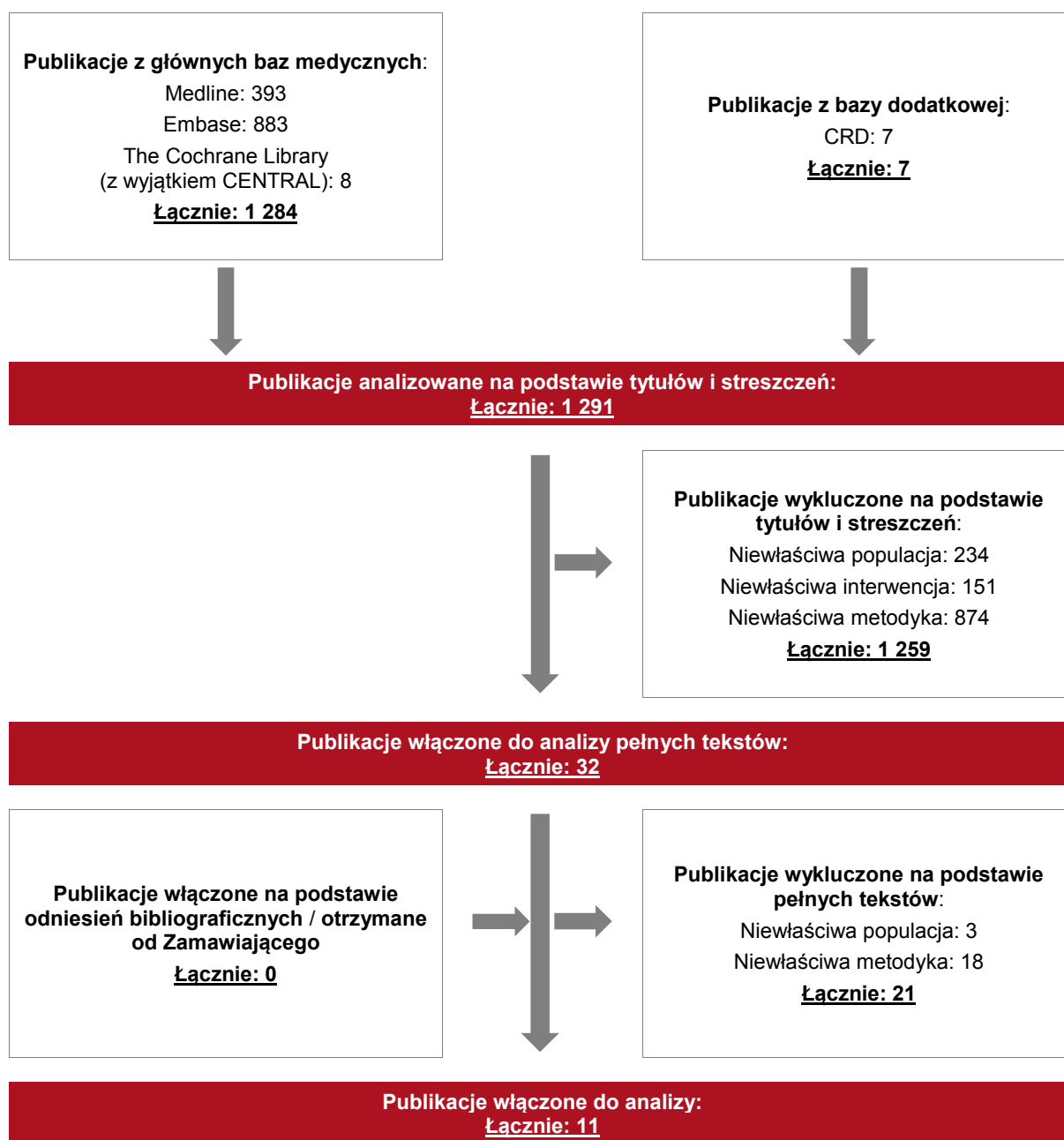
przedstawione w rozdziale 3.7, a ocena ich jakości w skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) w rozdziale 7.4.

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych publikacjach dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ROM w populacji chorych dorosłych po splenektomii były ograniczone. Ponadto przeszukanie baz w odnalezionych przeglądach przeprowadzono co najmniej rok temu (np. w 2017 r.), dlatego przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹¹ [20] (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.

¹¹ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy opis starego wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, URPLW MiPB oraz WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla romiplostymu w leczeniu chorych z populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań porównujących badaną interwencję z dowolną interwencją kontrolną, umożliwiającymi pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami (w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (podetap IIa – ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (podetap IIb), trzecia część dotyczy baz dodatkowych (podetap IIc – uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po wykonanej splenektomii u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) – populacja A . <u>Komentarz:</u> Do analizy włączano jedynie badania, w których wyszczególniono wyniki dla chorych po splenektomii.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.
	Dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) – populacja B .	
	[REDACTED]	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Zgodnie z treścią proponowanego Programu lekowego i <i>ChPL Nplate</i>® [5]: romiplostym powinien być podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne. Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała chorego na początku leczenia. Następnie dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi (u chorych dorosłych i dzieci) oraz zmiany masy ciała (jedynie w populacji pediatrycznej) – zgodnie z zasadami ustalonymi w aktualnej <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>.</p> <p>Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Populacja A i B <u>Eltrombopag</u>¹²</p> <p>Dawkowanie: U dorosłych zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>.</p> <p>U dzieci zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: 50 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 6-17 lat oraz 25 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 1-5 lat oraz dla chorych pochodzenia wschodnioazjatyckiego. Maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg. Dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta – zgodnie z aktualną <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>.</p> <p>Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>, stanowiącej integralną część raportu.</p>	Inna niż wymieniona.
		Inna niż wymieniona.

¹² eltrombopag stosowany zgodnie z treścią dedykowanych mu programów lekowych leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10 D69.3) (Załączniki: B.97, B.98 do obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu refundowanych leków)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolną interwencją kontrolną, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d (nie dotyczy)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * jakość życia; * częstość występowania odpowiedzi na leczenie; * czas trwania odpowiedzi na leczenie; * zmniejszenie krwawień; * zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego; * konieczność zastosowania leczenia ratunkowego; * profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Badania wtórne, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	<p>Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹³).</p> <p>Komentarz: w przypadku odnalezienia dużej liczby badań jednoramiennych dla badanej interwencji w populacji docelowej, w analizie uwzględnione będą jedynie badania przedstawiające dane dla możliwie największej liczby chorych¹⁴.</p>	
	<p>Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne.</p> <p>Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki dla kluczowych¹⁵ punktów końcowych</u> dla chorych z populacji docelowej z publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</p>	

¹³ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

¹⁴ W wyniku przeprowadzonego przeglądu w populacji chorych dorosłych (populacja A), do analizy włączono ostatecznie badania jednoramienne w których uczestniczyło N>100 chorych, aby przedstawić dane dla możliwie największej liczby chorych

¹⁵ Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: jakość życia, częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zmniejszenie krwawień, zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego, konieczność zastosowania leczenia ratunkowego i profil bezpieczeństwa

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ jakość życia; ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie; ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie; ⊕ zmniejszenie krwawień; ⊕ zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego; ⊕ konieczność zastosowania leczenia ratunkowego; ⊕ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 377 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 11 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 148 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 45 publikacji.

Populacja dorosłych

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Kuter 2008* [67] porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM względem placebo (PLC) (wraz z publikacjami przedstawiającymi dodatkowe wyniki do tego badania: *George 2009* [61], *Weitz 2012* [85], *Gernsheimer 2010* [62], *EMA 2008* [58] i publikacją *STA 2008* [79]).

Ponadto, w raporcie uwzględniono wyniki z retrospektywnego, obserwacyjnego badania *Mazza 2016* [74], w którym dokonano porównania ROM względem ELT.

Do analizy włączono także wyniki z badań jednoramiennych eksperymentalnych – *Janssens 2015* [64] (wraz z abstraktem konferencyjnym *Janssens 2011* [63]), *Kuter 2013* [68], *Gernsheimer 2010* [62] (wyniki dla fazy przedłużonej) i *Busse 2009* [47] oraz z badania jednoramiennego obserwacyjnego – *Steurer 2017* [80].

Do analizy włączono także publikację *Rodeghiero 2013* [78], w której przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ROM u chorych na ITP na podstawie zbiorczego zestawienia wyników 13 badań klinicznych. Dodatkowo włączono również publikację *Cines 2015* [51] (wraz z dodatkowymi danymi z abstraktu konferencyjnego *Cines 2012* [50]), w której przedstawiono zaktualizowane o wyniki z dodatkowego badania dane do publikacji *Rodeghiero 2013* (łącznie 14 badań klinicznych) oraz publikację *Cines 2017* [52] w której przedstawiono dodatkowe dane do publikacji *Cines 2015* dla podgrupy dorosłych chorych na ITP, u których wykonano zabieg splenektomii.

Populacja pediatryczna

Do analizy włączono badanie *Tarantino 2016* [82] (wraz z publikacjami dodatkowymi, tj. *Mathias 2016* [73] oraz abstraktami konferencyjnymi – *Tarantino 2015* [81] i *Mathias 2015* [72]), badanie *Busse 2011* [45] (wraz z publikacją *Klaassen 2012* [66] i abstraktem konferencyjnym *Blanchette 2010* [44]) oraz badanie *Elalfy 2011* [57] (wraz z abstraktem konferencyjnym *Elalfy 2010* [56]) porównujące ROM vs PLC.

W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018* [59], w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Busse 2011*.

Ponadto, w raporcie uwzględniono wyniki z retrospektywnych, wieloośrodkowych badań *Neunert 2016* [75] i *Ramaswamy 2014* [77], w których dokonano porównania ROM względem ELT. Do analizy włączono także wyniki z jednoramiennego badania *post-hoc Busse 2015a* [46], w którym wzięli udział chorzy stosujący ROM i biorący uprzednio udział w badaniu *Busse 2011* oraz w badaniach przedłużonych¹⁶.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁶ *Busse 2009* (jednoramiennie badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach *Busse 2006*, *Newland 2006*, *Kuter 2008*), *Kuter 2013* (jednoramiennie badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniu *Busse 2009*) oraz *NCT01071954* [53] (badanie jednoramiennie eksperymentalne, po zakończonej rekrutacji chorych)

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ROM

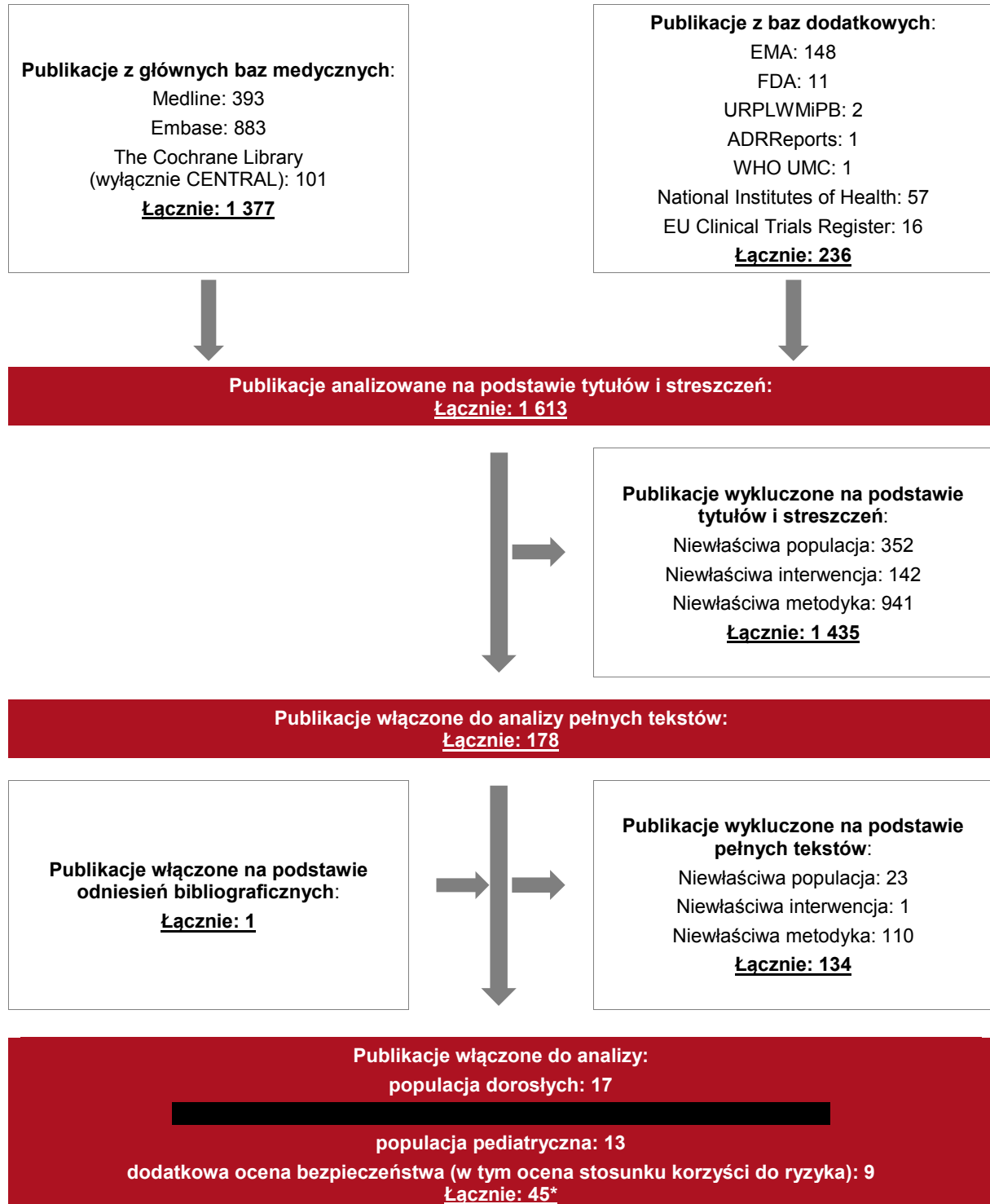
Odnaleziono następujące dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 4 publikacje EMA [5, 76, 58, 59];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [43];
- ⊕ 1 wpis w bazie WHO UMC [86];
- ⊕ 1 publikację FDA [60];
- ⊕ 2 doniesienia URPLW MiPB [84, 83].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne dla analizowanej interwencji w populacji chorych na ITP, w tym 3 zakończone (nieopublikowane) i jedno badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. W badaniach tych oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ROM w populacji dorosłych lub dzieci chorych na ITP. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



* dokument EMA 2008 i EMA 2018 uwzględniony jest zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa jak i w ocenie stosunku korzyści do ryzyka

3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla ELT

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ*, w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Nplate®, należy wykonać porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa wyżej wymienionego produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Zarówno w populacji dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po wykonanej splenektomii u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny) jak i w populacji dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), w ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 3.4.2, umożliwiającego bezpośrednie porównanie terapii ROM z refundowanym w Polsce komparatorem, którym jest eltrombopag.

Odnaleziono jedynie randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ROM z PLC tj. badanie *Kuter 2008* w populacji osób dorosłych i badania *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* (wraz z publikacją *Klaassen 2012*) oraz *Elalfy 2011* w populacji pediatrycznej.

Aby umożliwić wykonanie pełnej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem ELT, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych umożliwiających wykonanie pośredniego porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii ROM vs ELT.

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (pierwotna małopłytkowość immunologiczna (idiopatyczna)) oraz do komparatora (eltrombopag). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już

pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, kw, ab, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt (ang. *publication type* – typ publikacji). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *MeSH* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów *MeSH* czy *Emtree – Tool* w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, iż synonimów poszukiwano także w zasobach internetowych, przez co ich liczba może być większa niż wyszukana wyłącznie za pomocą słowników haseł przedmiotowych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania eksperymentalne randomizowane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, po wykonanej splenektomii u których liczba płytek wynosi poniżej $30 \times 10^9/l$ i występują objawy	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>skazy krwotocznej i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).</p> <p><u>Komentarz:</u> Do analizy włączano jedynie badania, w których wyszczególniono wyniki dla chorych po splenektomii.</p> <p>Dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż., chore na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą powyżej 12 miesięcy), które wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).</p>	
Interwencja	<p><u>Eltrombopag</u>¹⁷</p> <p>Dawkowanie: U dorosłych zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u chorego – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>.</p> <p>U dzieci zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: 50 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 6-17 lat oraz 25 mg raz na dobę – dla chorych w wieku 1-5 lat oraz dla chorych pochodzenia wschodnioazjatyckiego. Maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg. Dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta – zgodnie z aktualną <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator	Placebo.	Inna niż wymieniona.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe zbieżne (pod kątem definicji i/lub okresu raportowania) z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ jakość życia; ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie; ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie; ⊕ zmniejszenie krwawień; ⊕ zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego; ⊕ konieczność zastosowania ratunkowego; ⊕ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne, randomizowane z grupą kontrolną.	Badania wtórne, opisy przypadków.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne.	Publikacje niezgodne z założonymi.

¹⁷ eltrombopag stosowany zgodnie z treścią dedykowanych mu programów lekowych leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10 D69.3) (Załączniki: B.97, B.98 do obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu refundowanych leków)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<u>Komentarz:</u> Abstrakty konferencyjne będą włączane tylko, jeśli będą zawierały <u>dodatkowe wyniki dla kluczowych¹⁸ punktów końcowych</u> dla populacji docelowej z publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 430 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji:

- ⊕ w populacji chorych dorosłych – 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELT vs PLC (badanie *Cheng 2011* [90] wraz z erratą [88] i publikacjami *GSK 2010* [93] i *EMA 2010* [91], w których przedstawiono dodatkowe wyniki do badania *Cheng 2011*);
- ⊕ w populacji pediatrycznej – badania *PETIT* (publikacja *Busse 2015* [89] wraz z korektą [87] i dodatkowymi wynikami z publikacji *GSK 2017* [92] oraz z dokumentu AWA Revolade® [1]) i *PETIT2* (publikacja *Grainger 2015* [95] wraz z erratą [94]) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELT vs PLC.

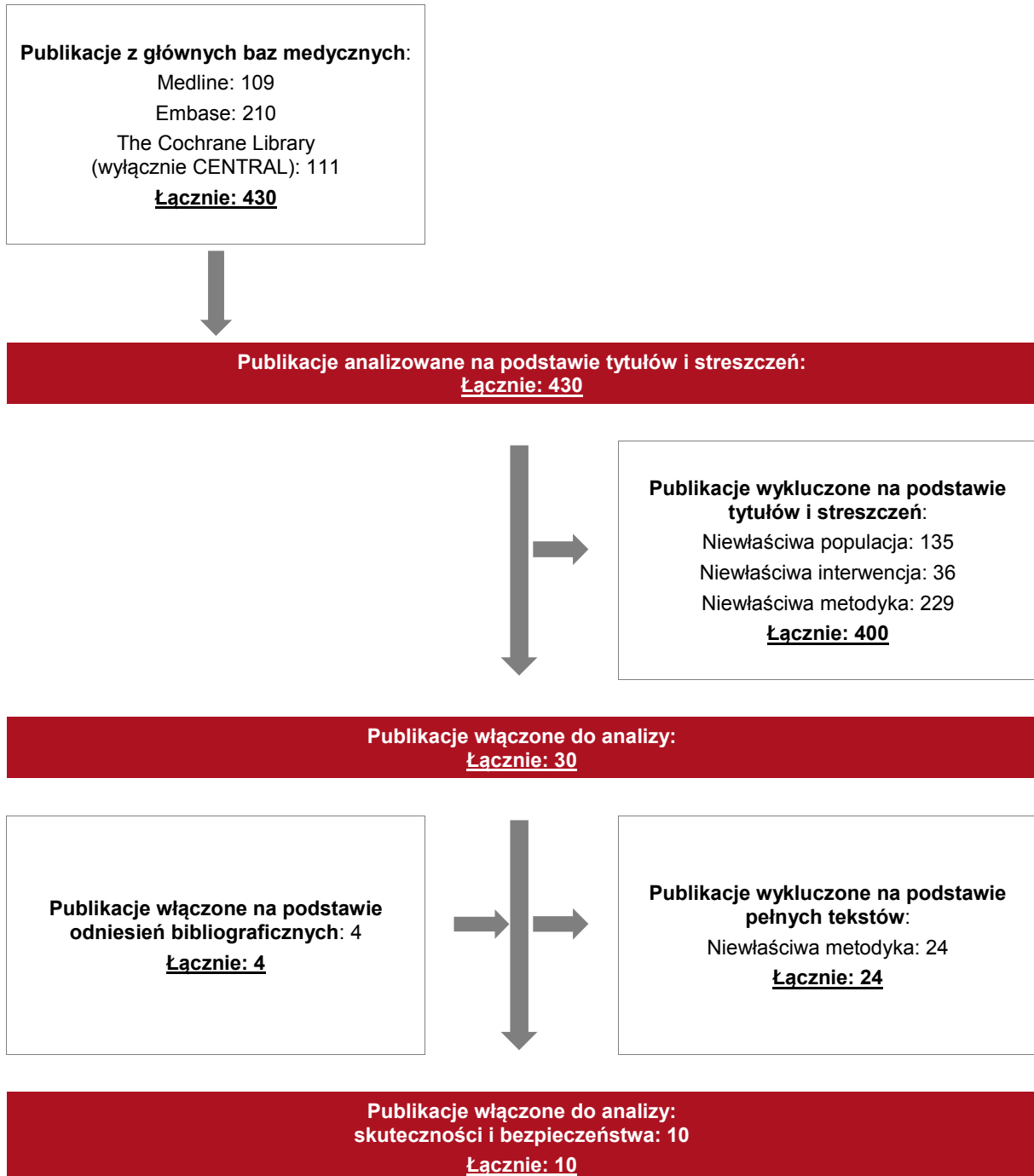
Badania *PETIT* i *PETIT2* składały się odpowiednio z III i II części. W niniejszym raporcie uwzględniono z badania *PETIT* (*Busse 2015*) dane jedynie dla trwającej 7 tygodni części II która była randomizowana, podwójnie zaślepienie (część I i III badania była otwarta), a z badania *PETIT2* (*Grainger 2015*) uwzględniono wyniki z trwającej 13 tygodni I części badania (część randomizowana, podwójnie zaślepienie; II część badania była otwarta).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami wykluczenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa

¹⁸ Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: jakość życia, częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zmniejszenie krwawień, zmniejszenie intensywności lub zakończenie stosowania leczenia towarzyszącego, konieczność zastosowania leczenia ratunkowego i profil bezpieczeństwa

pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [8]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [26]. W załączniku 7.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 127 i Tabela 128).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [14]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [28], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [24]. W załączniku 7.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 130 i Tabela 131).

Ponadto, zgodnie z wytycznymi HTA, ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [535]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 133).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [12] (Tabela 132 w załączniku 7.7).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 11 przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia do analizy populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Guo 2018, Li 2018, Zhang 2018, Zhang 2018a, Zhang 2017, Cooper 2012* wraz z aktualizacją *Cooper 2014, Keating 2012, Lam 2010, Cersosimo 2009* oraz *Ipema 2009*.

Większość spośród odnalezionych przeglądów systematycznych uzyskała 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook, tj. publikacje *Guo 2018, Zhang 2018, Zhang 2018a, Zhang 2017, Cooper 2012* wraz z aktualizacją *Cooper 2014*. Pozostałe przeglądy oceniono na 4 na 5 punktów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych

do analizy lub brak przedstawionej strategii wyszukiwania. Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Guo 2018*, *Li 2018*, *Zhang 2018*, *Zhang 2018a*, *Zhang 2017*, *Cooper 2012* wraz z aktualizacją *Cooper 2014* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, natomiast przeglądy *Keating 2012*, *Lam 2010*, *Cersosimo 2009* oraz *Ipema 2009* do kategorii IB. Na podstawie skali AMSTAR 2 dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że wszystkie z nich charakteryzują się bardzo niską jakością (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.4).

Cel odnalezionych przeglądów dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ROM w terapii chorych na ITP, przy czym publikacje *Guo 2018*, *Li 2018*, *Zhang 2018* i *Zhang 2017* odnosiły się do populacji pediatrycznej¹⁹. W większości analizowanych przeglądów systematycznych nie przedstawiano oddzielnych wniosków dla populacji dorosłych chorych po splenektomii. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, wyodrębniono jedynie pojedyncze wyniki dla tej subpopulacji.

Przeglądy, których cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy to przegląd *Cooper 2012* wraz z aktualizacją z 2014 r. dla populacji dorosłych chorych na ITP po splenektomii i *Zhang 2018a* dla populacji dorosłych chorych na ITP oraz publikacje *Guo 2018*, *Zhang 2018* i *Zhang 2017* – dla populacji pediatrycznej. W publikacjach tych przeprowadzono porównanie pośrednie wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa ROM względem ELT. W przeglądzie *Cooper 2012*, w populacji chorych dorosłych wykazano, iż ROM znacząco poprawia wskaźniki ogólnej odpowiedzi płytkowej w porównaniu do ELT, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej dla porównania pośredniego. Mimo, że nie wykazano różnic pomiędzy ROM i ELT dla trwałej odpowiedzi na leczenie, wyniki wskazywały na korzyść ROM. W przeglądzie *Zhang 2018a* porównanie pośrednie wykazało, że terapia ROM wiąże się z podobną skutecznością w odniesieniu do trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz bezpieczeństwem jak terapia ELT, w tym w odniesieniu do występowania krwawień ogółem i krwawień istotnych klinicznie. Z kolei, u chorych z populacji pediatrycznej, na podstawie porównania pośredniego w publikacji *Zhang 2018* wykazano, że terapia ROM wiąże się z podobną skutecznością w odniesieniu do trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz bezpieczeństwem jak terapia ELT. Wyjątek stanowiły krwawienia, których ryzyko wystąpienia

¹⁹ w pozostałych przeglądach, ze względu na datę publikacji, niemożliwe było odnalezienie badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej

było niższe u chorych stosujących ELT. Również w przypadku konieczności stosowania terapii ratunkowej, odsetek chorych był niższy w grupie stosującej ELT. Należy jednak podkreślić, że porównanie to należy traktować z ostrożnością, ze względu na zidentyfikowane ograniczenia. W przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania randomizowane, przez co uzyskane wyniki mogą nie być dość reprezentatywne, ze względu na ścisłe kryteria włączenia oraz niewielką liczebność prób w badaniach. Ze względu na zastosowaną metodykę, w badaniach tych niemożliwe było wskazanie rzadkich działań niepożądanych, ponieważ liczebność grup w badaniach była stosunkowo niewielka. Ponadto, wyniki porównania pośredniego dla ROM i ELT powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu niskiej mocy testu i heterogeniczności spowodowanej różną metodyką badań, charakterystyką chorych, czy definicjami punktów końcowych.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Populacja pediatryczna				
<i>Guo 2018</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza PubMed Baza Cochrane Library Baza Embase Referencje odnalezionych publikacji Wyszukiwano informacji do 06.2017 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptora TPO ²⁰ (ROM i ELT) u chorych na ITP z populacji pediatrycznej.	Do metaanalizy włączono 7 badań, w tym randomizowane badania dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Tarantino 2016</i> (wraz z dodatkową publikacją <i>Mathias 2016</i>), <i>Bussel 2011</i> (wraz z dodatkową publikacją <i>Klaassen 2012</i>) i <i>Elalfy 2011</i> oraz dla porównania ELT vs PLC – badania <i>Bussel 2015</i> oraz <i>Grainger 2015</i> . Agoniści receptora TPO stanowią skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na ITP z populacji pediatrycznej. Terapia ELT zdaje się wykazywać lepsze wyniki niż terapia ROM w odniesieniu do konieczności zastosowania terapii ratunkowej oraz istotnych klinicznie krwawień.
<i>Li 2018</i>	Cook: 4/5 (brak przedstawionej strategii wyszukiwania) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	M.in. bazy: PubMed, Cochrane (Przeglądy systematyczne i CENTRAL), CBM (ang. <i>China Biology Medicine</i>), strony internetowe: www.cnki.net, www.wanfangdata.com.cn, www.cqvip.com, referencje w odnalezionych publikacjach	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ROM u dzieci chorych na ITP.	Do metaanalizy włączono 3 randomizowane badania dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i> . Wyniki metaanalizy wskazują, iż terapia ROM pozwala uzyskać wysoki całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie. Wskaźnik całkowitej efektywności terapii wynosił 77,46% w przypadku ROM i jedynie 12,9% w grupie placebo. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Wyniki metaanalizy wskazują także na

²⁰ trombopoetyna

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data wyszukiwania: do 18 stycznia 2017 r.		<p>istotną statystycznie różnicę między ROM a PLC (na korzyść ROM) w zakresie czasu do wystąpienia wzrostu liczby płytek krwi. Terapia ROM istotnie poprawia zatem liczbę płytek krwi u chorych na ITP. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami wykazano w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym o ciężkim stopniu nasilenia). Większość zdarzeń odnotowanych w badaniach włączonych do przeglądu miała łagodny stopień nasilenia. Istotnych różnic między grupami nie wykazano także w przypadku częstości występowania krwotoków (p-wartość>0,05).</p> <p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, iż terapia ROM jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż PLC. Odsetek odpowiedzi na leczenie w przypadku terapii ROM u dzieci chorych na ITP jest wysoki. ROM może stanowić nową opcję leczenia u pediatrycznych chorych z ITP.</p>
Zhang 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza ClinicalTrials.gov Baza Embase Baza PubMed Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials Baza The China National Knowledge Infrastructure Baza Chinese Biomedical Literature Database Wyszukiwano informacji do 05.2017 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów receptora TPO w leczeniu opornej lub przewlekłej postaci ITP u dzieci.	<p>Do metaanalizy włączono 5 badań. w tym randomizowane badania dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Tarantino 2016</i>, <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i> oraz dla porównania ELT vs PLC – badania <i>Bussel 2015</i> oraz <i>Grainger 2015</i>.</p> <p>Porównanie pośrednie wykazało, że terapia ELT wiąże się z podobną skutecznością w odniesieniu do trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz bezpieczeństwem jak terapia ROM. Wyjątek stanowiły krwawienia, których ryzyko wystąpienia jest niższe u chorych stosujących ELT.</p> <p>Przy podejmowaniu decyzji klinicznych należy jednak wziąć pod uwagę koszty leczenia, choroby towarzyszące i stosowanie się chorego do zaleceń terapeutycznych.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Zhang 2017	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość	Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials Baza Embase Baza PubMed Wyszukiwano informacji do 01.2017 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptora TPO u dzieci chorych na ITP.	Do metaanalizy włączono 5 badań, w tym randomizowane badania dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i> oraz dla porównania ELT vs PLC – badania <i>Bussel 2015</i> oraz <i>Grainger 2015</i> . Terapia agonistami receptora TPO może poprawić zarówno trwałą, jak i całkowitą odpowiedź płytkową u dzieci chorych na ITP w porównaniu z PLC. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między agonistami receptora TPO a PLC w odniesieniu do odsetka chorych stosujących terapię ratunkową, częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.
Populacja dorosłych chorych				
Zhang 2018a	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza ClinicalTrials.gov Baza Embase Baza PubMed Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials Baza The China National Knowledge Infrastructure Baza Chinese Biomedical Literature Database Wyszukiwano informacji do 05.2017 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów receptora TPO w leczeniu ITP u dorosłych.	Do przeglądu włączono 9 badań, w tym randomizowane badania dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Kuter 2008</i> oraz ELT vs PLC – badanie <i>Cheng 2011</i> . W badaniach tych przedstawiono dane m.in. dla podgrupy chorych po splenektomii. Porównanie pośrednie wykazało, że terapia ROM wiąże się z podobną skutecznością w odniesieniu do trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz bezpieczeństwem jak terapia ELT, w tym w odniesieniu do występowania krwawień ogółem i krwawień istotnych klinicznie. Również w odniesieniu do częstości zastosowania terapii ratujących nie odnotowano w istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT. Przy podejmowaniu decyzji klinicznych należy jednak wziąć pod uwagę koszty leczenia i choroby towarzyszące występujące u chorego.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Cooper 2012, Cooper 2014</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza Medline Baza Medline in Process Baza Embase Baza CINAHL Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials Baza Cochrane Database of Systematic Reviews Baza NHS EED Baza NHS HTA Baza Science Citation Index Baza BIOSIS Previews Abstrakty konferencyjne ASH (ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne) oraz Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (ang. <i>European Hematology Association</i>) z lat 2007-2009. Daty przeszukania baz: 02.2010 r. oraz 10.2010 r.</p>	<p>Pośrednie porównanie skuteczności agonistów receptora TPO (ROM i ELT) w zwiększaniu liczby płytek krwi.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 3 publikacje, w tym randomizowane badanie dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Kuter 2008</i> oraz ELT vs PLC – badanie <i>Cheng 2011</i>. W badaniach tych przedstawiono dane m.in. dla podgrupy chorych po splenektomii. W ramach porównania pośredniego wykazano, że ROM znacząco poprawia wskaźniki ogólnej odpowiedzi płytkowej w porównaniu do ELT, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej dla porównania pośredniego. W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic pomiędzy ROM i ELT dla trwałej odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki wskazują na korzyść ROM. Powyższe wyniki zostały potwierdzone w aktualizacji przeгляdu z 2014 r. (publikacja <i>Cooper 2014</i>), w którym dodatkowo uwzględniono wyniki z badania <i>Cheng 2011</i>.</p>
<p><i>Keating 2012</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB</p>	<p>Baza Medline Baza Embase Referencje odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych, strony internetowe (w tym lokalnych agencji regulacyjnych i producentów leków). Dodatkowe informacje (w tym nieopublikowane</p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej i tolerancji ROM u dorosłych chorych na ITP, a także podsumowanie jego właściwości farmakologicznych.</p>	<p>W części dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 21 publikacji, w tym randomizowane badanie dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Kuter 2008</i> (z dodatkową publikacją <i>George 2009</i>) oraz badanie jednoramienne dla ROM – badanie <i>Busse 2009</i>. Uwzględniono także badanie <i>Gernsheimer 2010</i>, stanowiące dodatkowe dane do badania <i>Kuter 2008</i> oraz wyniki z badania jednoramiennego. W badaniach</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	<p>dane dodatkowe) od producentów leków.</p> <p>W bazach danych wyszukiwano artykułów opublikowanych od 1996 r.</p> <p>Data przeszukania baz: 23.01.2012 r.</p>		<p>tych przedstawiono dane m.in. dla podgrupy chorych po splenektomii.</p> <p>ROM podawany podskórnie jest wartościowym lekiem do stosowania u chorych na przewlekłą, oporną postać ITP. Jest on dobrze tolerowany przez chorych na ITP.</p> <p>W krótkoterminowych badaniach większość zdarzeń niepożądanych było o łagodnym i umiarkowanym nasileniu oraz wydawało się być związane z samą małopłytkowością. Częstość występowania krwawień co najmniej 3. stopnia nie różniła się statystycznie między osobami otrzymującymi ROM, a otrzymującymi PLC i była istotnie niższa między osobami przyjmującymi ROM, a przyjmującymi standardowe leczenie. Stosowanie ROM nie wydaje się być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów układu krwiotwórczego lub zdarzeń zakrzepowych.</p> <p>W badaniach włączonych do przeglądu wykazano istotną statystycznie przewagę ROM względem PLC w częstości występowania trwałej odpowiedzi płytkowej oraz liczby tygodni z odpowiedzią płytkową.</p> <p>Większość osób przyjmujących ROM była w stanie przerwać lub zmniejszyć dawkę terapii towarzyszących.</p> <p>Wykazano, że ROM poprawia jakość życia.</p>
<i>Lam 2010</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)	<p>Baza Medline</p> <p>Referencje odnalezionych publikacji, dane z opakowań produktów leczniczych i informacje podane przez producentów leków.</p> <p>Abstrakty z ostatnich spotkań hematologicznych i onkologicznych.</p>	Ocena właściwości farmakologicznych, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa nowych agonistów receptora TPO (ROM i ELT) w terapii dorosłych chorych na ITP.	Do przeglądu włączono 12 badań, w tym randomizowane badanie dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Kuter 2008</i> oraz ELT vs PLC – badanie <i>Cheng 2011</i> . Uwzględniono także badanie jednoramienne dla ROM – badanie <i>Busse 2009</i> W badaniach tych przedstawiono dane m.in. dla podgrupy chorych po splenektomii.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Wyszukiwano informacji od 1966 r. do 03.2009 r.</p>		<p>Do czasu uzyskania wyników oceniających w dłuższej perspektywie bezpieczeństwo ROM, jak również badań porównawczych, które dodatkowo określą rolę agonistów TPO w porównaniu z innymi lekami w terapii przewlekłej ITP, leki te powinny być zarezerwowane dla chorych na oporną postać ITP lub nietolerujących standardowej terapii.</p>
<p><i>Cersosimo 2009</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza Google Scholar; Baza International Pharmaceutical Abstracts; Baza Medline; Baza Web of Science; Abstrakty konferencyjne ASH z lat 2000-2008. Referencje odnalezionych publikacji. Wyszukiwano informacji od 01.06.2000 r. do 2009 r.</p>	<p>Ocena mechanizmu działania, właściwości farmakologicznych, aktywności klinicznej i działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ROM w leczeniu małopłytkowości u chorych z przewlekłą ITP.</p>	<p>Do opracowania włączono 6 badań, w tym randomizowane badanie dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Kuter 2008</i> oraz jednoramienne badanie dla ROM – badanie <i>Busse 2009</i>. W badaniach tych przedstawiono dane m.in. dla podgrupy chorych po splenektomii.</p> <p>Terapia ROM wiąże się z wystąpieniem trwałej odpowiedzi płytkowej u chorych z przewlekłą, oporną na leczenie ITP.</p> <p>ROM jest lekiem dobrze tolerowanym.</p> <p>Ponadto autorzy przeglądu wskazują na konieczność wykonania długoterminowych badań w celu określenia tolerancji i skuteczności ROM.</p>
<p><i>Ipema 2009</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza Medline Baza International Pharmaceutical Abstracts Dodatkowe dane od producentów leków. Data przeszukania baz: 01.2009 r.</p>	<p>Ocena właściwości farmakologicznych, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa ROM.</p>	<p>Do przeglądu włączono 3 badania, w tym randomizowane badanie dla porównania ROM vs PLC – badanie <i>Kuter 2008</i> oraz badanie jednoramienne dla ROM – badanie <i>Busse 2009</i>. W badaniach tych przedstawiono dane m.in. dla podgrupy chorych po splenektomii</p> <p>U dorosłych chorych na oporną na leczenie (w tym splenektomię) postacią ITP terapia ROM w sposób istotny statystycznie i klinicznie zwiększa liczbę płytek krwi w porównaniu do PLC oraz zmniejsza konieczność stosowania innych terapii na ITP.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Efekt działania ROM jest przejściowy, a liczba płytek krwi wraca do stanu początkowego po zaprzestaniu leczenia.</p> <p>W grupie chorych stosujących ROM wykazano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC, niektóre z nich były ciężkie.</p> <p>Należy rozważyć korzyści z leczenia chorych na przewlekłą postać ITP za pomocą ROM, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, kosztów długotrwałej terapii i ograniczonych danych dotyczących długotrwałego leczenia.</p>

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

3.8.1.1. Populacja dorosłych

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ROM względem analizowanego komparatora, do analizy włączono badanie *Kuter 2008* oraz badanie względem którego możliwe było wykonanie porównania pośredniego – publikacja *Cheng 2011*. Ponadto, w raporcie uwzględniono wyniki z retrospektywnego, obserwacyjnego badania *Mazza 2016*, w którym dokonano porównania ROM względem ELT. Do analizy włączono także wyniki z badań jednoramiennych eksperymentalnych – *Janssens 2015*, *Kuter 2013*, *Gernsheimer 2010*, *Busse 2009* i badania jednoramiennego obserwacyjnego – *Steurer 2017*. [REDACTED]

Analizowane badania *Kuter 2008* i *Cheng 2011* były podwójnie zaślepienie i randomizowane. W obu zastosowano podejście *superiority* do testowanej hipotezy badawczej. Niniejsze badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych, odnoszących się do terapii, zaprezentowanej w Wytycznych AOTMiT. Wiarygodność obu badań oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Badania *Mazza 2016* [REDACTED]

zaklasyfikowano do kategorii IIID wg AOTMiT. Badanie obserwacyjne *Mazza 2016* oceniono wg skali NOS (wersja dla badań kohortowych) na 4, 2 i 3 gwiazdki odpowiednio za dobór próby, porównywalność oraz punkty końcowe. [REDACTED]

W obu badaniach randomizowanych wzięli udział dorośli chorzy na ITP. W badaniu *Kuter 2008* przedstawiono wyniki dla dwóch grup: chorych po wykonanej splenektomii (42 chorych z grupy ROM i 21 chorych z grupy PLC) i tych, u których nie usunięto śledziony (41 chorych z grupy ROM i 21 chorych z grupy PLC). Wyniki dotyczące oceny skuteczności przedstawiono oddzielnie dla każdej z populacji, natomiast większość wyników dotyczących bezpieczeństwa

przedstawiono łącznie, ze względu na fakt, iż w opinii autorów częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach badanych i kontrolnych u chorych po splenektomii i bez splenektomii były zbliżone. W badaniu *Cheng 2011* brali udział zarówno chorzy po splenektomii (50 chorych z grupy ELT i 21 chorych z grupy PLC) jak również bez usuniętej śledziony (łącznie 135 chorych z grupy ELT i 62 chorych z grupy PLC). W odniesieniu do oceny skuteczności wyodrębniono część wyników dla subpopulacji chorych po splenektomii, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono łącznie. Badanie *Mazza 2016* również obejmowało populację dorosłych chorych na ITP bez lub z przebytą splenektomią, przy czym wydzielono wyniki dla drugiej z ww. podgrup chorych (w grupie ROM liczba chorych ze splenektomią wynosiła 11 chorych, a bez i z przebytą splenektomią 55 chorych, natomiast w grupie ELT populacja po splenektomii liczyła 7 chorych, a populacja ogółem – 69 chorych).

[REDACTED]

W badaniu *Kuter 2008* chorych przydzielano losowo do grupy osób przyjmujących ROM lub PLC w iniekcjach podskórnych. Iniekcje podawano przez 24 tygodnie raz w tygodniu. Rozpoczęto od dawki początkowej 1 µg/kg. Dawka mogła być modyfikowana w zależności od odpowiedzi na leczenie. W badaniu *Cheng 2011* chorych zrandomizowano do grupy przyjmującej przez 26 tygodni doustnie ELT lub PLC. Dawka początkowa wynosiła 50 mg i była modyfikowana zależnie od odpowiedzi na leczenie. W obu badaniach dopuszczalne było stosowanie leczenia wspomagającego i terapii ratunkowej. W publikacji *Mazza 2016* dawkowanie ROM i ELT było analogiczne jak w badaniach randomizowanych. Autorzy nie podali informacji na temat leczenia wspomagającego. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono również dane z długookresowych badań jednoramiennych. W większości z odnalezionych publikacji dane dotyczą tych samych chorych jednak, z uwagi na rozbieżności w okresach obserwacji oraz szczegółowych charakterystykach chorych w nich uczestniczących, w dalszej części analizy ich wyniki były opisywane jak wyniki niezależnych badań. W badaniach tych uczestniczyli chorzy, którzy brali wcześniej udział w innych badaniach, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ROM. Jakość badań *Janssens 2015* oraz *Steurer 2018* oceniono na odpowiednio 6 i 8 z maksymalnie 8 możliwych do zdobycia punktów w skali NICE. Pozostałe publikacje uzyskały 7 na 8 punktów. Poza badaniem *Steurer 2018*, dla którego, ze względu na metodykę, nie zidentyfikowano odpowiedniej kategorii w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się terapii, badania zaklasyfikowano do kategorii IID wg AOTMiT. Wyniki przedstawiono dla maksymalnie 208 tyg. w badaniu *Janssens 2015*, maksymalnie 277 tygodni w publikacji *Kuter 2013*, maksymalnie 144 tygodni w publikacji *Gernsheimer 2010*, maksymalnie 156 tygodni w publikacji *Bussel 2009*. Z kolei, w publikacji *Steurer 2018* okres obserwacji wynosił 104 tyg. Chorzy uprzednio stosujący ROM kontynuowali jego przyjmowanie a chorzy, u których stosowano PLC zmieniali terapię na ROM.

Wstępną charakterystykę badań *Kuter 2008*, *Cheng 2011*, *Mazza 2016*

przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5), natomiast szczegółową charakterystykę powyższych badań oraz badań jednoramiennych przedstawiono w załączniku 7.5.

3.8.1.2. Populacja pediatryczna

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ROM względem analizowanego komparatora, do analizy włączono badania *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* (wraz z publikacją *Klaassen 2012*) oraz *Elalfy 2011* porównujące ROM vs PLC oraz badania *PETIT (Bussel 2015)* i *PETIT2 (Grainger 2015)* porównujące ELT vs PLC. Ponadto, w raporcie uwzględniono wyniki z retrospektywnych, wieloośrodkowych badań *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014*, w których dokonano porównania ROM względem ELT. Do analizy włączono także wyniki

z jednoramiennego badania *post-hoc Busseł 2015a*, w którym wzięli udział chorzy stosujący ROM i biorący uprzednio udział w badaniu *Busseł 2011* oraz w badaniach przedłużonych²¹.

Badania *Tarantino 2016* i *Busseł 2011* były podwójnie zaślepione i randomizowane. Badanie *Elalfy 2011* było randomizowane i pojedynczo zaślepione. W badaniu *PETIT (Busseł 2015)* randomizowana, podwójnie zaślepiona była jedynie II część badania, trwająca 7 tygodni (część I i III badania była otwarta), a w badaniu *PETIT2 (Grainger 2015)* randomizowana, podwójnie zaślepiona była I część badania trwająca 13 tygodni (II część badania była otwarta). We wszystkich tych badaniach zastosowano podejście *superiority* do testowanej hipotezy badawczej. Niniejsze badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych, odnoszących się do terapii, zaprezentowanej w Wytycznych AOTMiT. Wiarygodność badań *Tarantino 2016*, *Busseł 2011*, *PETIT* i *PETIT2* oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną spośród 5 możliwych do uzyskania punktów, zaś wiarygodność badania *Elalfy 2011* oceniono na 2 punkty. Badania *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014* zaklasyfikowano do kategorii IIID wg AOTMiT, a badanie *Busseł 2015a* do kategorii IID. Badania *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014* oceniono wg skali NOS (wersja dla badań kohortowych) na 4, 2 i 3 gwiazdki odpowiednio za dobór próby, porównywalność oraz punkty końcowe. Z kolei, badanie *Busseł 2015a* oceniono w skali NICE na 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).

W badaniach randomizowanych *Tarantino 2016*, *Busseł 2011* i *PETIT* wzięły udział dzieci i młodzież (od ≥ 1 . do < 18 . r.ż.), chore na ITP, trwającą ponad 6 miesięcy. Do badania *Elalfy 2011* i *PETIT2* włączano dzieci i młodzież chore na przewlekłą postać ITP, utrzymującą się > 12 miesięcy. Liczebność grupy badanej i kontrolnej w badaniach randomizowanych wynosiła odpowiednio 42 vs 20 chorych w badaniu *Tarantino 2016*, 17 vs 5 chorych w badaniu *Busseł 2011*, 12 vs 6 chorych w badaniu *Elalfy 2011*, 45 vs 22 chorych w badaniu *PETIT* (część II) i 63 vs 29 chorych w badaniu *PETIT2*. W badaniach retrospektywnych *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014* uczestniczyły dzieci i młodzież z przetrwałą lub przewlekłą postacią ITP. Liczebność grupy badanej wynosiła 51 w badaniu *Neunert 2016* i 21 w badaniu *Ramaswamy 2014*, zaś grupy kontrolnej 36 w badaniu *Neunert 2016* i 12 w badaniu

²¹ *Busseł 2009* (jednoramienne badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach *Busseł 2006*, *Newland 2006*, *Kuter 2008* oraz *Kuter 2013* (jednoramienne badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniu *Busseł 2009*)) i *NCT01071954* (badanie jednoramienne eksperymentalne, po zakończonej rekrutacji chorych)

Ramaswamy 2014. Do badania *Busse 2015a* włączono dzieci w wieku od 1. do ≤18. r.ż. ze zdiagnozowaną ITP (co najmniej 6 miesięcy przed badaniami skriningowymi). Liczebność grupy badanej w tym badaniu wynosiła 22 chorych.

Okres obserwacji w badaniach randomizowanych wynosił 24 tygodnie w badaniu *Tarantino 2016*, 4-12 tygodni w badaniu *Busse 2011* (odpowiednio II i I część badania), 12 tygodni w badaniu *Elalfy 2011*, 7-24 tygodnie w badaniu *PETIT* (odpowiednio część II badania i część I/III) oraz 13-24 tygodnie w badaniu *PETIT2* (odpowiednio I i II część badania). W badaniu retrospektywnym *Neunert 2016* mediana okresu obserwacji wynosiła 1,4 mies. W jednoramiennym badaniu *Busse 2015a* okres obserwacji chorych wynosił zaś 4,7 lat (244,4 tyg.).

W badaniu *Tarantino 2016*, *Busse 2011* i *Elalfy 2011* chorzy stosowali ROM w grupie badanej oraz PLC w grupie kontrolnej. Dawka początkowa ROM wynosiła 1 µg/kg mc., zaś dawka maksymalna wynosiła 10 µg/kg mc. W badaniu *PETIT* i *PETIT2* chorzy w grupie badanej stosowali ELT p.o.²² (dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień), zaś w grupie kontrolnej PLC p.o. W badaniach retrospektywnych *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014* chorzy w grupie badanej stosowali ROM (maksymalnie w dawce wynoszącej 10 µg/kg/tydzień), zaś w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali ELT (maksymalnie w dawce wynoszącej 75 mg/dzień). W jednoramiennym badaniu *Busse 2015a* chorzy stosowali ROM s.c. raz w tygodniu (dawka maksymalna wynosiła 10 µg/kg/tydzień).

We wszystkich badaniach włączonych do analizy chorzy mogli stosować leczenie wspomagające i/lub ratunkowe.

Podsumowanie charakterystyki badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę przedstawiono w załączniku 7.5.2.

²² łac. *per os* – doustnie

Tabela 5.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy


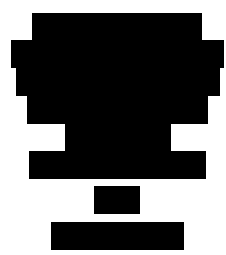
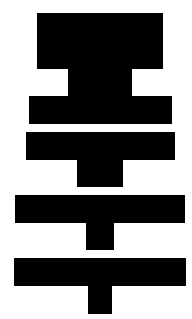
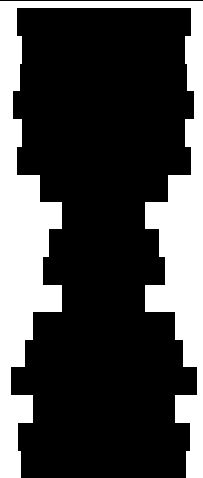
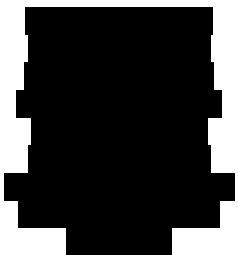
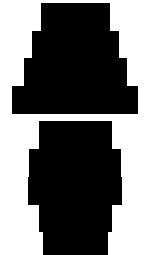


Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Populacja dorosłych							
<i>Kuter 2008</i>	Badanie podwójne, równoległe, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione badania III fazy (badanie porównujące ROM z PLC w populacji chorych na ITP po splenektomii oraz w populacji chorych na ITP z	Jadad: 5/5	24 tyg. ²⁴	Dorośli chorzy na ITP, zdiagnozowani zgodnie z wytycznymi ASH	<u>Populacja bez i po splenektomii:</u> Grupa badana (ROM): N ²⁵ =83 Grupa kontrolna (PLC): N=42 <u>Populacja po splenektomii:</u>	ROM s.c. 1 raz w tyg., początkowa dawka: 1 µg/kg. Dawka mogła być dostosowywana w zależności od odpowiedzi płytkowej. Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 15 µg/kg (jednak w czasie trwania badania średnie tygodniowe dawki leku nie przekraczały 10 µg/kg)	PLC s.c. schemat stosowania analogiczny do interwencji badanej.

²³ okres obserwacji

²⁴ zakończenie badania określano dla chorych, którzy ukończyli 24 tyg. leczenia, jako pierwszy dzień od momentu obniżenia liczby płytek krwi $\leq 50 \times 10^9/l$ lub gdy chory uzyskał liczbę płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ w 36. tygodniu leczenia, w zależności od tego co nastąpiło pierwsze

²⁵ liczba chorych w grupie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	zachowaną śledziona); IIA; <i>superiority.</i>				Grupa badana (ROM): N=42 Grupa kontrolna (PLC): N=21	<u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy w obu grupach mogli stosować kortykosteroidy, azatioprynę i/lub danazol w stałej dawce i schemacie dawkowania <u>Doraźne leczenie ratunkowe:</u> możliwe było zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (wzrost dawki terapii towarzyszącej, włączenie nowego leku, w celu zwiększenia liczby płytek krwi) podczas leczenia	
<i>Cheng 2011</i>	Randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepiene, III fazy; IIA; <i>superiority.</i>	Jadad: 5/5	26 tyg. 6 miesięcy terapii oraz dodatkowe 4 tyg. obserwacji	Dorośli chorzy na ITP, trwającą ponad 6 mies.	<u>Populacja bez i po splenektomii:</u> Grupa badana (ELT): N=135 Grupa kontrolna (PLC): N=62 <u>Populacja po splenektomii:</u> Grupa badana (ELT): N=50 Grupa kontrolna (PLC): N=21	ELT p.o. raz dziennie, dawka początkowa: 50 mg. Modyfikacje dawki następowały na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej. <u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli stosować terapię na ITP, zgodnie z lokalnymi standardami leczenia. Dawka leku wspomagającego musiała być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (≥3 miesiące dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub danazolu) i musiała zostać nie zmieniona w czasie pierwszych 6 tygodni badania. <u>Doraźne leczenie ratunkowe:</u> możliwe było zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego (wzrost dawki terapii początkowej, włączenie nowego leku na ITP, transfuzja płytek krwi, splenektomia) podczas leczenia	PLC p.o. schemat stosowania analogiczny do interwencji badanej.
<i>Mazza 2016</i>	Retrospektywne, wielośrodkowe; IIID;	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):	260 tygodni (5 lat)	Dorośli chorzy na ITP.	<u>Populacja bez i po splenektomii</u>	Dawka początkowa ROM wynosiła 1 µg/kg/tydzień s.c. Następnie, dawkę	Dawka początkowa ELT wynosiła 50 mg/dzień p.o. Dawkowanie dostosowywano do

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	<i>superiority.</i>	Dobór próby: ****, Porównywalność: **, Punkt końcowy: ***.			Grupa badana (ROM): N=55 Grupa kontrolna (ELT): N=69 <u>Populacja po splenektomii:</u> Grupa badana (ROM): N=11 Grupa kontrolna (ELT): N=7	dostosowywano na podstawie liczby płytek krwi lub tolerancji leku przez chorego. Dawka maksymalna wynosiła 10 µg/kg/tydzień.	maksymalnie 75 mg/dzień lub do 25 mg/dzień, w zależności od uzyskanej liczby płytek krwi oraz tolerancji terapii przez chorego.
							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
—							
—							
—							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Populacja pediatryczna							
<i>Tarantino 2016</i>	Randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione, III fazy; IIA;	Jadad: 5/5	24 tyg.	Dzieci i młodzież (od ≥1. do <18. r.ż.), chore na ITP, trwającą ponad 6 mies., po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii lub	Grupa badana (ROM) N=42 Grupa kontrolna	ROM s.c. Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg mc., następnie co tydzień zwiększano ją o 1 µg/kg mc, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 10 µg/kg mc. lub uzyskania	PLC s.c.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	<i>superiority.</i>			niekwalifikujący się do innych terapii ITP.	(PLC) N=20	liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$.	
						<p><u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli stosować tę samą standardową terapię, w tej samej dawce, zgodnie ze schematem leczenia, jak w momencie pomiaru liczby płytek krwi w czasie badania skringowego.</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u> terapia mająca na celu zwiększenie liczby płytek krwi lub zapobieganie krwawieniom. Leczenie ratunkowe było dozwolone, gdy liczba płytek krwi była mniejsza niż $20 \times 10^9/l$, gdy wystąpiło krwawienie lub plamica z krwawieniem, lub gdy uznano to za konieczne aby zwiększyć liczbę płytek krwi w celu leczenia lub zapobiegania krwawieniom.</p>	
<i>Bussel 2011, Klaassen 2012</i>	Randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy I/II, dwuczęściowe ²⁶ : IIA; <i>superiority.</i>	Jadad: 5/5	Część I: 12 tygodni; Część II: 4 tygodnie.	Dzieci i młodzież (od ≥ 1 . do < 18 . r.ż.), u których zdiagnozowano pierwotną małopłytkowość immunologiczną, trwająca co najmniej 6 miesięcy przed	Grupa badana (ROM): 17 Grupa kontrolna (PLC): 5	Romiplostym s.c. przez 12 tygodni w części I badania oraz przez 4 tygodnie w części II badania. ROM podawano raz na tydzień. Początkowa dawka wynosiła $1 \mu g/kg$,	Placebo s.c. raz w tygodniu przez 12 tygodni w części I badania

²⁶ część I – randomizowana, podwójnie zaślepienie, trwająca 12 tygodni, porównanie ROM vs PLC; część II – podwójnie zaślepienie, trwająca 4 tygodnie, ocena farmakokinetyki ROM, brali w niej udział chorzy z liczbą płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych przez 2 kolejne tygodnie, przy braku stosowania terapii ratunkowej, w dowolnym momencie badania

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				badaniem skriningowym.		<p>zgodnie z masą ciała chorego, którą ustalano w czasie badań skriningowych.</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50-250 x 10⁹/l, dawki mogły być zwiększane.</p>	
						<p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <p>przez cały czas trwania badania leki przeciw ITP były podawane według uznania badaczy. Wyjątek stanowiły następujące leki, których użycie było zabronione: czynniki alkilujące, leki cytotoksyczne, pegylowane rekombinowane ludzkie czynniki wzrostu i rozwoju megakariocytów, rekombinowana ludzka trombopoetyna, rytuksymab lub jakiegokolwiek leki o znanym lub podejrzanym działaniu mającym wpływ na produkcję płytek krwi.</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u></p> <p>rekomendowane leczenie ratunkowe było dopuszczone w przypadku krwawienia lub skazy krwotocznej lub gdy badacz uznał, że chory był w bezpośrednim zagrożeniu wystąpienia krwawienia (np. przedoperacyjnie). Terapia ratunkowa obejmowała: IgIV, przetaczanie płytek krwi, kortykosteroidy. Zwiększenie dawki lub częstości podawania leczenia wspomagającego powyżej poziomów ustalonych przed rozpoczęciem badania, było uznawane za leczenie ratunkowe.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Elalfy 2011</i>	Randomizowane, pojedynczo zaślepiene, jednośrodkowe; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 2/5	12 tygodni	Chorzy na przewlekłą postać ITP, utrzymującą się >12 miesięcy od diagnozy, u których wykazano brak odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na co najmniej 2 zastosowane terapie.	Grupa badana (ROM): 12 Grupa kontrolna (PLC): 6	ROM ROM podawano przez 12 tygodni w dawce początkowej wynoszącej 1 µg/kg/tydzień, następnie dawkę zwiększano do 5 µg/kg/tydzień, a następnie zmniejszano <u>Leczenie wspomagające:</u> w ramach leczenia ratunkowego podawano IgIV w dawce 2 g/kg w przypadku ciężkiego krwawienia lub urazu głowy z utratą przytomności.	PLC podawane przez 12 tygodni w tym samym schemacie dawkowania, co ROM.
<i>PETIT (Busse 2015)</i>	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, II fazy, trzyczęściowe ²⁷ ; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Część I: 24 tygodnie; Część II: 7 tygodni; Część III: 24 tygodnie.	Dzieci i młodzież (od 1. do 17. r.ż.), u których zdiagnozowano pierwotną małopłytkowość immunologiczną, trwająca co najmniej 6 miesięcy. W badaniu uczestniczyli chorzy, u których występowała	<u>Część I (ELT):</u> 1.-5. r.ż.: 5 6.-11. r.ż.: 5 12.-17. r.ż.: 5 <u>Część II</u> Grupa badana (ELT): 45	Eltrombopag p.o. przez 24 tyg. w części pierwszej badania, przez 7 tygodni w części drugiej badania, oraz przez 17 do 24 tygodni w części 3 badania. Dawkowanie zależne od części badania i wieku chorych. Dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień.	PLC p.o. w części II badania

²⁷część I – otwarta, trwająca 24 tygodnie, etap ustalania dawki ELT; część II – randomizowana, podwójnie zaślepiena, trwająca 7 tygodni, porównanie ELT vs PLC; część III – otwarta, trwająca 24 tygodnie, chorzy z grupy ELT kontynuowali terapię ELT, chorzy z grupy PLC rozpoczęli stosowanie ELT

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				nawracająca lub oporna na leczenie postać choroby po zastosowaniu co najmniej jednej terapii przeciw ITP lub brak możliwości stosowania innej terapii przeciw ITP z powodu schorzeń medycznych.	Grupa kontrolna (PLC): 22 Część III (ELT): 67	<p><u>Leczenie wspomagające:</u> dopuszczone było stosowanie leków wspomagających przeciw ITP.</p> <p><u>Leczenie ratunkowe</u> definiowano jako zastosowanie nowego leku na ITP, zwiększenie dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP względem dawki początkowej, transfuzję płytek krwi lub wykonanie splenektomii.</p>	
PETIT2 (Grainger 2015)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, dwuczęściowe ²⁸ ; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Część I: 13 tygodni; Część II: 24 tygodnie.	Dzieci i młodzież (od 1. do 17. r.ż.), u których zdiagnozowano pierwotną małopłytkowość immunologiczną, trwająca co najmniej 12 miesięcy – nawracająca lub oporna na leczenie postać choroby po zastosowaniu co najmniej jednej terapii przeciw ITP lub brak możliwości kontynuowania innej terapii przeciw ITP.	Grupa badana: (ELT): 63 Grupa kontrolne (PLC): 29	Eltrombopag p.o. Dawkę początkową ustalono w oparciu o wyniki z etapu otwartego badania PETIT, w którym ustalano dawkę ELT. Dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień.	PLC p.o. w części I badania.
						<p><u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli stosować tę samą standardową terapię na ITP. Zastosowanie nowych leków na ITP, zwiększenie dawki leków współtowarzyszących, przetoczenie płytek krwi czy wykonana splenektomia w trakcie trwania badania były traktowane jako <u>leczenie ratunkowe</u></p>	

²⁸ część I – randomizowana, podwójnie zaślepią, trwająca 13 tygodni, porównanie ELT vs PLC; część II – otwarta, trwająca 24 tygodnie, chorzy z grupy ELT kontynuowali terapię ELT, chorzy z grupy PLC rozpoczęli stosowanie ELT

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Neunert 2016</i>	Retrospektywne, wielośrodkowe; IIIID; <i>superiority</i>	Skala NOS (wersja dla badań kohotowych): Dobór próby: ****, Porównywalność: **, Punkt końcowy: ***.	Mediana: 1,4 miesiący.	Chorzy <18. r.ż. z nowozdiagnozowaną, przetrwałą lub przewlekłą pierwotną lub wtórną postacią ITP, leczeni ROM i/lub ELT między 1.01.2009 r. a 31.11.2014 r.	Grupa badana (ROM): 51 Grupa kontrolna (ELT): 36	ROM Mediana (zakres) dawki początkowej: 2 (1; 9) µg/kg/tydzień. U 18 (35,3%) chorych zwiększono dawkę ROM do dawki maksymalnej wynoszącej 10 µg/kg/tydzień.	ELT Mediana (zakres) dawki początkowej: 50 (12,5, 50) mg/dzień. U 26 (72,2%) chorych zwiększono dawkę ELT do dawki maksymalnej wynoszącej 75 mg/dzień.
<i>Ramaswamy 2014</i>	Retrospektywne, wielośrodkowe; IIIID; <i>superiority</i>	Skala NOS (wersja dla badań kohotowych): Dobór próby: ****,	b/d ²⁹	Chorzy (≤21. r.ż.) z przetrwałą, przewlekłą postacią ITP, trwającą > 6 miesięcy, leczeni ROM i/lub ELT.	Grupa badana (ROM): 21 Grupa kontrolna (ELT): 12	ROM: Dawka początkowa ustalona przez badacza; Dawki w razie potrzeby były zwiększane; Dawka maksymalna: 10 µg /kg/tydzień.	ELT: Dawka początkowa ustalona przez badacza; Dawki w razie potrzeby były zwiększane; Dawka maksymalna: 75 mg/kg/tydzień.

²⁹ w badaniu podano informację, że do badania włączono chorych, u których zastosowano terapię ROM i/lub ELT między 2009 a 2013 rokiem oraz, że dla pewnych analiz brano pod uwagę jedynie pierwsze 14 tygodni leczenia stanowiące czas do osiągnięcia maksymalnej dawki oraz do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
		Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.				<u>Leczenie wspomagające:</u> w ramach leczenia wspomagającego zastosowano m. in. kortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę A oraz azatioprynę, jednakże nie podano szczegółowych informacji co do wszystkich opcji terapeutycznych. <u>Leczenie ratunkowe</u> zdefiniowano, jako podanie IgIV, zwiększenie dawki kortykosteroidów lub transfuzję płytek krwi.	
<i>Bussel 2015a</i>	Badanie <i>post-hoc</i> , w którym wzięli udział chorzy biorący uprzednio udział w badaniu <i>Bussel 2011</i> oraz w badaniach przedłużonych ³⁰ ; IID	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).	do 4,7 lat (244,4 tyg. ³¹)	Zgodnie z kryteriami włączenia do badań <i>Bussel 2011</i> , <i>Bussel 2009</i> / <i>Kuter 2013</i> , <i>NCT01071954</i> , m.in.: dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż. (w badaniu <i>NCT01071954</i> : chorzy w wieku <18. r.ż.) ze zdiagnozowaną ITP (co najmniej 6 miesięcy przed badaniami skринingowymi).	N=22	ROM s.c. raz w tygodniu. W części przedłużonych badań otwartych, ROM podawano w iniekcjach w dawce 1 µg/kg/tydzień. W celu utrzymania liczby płytek krwi w zakresie 50-200 x 10 ⁹ /l, dawkę dostosowywano o 1 µg/kg na tydzień. Dawka maksymalna wynosiła 10 µg/kg/tydzień. <u>Leczenie wspomagające:</u> chorzy mogli kontynuować przyjmowanie innej terapii przeciw ITP, tj. kortykosteroidy, danazol lub azatiopryna, podawane w stałej dawce i schemacie dawkowania ustalonym przed rozpoczęciem badania. Leczenie wspomagające mogło być zredukowane lub przerwane w każdej chwili po osiągnięciu przez chorego liczby płytek krwi na wynoszącej 50 x 10 ⁹ /l. <u>Leczenie ratunkowe:</u>	

³⁰*Bussel 2009* (jednoramienne badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach *Bussel 2006*, *Newland 2006*, *Kuter 2008* oraz *Kuter 2013* (jednoramienne badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniu *Bussel 2009*)) oraz *NCT01071954* (badanie jednoramienne eksperymentalne, po zakończonej rekrutacji chorych)

³¹ badanie *Bussel 2009*/*Kuter 2013* – chorzy otrzymywali ROM do 109 tyg. badania; badanie *NCT01071954* – chorzy otrzymywali ROM do 127 tyg. badania

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS ²³	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						każde leczenie zastosowane w celu podniesienia liczby płytek krwi. Dopuszczano stosowanie IgIV, Ig anti-D, transfuzji płytek krwi, kortykosteroidów oraz środków przeciwfibrynolitycznych. Stosowane, gdy liczba płytek krwi wynosiła $<10 \times 10^9/l$ oraz w przypadku krwawienia, skazy krwotocznej lub gdy zostało uznane za niezbędne przez badacza.	

3.8.2. Punkty końcowe

W analizie przedstawiono punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (zgodnie z kryteriami wskazanymi w rozdziale 3.4.2 i 3.5.2). Punkty końcowe które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w raporcie wymieniono w rozdziale 7.5.

W populacji dorosłych chorych na ITP analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia – w badaniu *Kuter 2008* jakość życia u chorych na ITP oceniano na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz wykorzystywany do badania jakości życia chorych) oraz zmiany wyniku kwestionariusza ITP-PAQ (ang. *ITP - patient assessment questionnaire* – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną), w badaniu *Cheng 2011* jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza SF-36v2 (ang. *Short Form-36, Version 2* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja), FACT-Th6 (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Thrombocytopenia* – ocena funkcjonowania w terapii przeciwnowotworowej – trombocytopenia), MEI-SF (ang. *Motivation and Energy Inventory – Short Form* – kwestionariusz oceny jakości życia pod względem motywacji i energii – krótka wersja) oraz FACIT-Fatigue (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* – ocena funkcjonowania w terapii w chorób przewlekłych – domena zmęczenia);
- ⊕ odpowiedź na leczenie (w raporcie przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania trwałej odpowiedzi płytkowej, przemijającej odpowiedzi płytkowej i/lub odpowiedzi płytkowej ogółem oraz wyniki dla czasu trwania odpowiedzi płytkowej);
- ⊕ leczenie wspomagające i ratunkowe (analizowano m.in. zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego, redukcję dawki leków wspomagających czy częstość stosowania leczenia ratunkowego);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zgonu, zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych (w tym ciężkich i o ciężkim stopniu nasilenia) oraz wyniki dotyczące częstości występowania krwawień

(ocenianych jako niezależna kategoria, ze względu na duże znaczenie w analizowanej populacji), hospitalizacji związanych z ITP czy powstawania przeciwciał).

W badaniach włączonych do analizy dla populacji chorych dorosłych, w ocenie skuteczności uwzględniono jedynie punkty końcowe dotyczące populacji chorych po splenektomii.

W przypadku publikacji *Kuter 2008* w raporcie przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa także w populacji ogólnej (chorzy po splenektomii i chorzy bez splenektomii). Populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane, a w publikacji *Kuter 2008* wskazano na brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi po splenektomii oraz bez splenektomii. Należy jednak podkreślić, iż wyniki dla populacji ogólnej uwzględniono jedynie w przypadku, gdy dla danego punktu końcowego nie przedstawiono w badaniu danych dla populacji chorych po splenektomii (w przypadku, gdy dany punkt końcowy był raportowany dla populacji po splenektomii oraz populacji ogólnej przedstawiano jedynie wynik dla populacji po splenektomii (będącej populacją docelową)³²).

Identyczne podejście odnośnie prezentacji danych dotyczących uzupełniającej oceny bezpieczeństwa ROM przyjęto także w przypadku wyników z włączonych do analizy badań jednoramiennych oraz danych ze zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych (publikacje *Rodeghiero 2013*, *Cines 2015* i *Cines 2017*):

- ⊕ w przypadku, gdy dany punkt końcowy (taki sam rodzaj i sposób przedstawienia wyników dla punktu końcowego) był raportowany dla populacji po splenektomii oraz populacji ogólnej przedstawiano jedynie wynik dla populacji po splenektomii (będącej populacją docelową);
- ⊕ w przypadku, gdy punkt końcowy był raportowany jedynie dla populacji ogólnej również był uwzględniany w analizie (populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane).

³² wyjątek stanowi sytuacja, w której dany punkt końcowy został uwzględniony dla porównania z PLC dla podgrupy po splenektomii, natomiast w ramach porównania pośredniego był uwzględniany w populacji ogólnej (chorzy po splenektomii i bez splenektomii), ponieważ dane z badania *Cheng 2011* dostępne są jedynie dla populacji ogólnej

W zakresie oceny skuteczności (w populacji chorych po splenektomii), w badaniach *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* (dane z publikacji *GKS 2010*) przedstawiono w ramach porównania pośredniego wyniki dla 2 punktów końcowych – trwałej odpowiedzi płytkowej podczas ostatnich 8 tygodni leczenia oraz odpowiedzi płytkowej ogółem. Pierwotnie w badaniu *Cheng 2011* nie przedstawiono danych dla podgrupy chorych po splenektomii, jednak zgodnie z zaleceniem NICE podmiot odpowiedzialny dostarczył w ramach analizy *post-hoc* dodatkowe dane umożliwiające ocenę wyników w tej subpopulacji, były one uwzględnione i ocenione przez NICE i można uznać je za wiarygodne źródło informacji. Na ich podstawie możliwe było wykonanie porównania pośredniego ROM względem ELT.

W populacji pediatrycznej analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia – jakość życia u chorych na ITP w populacji pediatrycznej oceniano na podstawie zmiany wyniku kwestionariusza KIT (ang. *Kids' immune thrombocytopenia tool* – kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem przeznaczony dla dzieci chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną);
- ⊕ odpowiedź na leczenie (w raporcie przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania trwałej odpowiedzi płytkowej, całkowitej odpowiedzi płytkowej, odpowiedzi płytkowej ogółem, odpowiedzi płytkowej utrzymującej się po zakończeniu leczenia, subiektywnej odpowiedzi płytkowej i najlepszej odpowiedzi płytkowej oraz wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czasu trwania tej odpowiedzi);
- ⊕ liczba płytek krwi;
- ⊕ leczenie wspomagające i ratunkowe (analizowano częstość stosowania leczenia towarzyszącego i ratunkowego);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zgonu, zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych (w tym ciężkich i o ciężkim stopniu nasilenia) oraz wyniki dotyczące częstości występowania krwawień (ocenianych jako niezależna kategoria, ze względu na duże znaczenie w analizowanej populacji), czy powstawania przeciwciał).

W analizowanych subpopulacjach pierwszorzędownym punktem końcowym (w badaniach *Kuter 2008*, *Cheng 2011*, *Tarantino 2016*, *PETIT*, *PETIT2* i *Ramaswamy 2014*) była ocena odpowiedzi na leczenie mierzona liczbą płytek krwi, która może być traktowana jako punkt surogatowy. Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z wytycznymi EMA, dotyczącymi badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorych na ITP, liczba płytek krwi jest zwykle

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 6, Tabela 7 i Tabela 8) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 9 i Tabela 10).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie (np. wyniki z tabeli III z publikacji *Mathias 2016*, w której nie przedstawiono wyników w podziale na grupy stosujące ROM i PLC), w tabeli (Tabela 6, Tabela 7 i Tabela 8) oznaczano go jako nie oceniany.

Tabela 6.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy – populacja dorosłych chorych na ITP (w tym dorosłych chorych po splenektomii)

Punkt końcowy	Badania RCT ³³		Badanie retro-spektywne	Badania jednoramienne, eksperymentalne				Badanie jednoramienne, obserwacyjne	Zbiorcze zestawienie wyników z badań klinicznych
	Kuter 2008	Cheng 2011	Mazza 2016	Janssens 2015	Kuter 2013	Gernsheimer 2010	Bussel 2009	Steurer 2017	Rodeghiero 2013, Cines 2015, Cines 2017
Skuteczność									
Jakość życia	Oceniono (kwestionariusz ITP.-PAQ, EQ-5D).	Oceniono (kwestionariusz SF-36v2, FACT-Th6, MEI-SF, FACIT-Fatigue).	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.
Odpowiedź na leczenie	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Nie oceniono.	Oceniono.	Nie oceniono.	Oceniono.
Leczenie wspomagające i ratunkowe	Oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Oceniono.
Bezpieczeństwo									

³³ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

Tabela 7.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy – populacja pediatryczna

Punkt końcowy	Badania RCT					Badania retrospektywne		Badanie jednoramienne
	<i>Tarantino 2016</i>	<i>Bussel 2011</i>	<i>Elalfy 2011</i>	<i>PETIT</i>	<i>PETIT2</i>	<i>Neunert 2016</i>	<i>Ramaswamy 2014</i>	<i>Bussel 2015a</i>
Skuteczność								
Jakość życia – kwestionariusz KIT	Oceniono.	Oceniono.	Nie oceniono.	Oceniono*.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.
Odpowiedź na leczenie ³⁴	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.
Liczba płytek krwi	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.	Nie oceniono.
Leczenie wspomagające i ratunkowe	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Nie oceniono.	Oceniono.
Bezpieczeństwo								
Profil bezpieczeństwa	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.	Oceniono.

*mimo, że w badaniu oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza KIT, niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z badaniami RCT dla porównania ROM vs PLC, ze względu na rozbieżność w przedstawieniu wyników (w badaniach dla ROM vs PLC przedstawiono wynik dla 3 wersji kwestionariusza KIT, w badaniu *PETIT* podano wynik łącznie); w analizie przedstawiono jedynie zestawienie wyników

³⁴ W tym m.in. odpowiedź płytkowa ogółem i trwała odpowiedź płytkowa

Tabela 9.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy – populacja dorosłych chorych na ITP

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Jakość życia	Kuter 2008	<p>Oceniana na podstawie kwestionariusza <i>ITP - patient assessment questionnaire</i> (ITP-PAQ)</p> <p>Kwestionariusz skonstruowany dla dorosłych chorych na ITP. Ocenia on wiele aspektów związanej ze zdrowiem jakości życia, m. in. objawy, zmęczenie, niepokój, strach, aktywność społeczną i ogólna jakość życia.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 44 pytań, zorganizowanych w 10 skal, mierzących zdrowie fizyczne, emocjonalne, pracę, aktywność społeczną, zdrowie reprodukcyjne kobiet oraz jakość życia ogółem. Oceny skal zostały znormalizowane od 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Chorzy oceniali się samodzielnie za pomocą tego kwestionariusza na początku badania (przed podawaniem ROM lub PLC) oraz w 4., 12. i 24. tygodniu badania. Jednocześnie chorzy nie znali swojej ówczesnej liczby płytek krwi.</p> <p>Oceniano po 24 tyg.</p>	Wyższy wynik kwestionariusza ITP-PAQ wskazuje na lepszy stan zdrowia.	<p>Ocena jakości życia jest istotna klinicznie w leczeniu ITP.</p> <p>Za istotną klinicznie różnicę uznawano zmianę wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach o co najmniej 8-12 punktów dla: objawów, niepokoju, zdrowia psychologicznego, aktywności społecznej, objawów menstruacyjnych kobiet, płodności i ogólnej jakości życia oraz od 10-15 dla zmęczenia i aktywności [18].</p>
		<p>Oceniana na podstawie kwestionariusza <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i> (EQ-5D)</p> <p>Kwestionariusz stosowany u osób powyżej 12. roku życia. Służy do analizy stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina), lęk/depresja oraz ból/dyskomfort [17]. Dla każdej kategorii respondent może się ustosunkować, wybierając jedną z 3 odpowiedzi, gdzie odpowiedź 1 oznacza brak problemu, a odpowiedź trzecia ekstremalny problem. Na podstawie zaznaczonych odpowiedzi tworzony jest 5-cyfrowy kod, który odzwierciedla stan zdrowia danej osoby [22].</p> <p>Kwestionariusz ten jest podzielony na dwie części: pierwsza opiera się na wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQINDEX), druga</p>	Im wyższa cyfra w 5-cyfrowym kodzie, tym oceniana kategoria stanowi większy problem dla chorego.	<p>Ocena jakości życia jest istotna klinicznie w leczeniu ITP.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę można uznać za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>Cheng 2011</p>	<p>zawiera natomiast skalę VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa), na której badany ocenia swój stan zdrowia (EQVAS) [17].</p> <p>Oceniano po 24 tyg.</p> <p>Jakość życia chorego oceniano na podstawie kwestionariuszy SF-36v2, FACT-Th6, MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.</p> <p>Ocenę za pomocą kwestionariusza SF-36v2 przeprowadzano na początku badania oraz w tygodniu 6., 14. i 26. lub w momencie zaprzestania terapii przez chorego. Kwestionariusz obejmował ocenę domen tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólna percepcja zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, zdrowie psychiczne, komponenta fizyczna – wynik ogółem, komponenta psychiczna – wynik ogółem.</p> <p>Pomiar zmęczenia za pomocą domeny oceniającej witalność kwestionariusza SF-36v2 został uzupełniony przez zastosowanie podskali dot. zmęczenia kwestionariusza FACIT.</p> <p>Wpływ krwawienia na jakość życia oceniano za pomocą sześciopunktowej podskali kwestionariusza FACT-Th6.</p> <p>Ocenę jakości życia pod względem wpływu zmian energii fizycznej i psychicznej oraz motywacji społecznej oceniano za kwestionariusza MEI-SF.</p>	<p>Im wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu SF-36v2, FACIT-Fatigue, FACT-Th6 oraz MEI-SF, tym lepsza jakość życia chorego na ITP.</p>	<p>Ocena jakości życia jest istotna klinicznie w leczeniu ITP.</p> <p>MID dla oceny wpływu ITP na życie chorego dla kwestionariusza SF-36v2 oznacza poprawę względem wartości początkowej o co najmniej połowę wartości SD znormalizowanego wyniku (5 punktów) komponenty fizycznej i psychicznej, w przypadku kwestionariusza MEI-SF i FACT-Th6 oznacza poprawę o co najmniej połowę wartości SD dla wyniku początkowego obserwowanego u wszystkich chorych oraz dla kwestionariusza FACIT-Fatigue uzyskanie co najmniej 3 z 5 punktów [16].</p>
<p>Odpowiedź na leczenie</p>	<p>Kuter 2008</p>	<p>Odpowiedź płytkowa ogółem – trwała odpowiedź płytkowa lub przemijająca odpowiedź płytkowa (co najmniej 4 cotygodniowe odpowiedzi płytkowe (liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ podczas wizyty raz w tygodniu) w dowolnym czasie podczas tyg. 2.-25. (nie uwzględniano odpowiedzi, które wystąpiły w czasie 8 tygodni od zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego)).</p>	<p>Wystąpienie odpowiedzi na leczenie jest zjawiskiem korzystnym i świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Jak wskazano w wytycznych EMA [10] głównym celem leczenia pierwotnego ITP powinno być zapewnienie wystarczającej liczby</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Trwała odpowiedź płytkowa – (pierwszorzędowy punkt końcowy) cotygodniowa odpowiedź płytkowa trwająca przez co najmniej 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia. Osoby, otrzymujące doraźne leczenie ratunkowe w dowolnym momencie podczas badania, nie mogły zostać uwzględnione, jako osoby, u których wystąpiła trwała odpowiedź płytkowa. W badaniu analizowano także częstość występowania trwałej odpowiedzi płytkowej ze stabilną dawką (dawką utrzymywaną na poziomie 1 µg/kg) w czasie ostatnich 8 tygodni leczenia.</p> <p>Przemijająca odpowiedź płytkowa – wystąpienie co najmniej 4 cotygodniowych odpowiedzi płytkowych (bez trwałej odpowiedzi płytkowej) pomiędzy 2. i 25. tygodniem badania.</p>		<p>płytek, aby zapobiec lub zatrzymać krwawienie. Istotnym jest także osiągnięcie u chorych trwałej odpowiedzi na leczenie. Wzrost liczby płytek krwi należy uznać za pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Utrzymanie liczby płytek krwi powyżej 50 x 10⁹/l (bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień [23, 27]. W związku z tym utrzymanie liczby płytek powyżej tego poziomu jest istotne klinicznie w leczeniu ITP.</p>
	Cheng 2011	<p>Odpowiedź płytkowa ogółem – 50 000-400 000/µl ((50-400) x 10⁹/l) płytek krwi podczas wizyty (przez pierwsze 6 tygodni raz w tygodniu, następnie co najmniej raz na 4 tygodnie). Nie uwzględniano odpowiedzi, które wystąpiły podczas doraźnego leczenia ratującego oraz aż do obniżenia się poziomu płytek poniżej 50 x 10⁹/l po jego zaprzestaniu.</p> <p>Trwała odpowiedź płytkowa – odpowiedź płytkowa przez co najmniej 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia³⁵. Osoby, otrzymujące doraźne leczenie ratunkowe (wzrost dawki leków towarzyszących³⁶, podanie jakichkolwiek nowych leków na ITP, przetaczanie płytek krwi) w dowolnym momencie podczas badania, nie mogły zostać uwzględnione, jako osoby, u których wystąpiła trwała odpowiedź płytkowa.</p>		
	Mazza 2016	<p>W badaniu analizowano częstość występowania m.in. odpowiedzi na leczenie ogółem tj. całkowitej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Odpowiedź oceniano według standaryzowanych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG, ang. <i>International Working Group</i>). Całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie co najmniej 100 x 10⁹/l płytek krwi. Odpowiedź częściową definiowano</p>		

³⁵ ponieważ osoby ze stabilną liczbą płytek krwi były badane raz na miesiąc, nie wszyscy chorzy uzyskali 8 pomiarów

³⁶ leków na ITP, przyjmowanych w stałych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (ponad 3 miesiące w przypadku cyklosporyny, danazolu lub mykofenolanu mofetylu)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		jako uzyskanie liczby płytek krwi między 30 a 100 x 10 ⁹ /l i co najmniej podwojenie liczby płytek krwi z chwili randomizacji do badania. Brak odpowiedzi definiowano jako nie osiągnięcie liczby płytek krwi wynoszącej 30 x 10 ⁹ /l lub osiągnięcie liczby płytek krwi, która nie stanowi podwojenia wartości z chwili randomizacji chorego do badania. Oceniano po 260 tyg.		
	Janssens 2015	Odpowiedź płytkową definiowano jako: (1) podwojenie liczby płytek z chwili rozpoczęcia badania i uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ lub (2) zwiększenie liczby płytek $\geq 20 \times 10^9/l$ z wartości początkowej. Oceniano po maksymalnie 208 tyg.		
	Kuter 2013	Odpowiedź płytkową definiowano jako liczbę płytek wynoszącą co najmniej 50 x 10 ⁹ /l. W ramach tej oceny nie uwzględniano danych uzyskanych w czasie 8 tygodni od podania terapii ratującej. Brakujące wartości liczby płytek krwi zostały przypisane za pomocą średniej sąsiedniej wartości w ciągu ± 1 tygodnia. Oceniano po maksymalnie 277 tyg.		
	Bussel 2009	Odpowiedź płytkowa była definiowana jako liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ podczas wizyty raz w tygodniu lub podwojenie liczby płytek krwi odnotowanej w chwili kwalifikacji chorego do badania (nie uwzględniano odpowiedzi, które wystąpiły w czasie 8 tygodni od zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego). Oceniano po 52 tyg.		
	Rodeghiero 2013, Cines 2015, Cines 2017	Odpowiedź płytkową definiowano jako uzyskanie co najmniej raz liczby płytek krwi wynoszącej $\geq 50 \times 10^9/L$ (bez stosowania terapii ratującej w poprzednich 4 tygodniach). Utrzymującą się odpowiedź płytkową definiowano jako liczbę płytek krwi o wartości $\geq 50 \times 10^9/L$ przez 9 z 12 tygodni (75% cotygodniowych ocen), bez stosowania terapii ratującej w poprzednich 4 tygodniach (dla każdej oceny). Oceniano do 281 tyg.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Leczenie wspomagające i ratunkowe	Kuter 2008	<p>W badaniu oceniano zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego (kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu) i redukcję dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%.</p> <p>Leczenie ratunkowe definiowano jako wzrost dawki terapii wspomagających (kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu) lub podanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi.</p>	Zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego lub redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających były zjawiskiem korzystnym.	Jak wskazano w wytycznych EMA [10] jednym z celów leczenia chorych na ITP jest zmniejszenie ekspozycji na kortykosteroidy. W związku z powyższym zmniejszenie częstości

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Oceniano po 12/24 tyg.	Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego było zjawiskiem niekorzystnym.	stosowania leczenia ratującego należy uznać za punkt istotny klinicznie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
	Kuter 2013	Leczenie ratunkowe definiowano jako wzrost dawki terapii wspomagających (prednizon) lub podanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi. Oceniano po 12 tyg.		
	Rodeghiero 2013, Cines 2015, Cines 2017	W badaniu oceniono częstość stosowania terapii ratującej, czy kortykosteroidów, IgIV, immunoglobuliny anty-D czy rytuksymabu. Oceniano do 281 tyg.		
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Profil bezpieczeństwa ogółem³⁷	<p>Według Cochrane Handbook [13] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Wystąpienie epizodu związanego z krwawieniem jest zjawiskiem niekorzystnym.</p>	<p>Jak wskazano w wytycznych EMA [10] w ramach analizy bezpieczeństwa u chorych na ITP rekomendowane jest przedstawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla których istnieje zwiększone ryzyko występowania w przebiegu ITP tj. zakażenia, epizody krwawień wymagające hospitalizacji, nowotwory hematologiczne, zgon, zatorowość zakrzepowa.</p>

³⁷ Dotyczy wszystkich badań analizowanych w raporcie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		<p>Należy także przedstawić częstość występowania działań niepożądanych, dla których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia przy stosowaniu ocenianej substancji czynnej.</p> <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7].</p> <p>Występowanie epizodu związanego z krwawieniem jest istotne klinicznie, ponieważ ma kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o bezpieczeństwie terapii.</p>
	<p>Kuter 2008</p>	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano w 5.-cio punktowej skali: 1 – o łagodnym nasileniu, 2 – o umiarkowanym nasileniu, 3 – o nasileniu umiarkowanym, 4 – zagrażające życiu i 5 – prowadzące do zgonu.</p> <p>Epizody związane z krwawieniem (BRE: ang. <i>bleeding-related episodes</i>) – odrębne i rozpoznawalne przypadki krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratującej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie, jedno BRE może zawierać jedno lub wiele zdarzeń;</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Epizody krwawienia i/lub zastosowanie leczenia ratunkowego, pomiędzy którymi wystąpił 3-dniowy okres przerwy, gdzie koniec jednego zdarzenia i początek następnego były oceniane jako dwa BRE; Epizody krwawienia trwające długo były łagodzone w celu identyfikacji nowych BRE występujących jednocześnie.</p> <p>Epizody krwawienia oceniono jako 1 – łagodne (chory był świadomy objawu/symptomu, ale łatwo go tolerował), 2 – umiarkowane (zdarzenie spowodowało dyskomfort, zakłócający codzienną aktywność), 3 – o ciężkim nasileniu (zdarzenie obezwładniające, uniemożliwiające pracę i angażowanie się w codzienne czynności), 4 – zagrażające życiu (podczas zdarzenia wystąpiło ryzyko zgonu), 5 – śmiertelne.</p> <p>Oceniano po 24 tyg.</p>		
	Cheng 2011	<p>Krwawienia oceniano według skali WHO³⁸ (0 – brak krwawień; 1 – wybroczyny; 2 – łagodna utrata krwi; 3 – większa utrata krwi; 4 – osłabiająca utrata krwi).</p> <p>Zdarzenia niepożądane oceniano według kryteriów CTCAE wersja 3.0.</p> <p>Oceniano po 26 tyg.</p>		
	Janssens 2015	<p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stanowiła w badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy. Oceniano m.in. istotne klinicznie zmiany w wartościach parametrów laboratoryjnych i tworzenie przeciwciał. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano jako zdarzenia o nasileniu łagodnym, umiarkowanym, ciężkim, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu (według kryteriów CTCAE).</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano jako ciężkie, gdy prowadziły do zgonu lub zagrażały życiu chorego, wymagały hospitalizacji bądź przedłużenia hospitalizacji, lub gdy skutkowały trwałym bądź znaczącym upośledzeniem, zaburzeniem wrodzonym lub innym znaczącym zagrożeniem medycznym. Prawdopodobny związek leku ze zdarzeniem niepożądany oceniał badacz.</p> <p>Oceniano po maksymalnie 208 tyg.</p>		

³⁸ ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Kuter 2013	<p>W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów, zakrzepicy, krwawień, zaburzeń w wartościach parametrów laboratoryjnych czy częstość występowania przeciwciał. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano w 5.-cio punktowej skali (1 – łagodne; 5 – prowadzące do zgonu). Oceniano po maksymalnie 277 tyg.</p>		
	Bussel 2009	<p>Bezpieczeństwo oceniono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które były zbierane w sposób ciągły i opisywane w standardowym formularzu zgłoszeniowym. Raportowano m.in. istotne klinicznie zmiany w wartościach laboratoryjnych i częstość powstawania przeciwciał neutralizujących. Nasilenie zdarzeń niepożądanych klasyfikowano w 5.-cio punktowej skali (1 – łagodne 5 – prowadzące do zgonu). Łagodne zdarzenie definiowano jako zdarzenie, którego objawów chory był świadomy, ale znosił je w łatwy sposób; umiarkowane, jeśli wywoływały wystarczający dyskomfort do zakłócania zwykłych czynności; ciężkie, jeśli zdarzenie było obezwładniające i uniemożliwiło pracę lub angażowanie się w zwykłe czynności; i zagrażające życiu, jeśli u chorego były istniało ryzyko zgonu w momencie zdarzenia. Uwzględniono zdarzenia niepożądane ciężkie, jeżeli były śmiertelne, zagrażające życiu, wymagały hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji lub spowodowały uporczywą lub znaczącą niepełnosprawność / niezdolność do pracy. Oceniano po maksymalnie 156 tyg.</p>		
	Steurer 2017	<p>Działania niepożądane definiowano jako zdarzenia niepożądane które zostały uznane przez badacza za związane z leczeniem. Krwawienia klasyfikowano w badaniu zgodnie ze skalą WHO. Oceniano po 104 tyg.</p>		
	Cines 2015, Cines 2017	<p>Zdarzenia niepożądane raportowano na podstawie objawów (1 – łagodne; 5 – prowadzące do zgonu). Ciężkie zdarzenie niepożądane definiowano jako zdarzenie śmiertelne, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji lub powodujące uporczywą lub znaczącą niepełnosprawność / niezdolność do pracy, bądź inne zagrożenie medyczne. Pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano w ramach analizy <i>post-hoc</i> (np. zmiany parametrów laboratoryjnych).</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>Rodeghiero 2013</p>	<p>Oceniano po 260, 281 i 283 tyg.</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowane według MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)) wersja 12.0. W ramach zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania oceniano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wszystkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie działania niepożądane. Związek zdarzenia z badanym lekiem oceniał badacz. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według kryteriów CTCAE w 5.-cio punktowej skali (1 – o łagodnym stopniu nasilenia; 5 – prowadzące do zgonu); 2) zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zgonu lub przerwania udziału w badaniu; 3) zdarzenia niepożądane dla których istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia w przypadku stosowania agonistów receptora TPO: zwłóknienie szpiku kostnego, wzrost stężenia retikuliny, nowotwory złośliwe; 4) zdarzenia niepożądane związane z zakrzepicą (klasyfikowane jako tętnicze lub żylnie); 5) zdarzenia niepożądane dotyczące krwawień o ≥ 3. stopniu nasilenia lub ciężkie krwawienia; 6) inne zdarzenia szczególnego zainteresowania np. dotyczące powstawania przeciwciał lub zaburzeń parametrów pracy wątroby/nerek/oczu bądź parametrów biochemicznych. 		

Tabela 10.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy – populacja pediatryczna

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Jakość życia	Tarantino 2016 (Mathias 2016)	Kwestionariusz KIT stanowi psychometryczne, zwalidowane narzędzie służące do oceny jakości życia związanej z daną chorobą.	Im wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszu KIT dla wersji <i>Child Self-Report</i> i <i>Parent Proxy</i> , tym lepsza jakość życia chorego na ITP oraz im wyższy wynik dla wersji <i>Parent Impact</i> , tym mniejsze obciążenie opiekuna chorobą dziecka.	Ocena jakości życia jest istotna klinicznie w leczeniu ITP. W publikacji <i>Mathias 2016</i> MID (ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica) dla oceny wpływu ITP na życie chorego na podstawie jego samodzielnej oceny (ang. <i>Child Self-Report</i>) określono na 9-13 punktów, natomiast MID dla oceny wpływu ITP na opiekuna chorego (ang. <i>Parent Impact</i>) na 11-13 punktów. Nie podano informacji na temat istotnej klinicznej zmiany w odniesieniu do wersji <i>Parent Proxy</i> .
	Bussel 2011 (Klaassen 2012)	Kwestionariusz KIT wypełniali chorzy i/lub ich rodzice na początku badania oraz w 8., 16. i 25. tygodniu. Każdy kwestionariusz został wypełniony podczas wizyty w klinice, zanim chorzy zostali poddani jakimkolwiek procedurom/nadaniom. Wszystkie trzy wersje kwestionariusza KIT zostały wykorzystane w badaniu: do oceny jakości życia chorych służyła wersja, którą chory wypełniał samodzielnie (ang. <i>Child Self-Report</i>) – dla dzieci ≥ 7 . r.ż. lub wersja, którą wypełniał opiekun – w przypadku dzieci < 7 . r.ż. (ang. <i>Parent Proxy</i> ; wg. publikacji <i>Klaassen 2012</i> – wersję tę mógł wypełniać opiekun chorych w wieku od 2 do 18 lat). Natomiast do oceny wpływu choroby dziecka (w każdym wieku) na życie opiekuna chorego wykorzystano wersję <i>Parent Impact</i> . Każda wersja kwestionariusza KIT zawiera 26 pozycji, zsumowanych w jeden wynik z zakresu od 0 do 100 punktów. Oceniano po 24 tyg. (2.-25. tydzień) w badaniu <i>Tarantino 2016</i> oraz po 13 tyg. w badaniu <i>Bussel 2011</i> .		
	PETIT (AWA Revolade 2016)	Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza KIT (ocena przez chorego/opiekuna). W ramach fazy RCT kwestionariusz oceniano po 6 tygodniach podawania ELT lub PLC.		
Odpowiedź na leczenie	Tarantino 2016	Całkowita odpowiedź płytkowa – uzyskanie co najmniej 4 cotygodniowych wyników oznaczenia liczby płytek krwi wynoszących $\geq 50 \times 10^9/l$ w okresie od 2. do 25. tygodnia leczenia Odpowiedź płytkowa ogółem – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w dowolnym tygodniu badania, za wyjątkiem 4 tygodni po zastosowaniu terapii ratunkowej. Oceniano po 8 tyg. (18.-25. tydzień) oraz w 25. tyg. Trwała odpowiedź płytkowa (pierwszorzędowy punkt końcowy) – uzyskanie co najmniej 6 cotygodniowych wyników oznaczenia liczby	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie jest zjawiskiem korzystnym i świadczy o skuteczności leczenia.	Jak wskazano w wytycznych EMA [10] głównym celem leczenia pierwotnego ITP powinno być zapewnienie wystarczającej liczby płytek, aby zapobiec lub zatrzymać krwawienie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>platek krwi wynoszących $\geq 50 \times 10^9/l$ w okresie od 18. do 25. tygodnia leczenia bez terapii ratującej w poprzednich 4 tygodniach.</p> <p>Odpowiedź płytkowa utrzymująca się po zakończeniu leczenia – liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia (przy braku terapii stosowanej w badaniu i jakichkolwiek innych leków stosowanych w leczeniu ITP).</p>		<p>Istotnym jest także osiągnięcie u chorych trwałej odpowiedzi na leczenie. Wzrost liczby płytek krwi należy uznać za pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Utrzymanie liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ (bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień [23, 27]. W związku z tym utrzymanie liczby płytek powyżej tego poziomu jest istotne klinicznie w leczeniu ITP.</p>
	Bussel 2011	<p>Całkowita odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w czasie 2 następujących po sobie tygodni oraz wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ okresie względem wartości początkowych w 2 następujących po sobie tygodniach bez stosowania terapii ratunkowej. Chorzy z liczbą płytek krwi ocenianą w czasie 4 tyg. od przyjęcia terapii ratunkowej, byli wykluczeni z analizy.</p> <p>Trwała odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ bez stosowania leczenia ratunkowego. Oceniano po 12 tyg.</p>		
	Elalfy 2011 (ab. konf. Elalfy 2010)	<p>Całkowita odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ przez 2 kolejne tygodnie bez konieczności stosowania terapii ratunkowej, w dowolnym momencie badania. Oceniano po 12 tyg.</p>		
	PETIT	<p>Całkowita odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w co najmniej 1 pomiarze w tygodniach 1.-6., bez stosowania terapii ratunkowej (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu).</p> <p>Trwała odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w $\geq 60\%$ pomiarów w tygodniach 2.-6.</p>		
	PETIT2	<p>Całkowita odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w kolejnych pomiarach w tygodniach 1.-12. co najmniej 1 pomiarze w tygodniach.</p> <p>Trwała odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ przez ≥ 6 tygodni w tygodniach 5.-12., bez stosowania terapii ratunkowej (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu).</p>		
	Neunert 2016	<p>Odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w co najmniej 1 pomiarze, bez stosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 7 dni (ang. <i>single response</i> – pojedyncza odpowiedź) oraz</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tyg. bez konieczności stosowania nowego leku przeciw ITP lub zwiększania dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP (ang. <i>consecutive response</i> – nieprzerwana odpowiedź na leczenie). Oceniano w 1.-13. tyg.</p> <p>Odpowiedź płytkowa oceniana subiektywnie przez chorego (ocena jakości odpowiedzi) – stabilna (chorzy stosujący dość stabilne dawki leków w trakcie badania), przerywana (chorzy często zmieniający dawki leków) i zmniejszająca się (pojawienie się odpowiedzi, a następnie jej stopniowy spadek), przy zróżnicowanej liczbie płytek krwi. Oceniano po 6 tyg. (mediana).</p>		
	Ramaswamy 2014	<p>Odpowiedź na leczenie – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2 kolejnych pomiarach lub wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tyg. albo utrzymanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w >50% pomiarów niezależnie od stosowania terapii ratunkowej (trzy pierwszorzędowe punkty końcowe).</p> <p>Całkowita odpowiedź płytkowa – uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ w co najmniej 2 kolejnych pomiarach.</p> <p>Częściowa odpowiedź płytkowa (uzyskanie liczby płytek krwi w zakresie $30-100 \times 10^9/l$ i wzrost o $20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w co najmniej 2 kolejnych pomiarach).</p>		
	Bussel 2015a	<p>Oceny liczby płytek krwi dokonywano podczas każdej ustalonej wizyty.</p> <p>Odpowiedź na leczenie – liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ bez konieczności stosowania leków ratunkowych w ciągu ostatnich 4 tygodni. Oznaczenia liczby płytek krwi chorych otrzymujących leki ratunkowe w ciągu ostatnich 4 tygodni zostały wykluczona z analiz.</p> <p>Brakujące wyniki dot. liczebności płytek krwi zostały przypisane z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF, ang. <i>last observation carried forward</i>) podczas każdego badania.</p> <p>Oceniano do 244,4 tyg.</p>		
Liczba płytek krwi	Tarantino 2016	Oceniano liczbę płytek krwi w 25. tyg. badania.	Uzyskanie odpowiedniej liczby płytek krwi jest zjawiskiem korzystnym i	
	Bussel 2011	Oceniano liczbę płytek krwi w 13. tyg. badania.		
	Elalfy 2011	Oceniano liczbę płytek krwi po 15 tyg. badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			świadczy o skuteczności leczenia.	
Leczenie wspomagające i ratunkowe	Tarantino 2016	W badaniu oceniano częstość stosowania leczenia wspomagającego oraz ratunkowego (tj. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, leki antyfibrynolityczne, przetoczenie płytek krwi, splenektomia, rytuksymab; leczenie ratunkowe definiowano jako terapia mająca na celu zwiększenie liczby płytek krwi lub zapobieganie krwawieniom. Leczenie ratunkowe było dozwolone, gdy liczba płytek krwi była mniejsza niż $20 \times 10^9/l$, gdy wystąpiło krwawienie lub plamica z krwawieniem, lub gdy uznano to za konieczne aby zwiększyć liczbę płytek krwi w celu leczenia lub zapobiegania krwawieniom. Oceniano po 8 tyg. (18.-25. tydzień) i 24 tyg. (2.-25. tydzień) oraz, w tygodniu, w którym pominięto dawkę leku.	Zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego lub redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających było zjawiskiem korzystnym. Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego było zjawiskiem niekorzystnym.	Jak wskazano w wytycznych EMA [10] jednym z celów leczenia chorych na ITP jest zmniejszenie ekspozycji na kortykosteroidy. W związku z powyższym zmniejszenie częstości stosowania leczenia ratującego należy uznać za punkt istotny klinicznie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
	Busse 2011	W badaniu oceniano częstość stosowania leczenia wspomagającego oraz ratunkowego (IgIV, przetaczanie płytek krwi, kortykosteroidy). Oceniano po 12 tyg.		
	Elalfy 2011	W badaniu oceniano częstość stosowania leczenia ratunkowego (IgIV w dawce 2 g/kg w przypadku ciężkiego krwawienia lub urazu głowy z utratą przytomności). Oceniano po 12 tyg.		
	PETIT	Leczenie ratunkowe definiowano jako zastosowanie nowego leku na ITP, zwiększenie dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP względem dawki początkowej, transfuzję płytek krwi lub wykonanie splenektomii. Oceniano po 7 tyg.		
	PETIT2	Leczenie ratunkowe definiowano jako zastosowanie nowych leków na ITP, zwiększenie dawki leków współtowarzyszących, przetoczenie płytek krwi czy wykonanie splenektomii w trakcie trwania badania. Oceniano po 13 tyg.		
	Neunert 2016	W badaniu oceniano częstość stosowania leczenia ratunkowego (m.in. IgIV, kortykosteroidy). Oceniano po 6 tyg. (mediana).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Busse 2015a	Leczenie wspomagające obejmowało kontynuację terapii stosowanej na początku badania, jak również wdrożenie jakiegokolwiek nowego leczenia lub zwiększenie dawek leków już stosowanych w celu zwiększenia liczby płytek krwi, przy czym te ostatnie uznawane były za terapię ratunkową (m.in. IgIV, Ig anty-D, transfuzja płytek krwi, kortykosteroidy, leki przeciwfibrinolityczne). Oceny terapii wspomagającej dokonywano podczas każdej ustalonej wizyty. Oceniano do 244,4 tyg.		
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Profil bezpieczeństwa ogółem³⁹	Według Cochrane Handbook [13] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane Związek z badanym lekiem: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Wystąpienie epizodu związanego z krwawieniem jest zjawiskiem niekorzystnym.	Jak wskazano w wytycznych EMA [10] w ramach analizy bezpieczeństwa u chorych na ITP rekomendowane jest przedstawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla których istnieje zwiększone ryzyko występowania w przebiegu ITP tj. zakażenia, epizody krwawień wymagające hospitalizacji, nowotwory hematologiczne, zgony, zatorowość zakrzepowa. Należy także przedstawić częstość występowania działań niepożądanych,

³⁹ Dotyczy wszystkich badań analizowanych w raporcie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		<p>dla których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia przy stosowaniu ocenianej substancji czynnej.</p> <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7].</p> <p>Występowanie epizodu związanego z krwawieniem jest istotne klinicznie, ponieważ ma kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o bezpieczeństwie terapii.</p>
	<p>Tarantino 2016</p>	<p>Cotygodniowe ocena stanu zdrowia obejmowała: zgłaszanie zdarzeń niepożądanych (w tym krwawień) zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0, stosowanie leków wspomagających, pełną morfologię krwi wykonaną w centralnym laboratorium (≤ 1 dzień przed podaniem leku) oraz badania rozmazu krwi obwodowej co tydzień do momentu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $50 \times 10^9/l$ lub więcej przez 4 tygodnie przy stabilnej dawce leku (rozmazy krwi były następnie wykonywane co miesiąc). Przeprowadzono badania fizyczne i cotygodniową ocenę objawów życiowych podczas pierwszych 4 tygodni badania, a następnie co 4 tygodnie. Jeśli w jakimkolwiek momencie badania stwierdzono nieprawidłowość w pełnej morfologii krwi lub rozmazie krwi obwodowej, badacze mogli wykonać biopsję szpiku kostnego i jego aspirację. Próbkę</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>krwi do wykrywania przeciwciał anti-ROM i anti-TPO zbierano podczas tygodni 1. (przed leczeniem), 12. i 25.</p> <p>W ramach eksploracyjnych punktów końcowych oceniano częstość występowania krwawień i zmiany w wynikach raportowanych przez chorych. Analizę <i>post hoc</i> wykonano dla krwawień skórnych (np. wybroczyny, stłuczenia) względem krwawień innych niż skórne (np. krwawienie z nosa, dowolny krwotok/krwawienie).</p> <p>Złożone epizody krwawienia – krwawienia o nasileniu ≥ 2 stopnia wg kryteriów CTCAE i/lub zastosowanie terapii ratunkowej. W tekście publikacji autorzy wskazują, iż złożone epizody krwawienia analizowano w ramach analizy <i>post-hoc</i>, jednakże zdarzenia te zostały zdefiniowane w opisie punktów końcowych, nie zidentyfikowano przyczyny tej rozbieżności.</p> <p>Oceniano po 24 tyg. (2.-25. tydzień).</p>		
	<p>Bussel 2011</p>	<p>Wszyscy chorzy zostali poddani badaniom przesiewowym w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania i wracali do ośrodka badawczego co tydzień do 12. tygodnia. Badania fizyczne przeprowadzono podczas badań przesiewowych i na końcu badania. Parametry życiowe, liczbę płytek krwi i zdarzenia niepożądane oceniano przed leczeniem i podczas każdej cotygodniowej wizyty. Zmierzono wysokość i wagę chorych oraz pobrano próbki do badań hematologicznych i chemicznych krwi podczas badań przesiewowych i co 4 tygodnie w trakcie badania.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu i była analizowana na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym tworzenia przeciwciał anti-ROM i anti-TPO. Zdarzenia niepożądane były zbierane w sposób ciągły i rejestrowane w standardowym formularzu. Każdy badacz oceniał nasilenie zdarzeń niepożądanych u chorych, w tym krwawienia, zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0.</p> <p>Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 wg CTCAE oceniano jako zdarzenia o ciężkim nasileniu lub zagrażające życiu.</p> <p>Stopień nasilenia krwawień oceniano wg kryteriów Buchanan i Adix. Oceniano całkowitą liczbę epizodów krwawienia w stopniu ≥ 2. wg kryteriów Buchanan i Adix u każdego z chorych w tygodniach 2.-13. Oceniono w badaniu w ramach analizy skuteczności.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Ciężkie zdarzenie niepożądane to każde zdarzenie, które jest śmiertelne, zagraża życiu (stawia chorego w bezpośrednim zagrożeniu wystąpienia zgonu), wymaga hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, powoduje uporczywą lub znaczącą niepełnosprawność, wrodzoną anomalie/wadę wrodzoną lub inne istotne zagrożenie medyczne.</p> <p>Oceniano po 12 tyg.</p>		
	Elalfy 2011	<p>Stopień nasilenia krwawień oceniano wg kryteriów Buchanan i Adix. Badania obejmowały pełną morfologię krwi wykonaną na początku badania i co tydzień do 15 tygodnia. Aspirację szpiku kostnego i trepanobiopsję szpiku wykonano na początku badania i w 18. tygodniu w celu oceny zmian w szpiku kostnym związanych z leczeniem ROM.</p> <p>Oceniano po 12 tyg.</p>		
	PETIT	<p>Chorych monitorowano raz w tygodniu podczas pierwszych 7 tygodni badania, w czasie dostosowywania dawki. Gdy dawka była stabilna, monitorowano chorych co 4 tygodnie. Testy wątrobowe wykonywano co 4 tyg., badania oczu wykonywano podczas wizyty przesiewowej, a następnie w 6., 12. i 24. tygodniu oraz podczas wizyt <i>follow-up</i>. Przeprowadzono badania fizyczne, morfologię krwi (z oceną płytek krwi) oraz ocenę krwawienia wg skali WHO podczas wszystkich wizyt w fazie podwójnie zaślepionej badania.</p> <p>Zdarzenia niepożądane kodowano i grupowano wg kryteriów MedDRA i CTCAE w wersji 3.0.</p> <p>Krwawienia oceniano wg skali WHO i/lub kryteriów CTCAE. Za klinicznie istotne uznawano krwawienia w skali 2.-4. wg WHO.</p> <p>Oceniano po 7 tyg.</p>		
	PETIT2	<p>Zdarzenia niepożądane kodowano i grupowano wg kryteriów MedDRA i CTCAE w wersji 4.0., z wyjątkiem trombocytopenii 4. stopnia nasilenia, której wystąpienie oznaczało niepowodzenie leczenia.</p> <p>Chorzy byli poddawani badaniom oczu podczas badania przesiewowego, co 12 tygodni w czasie trwania badania i 24 tyg. po zakończeniu badania (wizyty <i>follow-up</i>). Dane dotyczące badania oczu zostały ocenione przez niezależny komitet ds. zdarzeń klinicznych, który był zaślepiony względem przydzielonej chorym terapii.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Krwawienia oceniano wg skali WHO i/lub kryteriów CTCAE. Za klinicznie istotne uznawano krwawienia w skali 2.-4. wg WHO.</p> <p>Oceniano po 13 tyg.</p>		
	Neunert 2016	<p>Trombocytozę definiowano jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 400 \times 10^9/l$.</p> <p>Oceniano po 6 tyg. (mediana).</p>		
	Ramaswamy 2014	<p>Według uznania hematologa, od wybranych chorych uzyskano próbki szpiku kostnego, w szczególności poszukując zwłóknień retykulinowych, stosując międzynarodowy system oceny mielofibrozy (od 0. do 3. stopnia). Badanie szpiku przeprowadzono zgodnie z polityką każdego z 2 ośrodków badawczych. Zgodnie, z zasadami w 1 z ośrodków, aby monitorować możliwość wystąpienia zwłóknienia szpiku, lekarze powinni przeprowadzić biopsję szpiku kostnego 1-1,5 roku po rozpoczęciu leczenia antagonistą receptora TPO. Czas kolejnych badań zależy od wyników pierwszego badania, tj. od 6 miesięcy do 2-3 lat, jeśli chory jest w trakcie dalszego leczenia. Stopień 0 i 1 oznacza prawidłowy wynik. Stopnie 2 i 3 są uważane za nieprawidłowe. Stopień zwłóknień retykulinowych był określany przez każdego hematopatologa w danym ośrodku.</p> <p>Krwawienia oceniono jako zdarzenie niepożądane.</p> <p>Testy wątrobowe przeprowadzano co miesiąc u chorych otrzymujących ELT, a inne zdarzenia niepożądane raportowano podczas każdej z wizyt.</p>		
	Bussel 2015a	<p>Oceny zdarzeń niepożądanych dokonywano podczas każdej ustalonej wizyty. Podczas badań przedłużonych pobierano próbki krwi w celu oznaczenia liczby krwinek i badań chemicznych krwi co 4 tygodnie, natomiast badania fizykalne wykonywano w 1. tygodniu, a następnie co 12 tygodni.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała analizę zdarzeń niepożądanych, badanie fizykalne, ocenę parametrów życiowych, badanie chemiczne surowicy, całkowitą morfologię krwi, ocenę liczbę płytek krwi i stan przeciwciał.</p> <p>Medycznie istotne zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem według opinii badacza były obserwowane dopóki nie ustąpiły</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>lub nie uznano ich za stabilne. Badacz określał opis zdarzenia, datę rozpoczęcia i zakończenia zdarzenia, stopień nasilenia, związek z badanym lekiem lub innym lekiem/wyroblem medycznym i podjęte działania.</p> <p>Stopień nasilenia oceniano od 1 (łagodne) do 5 (śmiertelne).</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały wszelkie zdarzenia niepożądane, które były śmiertelne, zagrażały życiu, wymagały hospitalizacji lub przedłużenia obecnej hospitalizacji.</p> <p>Zdarzenia niepożądane określano wg kryteriów CTCAE.</p> <p>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zostały ocenione jako część ogólnej oceny zdarzeń niepożądanych, a nie jako osobna kategoria.</p> <p>Biopsje szpiku kostnego nie były wymagane przy włączaniu do badania ani w żadnym okresie badania, ale mogły być wykonane, jeśli badacz uznał to za konieczne. Biopsję zalecano w przypadku wystąpienia nieprawidłowości w rozmazie krwi obwodowej (np. jądrzastych czerwonych krwinek) lub jeśli nastąpiła utrata odpowiedzi na ROM pomimo wzrastających dawek.</p> <p>Próbki krwi do oznaczeń przeciwciał anti-TPO i anti-ROM pobierano w tygodniu 1. i 52., a następnie raz w roku oraz pod koniec badania.</p> <p>Oceniano do 244,4 tyg.</p>		

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ROM względem analizowanych komparatorów oceniono według zaleceń GRADE [12].

3.8.3.1. Populacja dorosłych

Jakość danych z badania *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* oceniono jako wysoką. Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepione, w których przedstawiono opis randomizacji, pozwalający wnioskować, że ukrycie kodu randomizacji było prawidłowe. Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc odnotować wystąpienie istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. W ramach oceny skuteczności populacja była w pełni dopasowana do analizowanej w niniejszym raporcie populacji docelowej. Utrata chorych z badania była niewielka. Nie odnotowano innych znaczących ograniczeń metodologicznych badania.

Jakość danych będących wynikiem porównania pośredniego badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* nie może być oceniona jako wysoka pomimo wysokiej jakości badań, ze względu na to, iż jest to porównanie pośrednie co zgodnie z metodologią GRADE stanowi podstawę do obniżenia jakości danych. Dodatkowo ocenę homogeniczności badań można uznać, za co najwyżej średnią co również stanowi ograniczenie wyników. W związku z powyższym jakość danych dla porównania pośredniego oceniono jako średnią.

Publikacja *Mazza 2016* to badanie obserwacyjne, bez poważnych ograniczeń do metodyki. Jakość danych z nich pochodzących oceniono jako niską.

Jakość danych z badań *Bussel 2009*, *Gernsheimer 2010*, *Kuter 2013*, *Janssens 2015* oraz *Steurer 2017* oceniono jako niską. Podstawę takiej oceny stanowi przede wszystkim ich metodyka (badania jednoramienne). W badaniu utrata chorych były stosunkowo wysoka, jednak okres obserwacji był bardzo długi przez co zdecydowano, że utrata chorych nie będzie stanowić powodu do obniżenia jakości danych. Okres obserwacji w badaniach był wystarczający do oceny analizowanych punktów końcowych. Nie zidentyfikowano innych ograniczeń metodologicznych badania.

Jakość danych pochodzących z abstraktu konferencyjnego *Janssens 2011* oceniono jako bardzo niską, ponieważ pochodzą one ze źródeł o niższej wiarygodności.

Z kolei, jakość danych pochodzących z badań *Cantoni 2018*, *Depre 2018*, *Lakhwani 2017*, *Depre 2016*, *Kuter 2015* oraz *Khellaf 2013* oceniono na bardzo niską. Są to badania obserwacyjne, retrospektywne, dotyczące zastosowania u chorych terapii sekwencyjnej ROM/ELT. Ze względu na brak przedstawionego dokładnie okresu obserwacji w badaniach *Cantoni 2018*, *Depre 2018*, *Depre 2016* oraz *Khellaf 2013*, niską liczebność chorych oraz uwzględnienie w analizie danych wyłącznie dla chorych stosujących terapię ROM po wcześniejszym leczeniu ELT, zdecydowano na obniżenie jakości informacji z powyższych badań do bardzo niskiej.

Wagę punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie oceniono jako krytyczną. Podstawę do oceny odpowiedzi na leczenie jako istotnego klinicznie punktu końcowego stanowił fakt, iż utrzymanie liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ (bezpieczna hemostatycznie liczba płytek krwi) zmniejsza ryzyko poważnych krwawień. Częstość występowania odpowiedzi płytkowej stanowi zatem wyznacznik skuteczności terapii. Wagę pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności oceniono jako wysoką. Z kolei, waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych) została określona jako krytyczną.

3.8.3.2. Populacja pediatryczna

Jakość danych z badań randomizowanych *Tarantino 2016* (wraz z publikacją *Mathias 2016*), *Bussel 2011* (wraz z publikacją *Klaassen 2012*) oraz części II badania *PETIT* i części I badania *PETIT2* oceniono jako wysoką. Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepienie. Okres obserwacji był wystarczająco długi, aby móc odnotować wystąpienie istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego punktów końcowych. Populacja była zgodna z analizowaną w niniejszym raporcie populacją docelową. Utrata chorych z badania była niewielka. Nie odnotowano innych znaczących ograniczeń metodologicznych badania. Z kolei, jakość danych z badania *Elalfy 2011* oceniono jako średnią. Do obniżenia oceny przyczynił się brak opisu utajnienia randomizacji oraz zastosowanie pojedynczego zaślepienia w badaniu.

Jakość dodatkowych danych do badania *Tarantino 2016* i *Busseł 2011*, przedstawionych na podstawie publikacji *EMA 2018* oceniono jako wysoką. Jakość danych pochodzących z abstraktów konferencyjnych do powyższych badań oceniono jako średnią, za wyjątkiem publikacji *Elalfy 2010*, którą oceniono jako niską, ponieważ pochodzą one ze źródeł o niższej wiarygodności.

Jakość danych będących wynikiem porównania pośredniego badań *Tarantino 2016*, *Busseł 2011*, *Elalfy 2011* (w tym metaanaliz tych badań) oraz metaanalizowanych badań *PETIT* i *PETIT2* oceniono jako średnią. Biorąc pod uwagę fakt, iż jest to porównanie pośrednie, zgodnie z metodologią GRADE stanowi to podstawę do obniżenia jakości danych. Dodatkowo ocenę homogeniczności badań można uznać, za co najwyżej średnią co również stanowi ograniczenie wyników.

Badania *Neunert 2016* oraz *Ramaswamy 2014* to badania retrospektywne, bez poważnych ograniczeń w odniesieniu do metodyki. Jakość danych z nich pochodzących oceniono jako niską.

Podobnie, jakość danych z badania *Busseł 2015a* oceniono jako niską. Podstawę takiej oceny stanowi przede wszystkim metodyka badania (badanie jednoramienne). W badaniu utrata chorych były stosunkowo niska, a okres obserwacji był bardzo długi. Nie zidentyfikowano innych ograniczeń metodologicznych badania.

Waga punktów końcowych została oceniona analogicznie jak w populacji dorosłych chorych na ITP, którą przedstawiono w podrozdziale 3.8.3.1.

3.8.4. Ocena jakości informacji

3.8.4.1. Populacja dorosłych

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 133).

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu

związanego z selekcją chorych do badania, znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano także innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Kuter 2008 oraz Cheng 2011 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Kuter 2008</i>		<i>Cheng 2011</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 (ROM vs PLC) za pomocą interaktywnego systemu głosowego; zastosowano stratyfikację według terapii towarzyszących.	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja blokowa (wielkość bloku: 6) w stosunku 2:1 (ELT vs PLC) za pomocą telefonicznego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline; stratyfikacja względem liczby płytek krwi na początku badania ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$), stosowanego leczenia przeciw ITP oraz statusu splenektomii.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego. Sekwencja randomizacyjna wygenerowana przez Amgen Inc.	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja centralna z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej GlaxoSmithKline. Plan randomizacji został wygenerowany komputerowo przez grupę statystyczną i programistyczną GlaxoSmithKline, z użyciem wewnętrznie zatwierdzonego systemu randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. ROM i PLC były podawane w identycznych fiolkach, zawierających liofilizowany proszek, który był rozpuszczany w jałowej wodzie i podawany w iniekcji podskórnej. Po rozpuszczeniu obie fiołki miały analogiczny skład.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. PLC odpowiadało wyglądem ELT; zaślepieniu podlegali chorzy, badacze i osoby zajmujące się oceną danych.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Kuter 2008</i>		<i>Cheng 2011</i>	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie.	Niskie ryzyko błędu	Zaślepieniu podlegali chorzy, badacze i osoby zajmujące się oceną danych.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT ⁴⁰ , jedynie dane dla zmiany wyniku w skali EQ-5D podano dla mniejszej populacji w grupie ROM. Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.8.4.2. Populacja pediatryczna

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011*, *Elalfy 2011*, *PETIT* oraz *PETIT2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu

⁴⁰ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 133).

W związku z zastosowaniem w badaniach *Tarantino 2016*, *PETIT* oraz *PETIT2* losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano także innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Z kolei, w badaniu *Bussef 2011* oraz *Elalfy 2011* niemożliwe było określenie ryzyka błędu w odniesieniu do utajnienia kodu randomizacji. Ponadto, w publikacji *Elalfy 2011* zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu związane ze znajomością interwencji oraz z oceną punktów końcowych. Pozostałe ryzyka błędów określono w obu badaniach jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011*, *Elalfy 2011*, *PETIT* oraz *PETIT2* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Tarantino 2016</i>		<i>Bussel 2011</i>		<i>Elalfy 2011</i>		<i>PETIT (cz. II)</i>		<i>PETIT2 (cz. I)</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)										
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja ze stratyfikacją pod względem wieku, w stosunku ROM do PLC 2:1, wykonana za pomocą interaktywnego sytemu odpowiedzi głosowej.	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja ze stratyfikacją pod względem wieku w stosunku grup wiekowych 1:2:2, chorych losowo przydzielono w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC.	Niskie ryzyko błędu	Chorych losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC.	Niskie ryzyko błędu	Chorych przydzielano w stosunku 2:1 do grup ELT i PLC; randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem wieku. Randomizację blokową (wielkość bloku: 6) przeprowadzono za pomocą telefonicznego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline, plan randomizacji został wygenerowany komputerowo w dziale biostatystycznym firmy GlaxoSmithKline.	Niskie ryzyko błędu	Chorych przydzielano w stosunku 2:1 do grup ELT i PLC; randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem wieku. Randomizację blokową (wielkość bloku: 6) przeprowadzono za pomocą telefonicznego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline, plan randomizacji został wygenerowany komputerowo w dziale biostatystycznym firmy GlaxoSmithKline.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Wykorzystano interaktywny system odpowiedzi głosowej.	Niskie ryzyko błędu	b/d	Ryzyko błędu niemożliwe do określenia	b/d	Ryzyko błędu niemożliwe do określenia	Wykorzystano telefoniczny, interaktywny system odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline,	Niskie ryzyko błędu	Wykorzystano telefoniczny, interaktywny system odpowiedzi głosowej firmy	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Tarantino 2016		Bussel 2011		Elalfy 2011		PETIT (cz. II)		PETIT2 (cz. I)	
							plan randomizacji został wygenerowany komputerowo w dziale biostatystycznym firmy GlaxoSmithKline.		GlaxoSmithKline, plan randomizacji został wygenerowany komputerowo w dziale biostatystycznym firmy GlaxoSmithKline.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)										
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali chorzy i badacze. ROM i PLC (o wyglądzie podobnym do ROM) w postaci fiołki jednorazowego użytku o pojemności 5 ml, rekonstruowanej sterylną wodą do wstrzykiwań.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. ROM i PLC były dostarczane w postaci liofilizowanego białego proszku w szklanych fiołkach i rekonstruowane analogicznie jak w badaniu <i>Kuter 2008</i> ; zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy.	Niskie ryzyko błędu	Badanie pojedynczo zaślepienie, brak opisu metody zaślepienia.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy (w tym pracownicy zatrudnieni przez sponsora badania) do czasu zamknięcia bazy danych po zakończeniu randomizowanej części II badania. PLC wyglądało identycznie jak badana substancja lecznicza.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy (w tym pracownicy zatrudnieni przez sponsora badania) do czasu zamknięcia bazy danych w 12. tygodnia badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)										
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego	Zaślepieniu podlegali chorzy i badacze.	Niskie ryzyko błędu	Zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy.	Niskie ryzyko błędu	Badanie pojedynczo zaślepienie, brak opisu metody zaślepienia.	Wysokie ryzyko błędu	Zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy (w tym pracownicy zatrudnieni przez sponsora badania).	Niskie ryzyko błędu	Zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy (w tym pracownicy zatrudnieni przez sponsora badania).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Tarantino 2016		Bussel 2011		Elalfy 2011		PETIT (cz. II)		PETIT2 (cz. I)	
głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)										
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)										
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych (ang. <i>full analysis set</i>); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ROM lub PLC. Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu	Analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych, którym przydzielono leczenie; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu	Analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych z analizowanych grup; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego ROM lub PLC. Raportowano utratę chorych z badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)										
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Tarantino 2016</i>		<i>Bussel 2011</i>		<i>Elalfy 2011</i>		<i>PETIT (cz. II)</i>		<i>PETIT2 (cz. I)</i>	
	którego nie przedstawiono by wyników.		przedstawiono by wyników.		przedstawiono by wyników.		przedstawiono by wyników.		przedstawiono by wyników.	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)										
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.8.5. Ocena homogeniczności badań włączonych do porównań pośrednich i metaanaliz

3.8.5.1. Populacja dorosłych

Kwalifikację badań do metaanaliz i porównań pośrednich dokonano w wyniku oceny danych demograficznych, interwencji i komparatorów, metodyki oraz definicji wspólnych punktów końcowych.

Dla terapii stosowanych w populacji po splenektomii (ocena skuteczności i ocena krwawień) oraz bez splenektomii (ocena bezpieczeństwa), ocenie homogeniczności poddano badania *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011*. Ocenę homogeniczności przeprowadzono przede wszystkim dla populacji ogółem, gdyż dane demograficzne w publikacji *Cheng 2011* były przedstawione dla takiej populacji.

Oba badania to randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne, których jakość została oceniona na maksymalną liczbę punktów możliwą do uzyskania w skali Jadad. Okres obserwacji w badaniach był zbliżony i wynosił 24 tygodnie w badaniu *Kuter 2008* i 26 tygodni w badaniu *Cheng 2011*.

W przypadku łącznej analizy danych dla chorych po splenektomii i bez splenektomii charakterystyka populacji pod względem udziału płci, wieku oraz rasy była zbliżona, a wyjściowa liczba płytek krwi w obu badaniach również była podobna. W odniesieniu do liczby wcześniej stosowanych terapii, można uznać, że była ona porównywalna. Z kolei w odniesieniu do częstości stosowania leczenia wspomagającego dla porównania interwencji badanych homogeniczność można ocenić jako niską (grupa ROM – 19,3% chorych, grupa ELT – 46,7% chorych) natomiast dla porównania grup kontrolnych można ocenić ją jako średnią (grupa PLC w badaniu *Kuter 2008* – 38,1% chorych, grupa kontrolna w badaniu *Cheng 2011* – 50,0%). Mimo, że niemożliwe było szczegółowe porównanie podgrup chorych po splenektomii między analizowanymi badaniami, należy jednak zauważyć, że charakterystyka populacji po splenektomii była zbliżona do charakterystyki chorych ogółem, zarówno w badaniu *Kuter 2008*, jak i *Cheng 2011*, co szczegółowo przedstawiono w załączniku w rozdziale 7.5. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż dla większości parametrów

opisanych powyżej homogeniczność była wysoka, można przyjąć założenie, że analizowane populacje są na tyle spójne, aby było możliwe wykonanie porównania pośredniego.

W odniesieniu do analizowanych w badaniach punktów końcowych, ocena skuteczności w obu badaniach była możliwa dla populacji chorych po splenektomii. Sposób definiowania punktów końcowych w obu badaniach nie był w pełni spójny (np. w obu badaniach oceniano odpowiedź na leczenie, jednak ich definicje nieznacznie się różniły), jednak wystarczający do wykonania porównania pośredniego. Z kolei ocena bezpieczeństwa w obu badaniach była możliwa jedynie dla populacji mieszanej obejmującej chorych po splenektomii i bez splenektomii. Wyjątek stanowi częstość występowania krwawień o ≥ 2 . lub ≥ 3 . stopniu nasilenia, których ocenę przeprowadzono w populacji chorych bez splenektomii zarówno w badaniu *Kuter 2008*, jak i *Cheng 2011*. Chorzy po splenektomii stanowili w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 50,6% i 50,0% w badaniu *Kuter 2008* oraz 37,0% populacji oraz 33,9% w badaniu *Cheng 2011*.

Pomimo wskazanych powyżej różnic między odnalezionymi badaniami, zdecydowano się wykonać porównanie pośrednie w celu przedstawienia dostępnych dowodów naukowych dla porównania ROM z refundowanym komparatorem. Co istotne, zasadność wykonania metaanalizy została także potwierdzona w odnalezionych przeglądach systematycznych (*Zhang 2018a*, *Cooper 2012* i *Cooper 2014*). Ponadto, odnaleziono dokument NICE z 2013 r., w którym uwzględniono porównanie pośrednie ROM z ELT wykonane metodą Buchera, na podstawie badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011*. W dokumencie tym wskazano na nieznaczne (opisane powyżej) rozbieżności między badaniami, jednak nie podważono zasadności wykonania porównania pośredniego [21].

Podsumowując, biorąc pod uwagę spójność badań w większości analizowanych domen, które mogły zostać porównane w niniejszej ocenie homogeniczności, homogeniczność badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* uznano za średnią.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Kuter 2008 oraz badań Cheng 2011

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność
	Kuter 2008		Cheng 2011		
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	
Populacja – dane demograficzne dla chorych po splenektomii i bez splenektomii					
Liczba chorych	83	42	135	62	Średnia
Mężczyźni, n (%)	29 (34,9)	15 (35,7)	42 (31,1)	19 (30,6)	Wysoka
Wiek, mediana (zakres/IQR ⁴¹) [lata]	52 (zakres: 21; 88)	52 (zakres: 23; 88)	47 (IQR: 34; 56)	52,5 (IQR: 43; 63)	Wysoka
Rasa biała, n (%)	65 (78,3)	37 (88,1)	101 (74,8)	44 (71,0)	Wysoka
≥3 uprzednio stosowane terapie, n (%)	54 (65,1)	26 (61,2)	75 (55,5)	32 (51,6)	Wysoka
Leczenie wspomagające w czasie trwania badania, n (%)	23 (19,3)	16 (38,1)	63 (46,7)	31 (50,0)	Grupy badane: niska Grupy kontrolne: średnia
Liczba płytek krwi, mediana (zakres/IQR) [10 ⁹ /l]	16 (zakres: 2; 29)**	18 (zakres: 2; 31)**	16 (IQR: 8; 22)	16 (IQR: 9; 24)	Wysoka
Populacja – dane demograficzne dla chorych po splenektomii					
Liczba chorych, n (%)	42 (50,6)	21 (50,0)	50 (37,0)	21 (33,9)	Wysoka
Interwencja					

⁴¹ ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność
	Kuter 2008		Cheng 2011		
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	
Interwencja	<p><u>ROM</u> s.c.; dawka początkowa 1 µg/kg, dostosowywana na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej (maks. 15 µg/kg)</p>	<p><u>PLC</u> s.c.; w tym samym schemacie, co interwencja badana</p>	<p><u>ELT</u> p.o.; dawka początkowa 50 mg raz dziennie, dostosowywana na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej (min. 25 mg maks. 75 mg)</p>	<p><u>PLC</u> p.o.; w tym samym schemacie, co interwencja badana.</p>	Grupy kontrolne: Średnia
	<p>Leczenie wspomagające</p> <p>Chorzy w obu grupach mogli stosować <u>leczenie wspomagające</u> tj. kortykosteroidy, azatiopryna i/lub danazol w stałej dawce i schemacie dawkowania; podczas pierwszych 12 tygodni badania była możliwa redukcja terapii towarzyszących, gdy liczba płytek krwi przekraczała 100 x 10⁹/l.</p> <p>Leczenie ratunkowe</p> <p>Wzrost dawki terapii towarzyszącej lub włączenie nowego leku w celu zwiększenia liczby płytek krwi podczas leczenia było traktowane, jako <u>leczenie ratunkowe</u>.</p> <p>Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe w dowolnym momencie trwania badania nie mogli zostać uznani jako osiągający trwałą odpowiedź na leczenie.</p>	<p>Leczenie wspomagające</p> <p>Chorzy mogli stosować <u>terapię na ITP</u>, zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.</p> <p>Dawka leku wspomagającego musiała być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (≥3 miesiące dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub danazolu) i musiała zostać nie zmieniona w czasie pierwszych 6 tygodni badania.</p> <p>Można było zaprzestać leczenia wspomagającego lub je zredukować, jeżeli po 6 tygodniach liczba płytek krwi wynosiła ≥100 x 10⁹/l, przez co najmniej 2 kolejne tygodnie.</p> <p>Leczenie ratunkowe</p> <p>Chorzy, u których zastosowano <u>leczenie ratunkowe</u>, byli uważani za nieodpowiadających na leczenie do czasu trwania terapii ratunkowej i do momentu, w którym liczba płytek krwi spadła poniżej 50 x 10⁹/l.</p>	Wysoka		
Punkty końcowe					
Jakość życia					

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność
	Kuter 2008		Cheng 2011		
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	
Wspólne punkty końcowe, definicja	Jakość życia chorego oceniano na podstawie kwestionariuszy ITP-PAQ oraz EQ-5D.		Jakość życia chorego oceniano na podstawie kwestionariuszy SF-36v2, FACT-Th6, MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.		Bardzo niska – wykonano zestawienie wyników ⁴²
	Odpowiedź na leczenie – odpowiedź płytkowa				Średnia
	Trwała odpowiedź płytkowa (definicja poniżej) lub przemijająca odpowiedź płytkowa (uzyskanie odpowiedzi płytkowej, tj. liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, w ≥ 4 oznaczeniach wykonanych podczas tygodni badania 2.-25.).		Trwała odpowiedź płytkowa (definicja poniżej) lub przemijająca odpowiedź płytkowa (uzyskanie odpowiedzi płytkowej, tj. liczby płytek krwi ≥ 50 i $\leq 400 \times 10^9/l$, w ≥ 4 kolejnych tygodniach w trakcie badania, bez stosowania terapii ratunkowej)*		
	Odpowiedź na leczenie – trwała odpowiedź płytkowa				
	Utrzymanie odpowiedzi płytkowej przez co najmniej 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia, przy jednoczesnym braku doraźnego leczenia ratunkowego przez cały okres leczenia. Ocena po 8 tyg. okresu obserwacji w populacji chorych po splenektomii.		Utrzymanie odpowiedzi płytkowej przez co najmniej 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia, przy jednoczesnym braku doraźnego leczenia ratunkowego przez cały okres leczenia. Ocena po 8 tyg. okresu obserwacji w populacji chorych po splenektomii*		
Ocena bezpieczeństwa				Wysoka	

⁴² ze względu na zastosowanie odmiennych kwestionariuszy oceny jakości życia we włączonych do analizy badaniach dla ROM i dla ELT, nie wykonano porównania pośredniego dla tego punktu końcowego. Jednakże biorąc pod uwagę, iż ocena jakości życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, zdecydowano się na wykonanie zestawienia wyników dla badań porównujących ROM vs PLC (badanie *Kuter 2008*) oraz ELT vs PLC (badanie *Cheng 2011*)

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność
	Kuter 2008		Cheng 2011		
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	
	<p><u>Krwawienia</u> o ≥ 2. lub ≥ 3. stopniu nasilenia.</p> <p>Ocena po 24 tyg. okresu obserwacji w populacji chorych po splenektomii.</p> <p><u>Zgony, działania niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane (ogółem i konkretne zdarzenia).</u></p> <p>Ocena po 24 tyg. okresu obserwacji w populacji chorych po splenektomii oraz bez splenektomii.</p>		<p><u>Krwawienia</u> o ≥ 2. lub ≥ 3. stopniu nasilenia.</p> <p>Ocena po 26 tyg. okresu obserwacji w populacji chorych po splenektomii.</p> <p><u>Zgony, działania niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane (ogółem i konkretne zdarzenia).</u></p> <p>Ocena po 26 tyg. okresu obserwacji w populacji chorych po splenektomii oraz bez splenektomii.</p>		
Metodyka badania					
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa z zastosowaniem interaktywnego systemu głosowego w stosunku 2:1 (ROM vs PLC); stratyfikacja według terapii towarzyszących; sekwencja randomizacyjna wygenerowana przez Amgen Inc.		TAK, randomizacja centralna, blokowa (wielkość bloków: 6), z zastosowaniem telefonicznego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline w stosunku 2:1 (ELT vs PLC); stratyfikowana względem liczby płytek krwi na początku badania ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$), stosowanego leczenia przeciw ITP oraz statusu splenektomii; plan randomizacji został wygenerowany komputerowo przez grupę statystyczną i programistyczną GlaxoSmithKline, z użyciem wewnętrznie zatwierdzonego systemu randomizacji.		Wysoka
Zaślepienie	TAK, podwójne.		TAK, podwójne.		Wysoka
Okres obserwacji	24 tygodnie		26 tygodni		Wysoka
Liczba ośrodków	35		75		Średnia
Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		Wysoka

*na podstawie publikacji GSK 2010

**mediana średnich

3.8.5.2. Populacja pediatryczna

Kwalifikację badań do metaanaliz i porównań pośrednich dokonano w wyniku oceny danych demograficznych, interwencji i komparatorów, metodyki oraz wspólnych punktów końcowych.

Dla terapii stosowanych w populacji pediatrycznej ocenie homogeniczności poddano badania *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* porównujące ROM vs PLC oraz badania *PETIT (Bussel 2015)* i *PETIT2 (Grainger 2015)* porównujące ELT vs PLC. W tabeli poniżej oceniono homogeniczność metaanalizowanych badań (ROM vs PLC i ELT vs PLC) oraz homogeniczność włączonych badań w kontekście porównania pośredniego.

W zakresie metodyki homogeniczność metaanalizowanych badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* oceniono na średnią do wysokiej. Rozbieżności odnotowano między badaniami w odniesieniu do zaślepienia (pojedyncze w badaniu *Elalfy 2011*) i okresu obserwacji (24 tygodnie w badaniu *Tarantino 2016*). Homogeniczność badań *PETIT* i *PETIT2* w zakresie metodyki również oceniono jako średnią do wysokiej (różnice w okresach obserwacji). Homogeniczność porównania pośredniego na podstawie odnalezionych badań oceniono w zakresie metodyki na niską do wysokiej (w zależności od badań włączonych po porównania pośredniego).

W zakresie populacji homogeniczność metaanalizowanych badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* oceniono na niską do wysokiej. Rozbieżności między badaniami odnotowano w odniesieniu do liczby chorych (5 i 6 chorych w grupie PLC odpowiednio w badaniu *Bussel 2011* i *Elalfy 2011*), liczby płytek krwi na początku badania (około $18 \times 10^9/l$ w badaniu *Tarantino 2016* i $9-13 \times 10^9/l$ w pozostałych dwóch badaniach) czy czasu od postawienia diagnozy. Homogeniczność badań *PETIT* i *PETIT2* w zakresie populacji także oceniono na średnią do wysokiej. Homogeniczność porównania pośredniego na podstawie odnalezionych badań oceniono w zakresie populacji na niską do wysokiej (w zależności od badań włączonych po porównania pośredniego).

W zakresie interwencji/komparatora homogeniczność metaanalizowanych badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* oceniono na wysoką. Homogeniczność badań *PETIT* i *PETIT2* w zakresie interwencji/komparatora także oceniono na wysoką. Homogeniczność porównania pośredniego na podstawie odnalezionych badań oceniono na średnią.

W zakresie wspólnych punktów końcowych homogeniczność metaanalizowanych badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* oceniono na niską do wysokiej. Rozbieżności między badaniami odnotowano w odniesieniu definicji trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej czy zastosowanego leczenia ratunkowego. Homogeniczność badań *PETIT* i *PETIT2* w zakresie punktów końcowych także oceniono na średnią do wysokiej. Rozbieżności między badaniami odnotowano w odniesieniu definicji trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej czy zastosowanego leczenia ratunkowego. Homogeniczność porównania pośredniego na podstawie odnalezionych badań oceniono w zakresie punktów końcowych na niską do średniej (w zależności od badań włączonych po porównania pośredniego).

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej oceny homogeniczności uznano, iż homogeniczność metaanalizowanych badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* powinna być oceniona co najwyżej jako średnia, zaś homogeniczność badań *PETIT* i *PETIT2* jako wysoka.

Homogeniczność badań porównywanych pośrednio w opinii analityków powinna być uznana za niską. Należy jednak zauważyć, iż ITP jest chorobą rzadką, a ilość dostępnych badań randomizowanych w tej populacji, szczególnie w grupie chorych pediatrycznych jest bardzo ograniczona. W analizie podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego na podstawie wszystkich dostępnych danych w populacji docelowej. Na zasadność uwzględnienia powyższych badań w ramach porównania pośredniego wskazuje także fakt, iż te same badania zostały uwzględnione przez autorów najnowszych opublikowanych przeglądów systematycznych dla populacji dzieci chorych na ITP (*Guo 2018*, *Zhang 2018* i *Zhang 2017*). W związku z powyższym uznano, iż homogeniczność badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego należy uznać za średnią.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań Tarantino 2016, Bussel 2011, Elalfy 2011, PETIT i PETIT2

Cecha	ROM vs PLC						ELT vs PLC				Homogeniczność badań meta-analizowanych		Homogeniczność badań w porównaniu pośrednim
	Tarantino 2016		Bussel 2011		Elalfy 2011		PETIT		PETIT2		ROM vs PLC	ELT vs PLC	
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)			
Populacja – dane demograficzne													
Liczba chorych	42	20	17	5	12	6	45	22	63	29	Wysoka/ Niska*	Wysoka	Wysoka/ Niska**
Mężczyźni, n (%)	18 (42,9)	9 (45,0)	13 (76,5)	3 (60,0)	10 (83,3)	3 (50,0)	18 (40,0)	9 (40,9)	33 (52,4)	15 (51,7)	Wysoka/ Średnia*	Wysoka	Wysoka/ Średnia**
Biała rasa, n (%)	26 (61,9)	15 (75,0)	9 (52,9)	4 (80,0)	b/d ⁴³	b/d	40 (88,9)	20 (90,9)	b/d [#]	b/d [#]	Wysoka/ n/o ^{44****}	Średnia	Wysoka/ n/o ^{***}
Wiek, mediana (zakres) [lata]	10 (6; 14) [^]	7,5 (6,5; 13,5) [^]	9 (1; 17)	11 (2; 14)	9,5 (2,5; 16)	7 (4; 15)	9 (8; 10) ^{^^^}	10 (8; 12) ^{^^^}	9,4 (8,2; 10,5) ^{^^^}	9,8 (8,3; 11,3) ^{^^^}	Wysoka	Wysoka	Wysoka
Czas od diagnozy ITP, mediana (zakres) [lata]	1,9 (1,0; 4,2) [^]	2,2 (1,5; 3,7) [^]	2,4 (0,8; 14,0)	4,1 (0,6; 8,6)	2,3 (1,2; 7,0)	3,0 (1,5; 6,5)	b/d ^{##}	b/d ^{##}	3,4 (2,8) ^{^^◇}	4,4 (3,4) ^{^^◇}	Wysoka/ Średnia*	Średnia	Średnia
Liczba płytek krwi na początku badania, mediana (zakres) [x 10 ⁹ /l]	17,8 (7,5; 24,5) [^]	17,7 (9,8; 24,1) [^]	13 (2; 27)	9 (8; 29)	10,5 (2; 20)	10,5 (6; 20)	15,5 (8,0) ^{^^}	12,4 (8,8) ^{^^}	b/d ^{###}	b/d ^{###}	Wysoka/ Średnia*	Średnia	Średnia

⁴³ brak danych

⁴⁴ nie oceniono

Cecha	ROM vs PLC						ELT vs PLC				Homogeniczność badań meta-analizowanych		Homogeniczność badań w porównaniu pośrednim
	Tarantino 2016		Bussel 2011		Elalfy 2011		PETIT		PETIT2		ROM vs PLC	ELT vs PLC	
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)			
Interwencja/Komparator													
Interwencja	ROM s.c. Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg mc. Maksymalna dawka wynosiła 10 µg/kg mc.		ROM s.c. Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg mc. Maksymalna dawka wynosiła 10 µg/kg mc.		ROM s.c. Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg mc. Maksymalna dawka wynosiła 5 µg/kg mc.		Eltrombopag p.o. Dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień.		Eltrombopag p.o. Dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień.		Wysoka	Wysoka	n/d
Komparator	PLC s.c.		PLC s.c.		PLC s.c.		PLC p.o.		PLC p.o.		Wysoka	Wysoka	Średnia
Leczenie wspomagające ⁴⁵	Dozwolone		Dozwolone		Dozwolone		Dozwolone		Dozwolone		Średnia	Średnia	Średnia
Punkty końcowe, definicja													
Wspólne punkty końcowe, definicja	Jakość życia												
	Oceniano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych za pomocą kwestionariusza KIT.	Oceniano za pomocą kwestionariusza KIT. Oceniano po 13 tyg.		n/d		Oceniano za pomocą kwestionariusza KIT. Oceniano po 6 tyg.		n/d		Wysoka	n/d	Bardzo niska – wykonano zestawienie wyników ⁴⁶	

⁴⁵ Omówiono szczegółowo przy definicjach punktów końcowych (rozdz. 3.8.2) oraz w charakterystyce badań pierwotnych w załączniku 7.5

⁴⁶ Mimo, że w badaniach *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* oraz *PETIT* oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza KIT, niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego ze względu na rozbieżność w przedstawieniu wyników (w badaniach dla ROM vs PLC przedstawiono wynik dla 3 wersji kwestionariusza KIT, w badaniu *PETIT* podano wynik łącznie), przedstawiono natomiast zestawienie wyników

Cecha	ROM vs PLC						ELT vs PLC				Homogeniczność badań meta-analizowanych		Homogeniczność badań w porównaniu pośrednim
	Tarantino 2016		Bussel 2011		Elalfy 2011		PETIT		PETIT2		ROM vs PLC	ELT vs PLC	
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)			
	Oceniano po 24 tyg. (2.-25. tydzień).												
	Odpowiedź na leczenie – trwała odpowiedź płytkowa												
	Osiągnięcie cotygodniowej odpowiedzi płytkowej (liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ bez terapii ratującej w poprzednich 4 tygodniach) przez co najmniej 6 z 8 końcowych tygodni badania.		Liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ bez zastosowania terapii ratującej. Oceniano po 12 tyg.		n/d		Liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ w co najmniej 60% pomiarach w tygodniach 2.-6.		Liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ bez terapii ratującej, występująca przez co najmniej 6 tygodni w tygodniach 5-12.		Niska	Średnia	Średnia/ Niska**
	Odpowiedź na leczenie – całkowita odpowiedź płytkowa												
	≥ 4 odpowiedzi płytkowe (liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$) w tygodniach 2.-25.		Odsetek chorych u których liczba płytek krwi wynosiła co najmniej $50 \times 10^9/l$ przez co najmniej 2 kolejne tygodnie, odsetek chorych u których odnotowano wzrost liczby płytek krwi o co najmniej $20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych przez		Liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ przez 2 kolejne tygodnie (bez zastosowania terapii ratującej). Oceniano po 12 tyg.		Odsetek chorych u których liczba płytek krwi wynosiła co najmniej $50 \times 10^9/l$ co najmniej raz w tygodniach 1.-6. (bez terapii ratującej).		Odsetek chorych u których liczba płytek krwi wynosiła co najmniej $50 \times 10^9/l$ w tygodniach 1.-12.		Średnia/ Niska*	Średnia	Niska

Cecha	ROM vs PLC						ELT vs PLC				Homogeniczność badań meta-analizowanych		Homogeniczność badań w porównaniu pośrednim
	Tarantino 2016		Bussel 2011		Elalfy 2011		PETIT		PETIT2		ROM vs PLC	ELT vs PLC	
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)			
			2 kolejne tygodnie bez terapii ratującej. Oceniano po 12 tyg.										
	Leczenie ratunkowe												
	Dowolny lek zwiększający liczbę płytek krwi lub służący zapobieganiu krwawień. Lek dozwolony do stosowania, gdy liczba płytek krwi wynosiła poniżej $20 \times 10^9/l$ lub było to konieczne w celu wyleczenia lub zapobiegania krwawieniu. Oceniano po 8 tyg. (18.-25. tydzień) i 24 tyg. (2.-25. tydzień) oraz w tygodniu, w którym pominięto dawkę leku.	Dopuszczone w przypadku krwawienia lub skazy krwotocznej lub gdy badacz uznał, że chory był w bezpośrednim zagrożeniu wystąpienia krwawienia. Terapia ratunkowa obejmowała: IgIV, przetaczanie płytek krwi, kortykosteroidy. Zwiększenie dawki lub częstości podawania leczenia wspomagającego powyżej poziomów ustalonych przed rozpoczęciem badania, było uznawane za leczenie ratunkowe. Oceniano po 12 tyg.	IgIV w dawce 2 g/kg w przypadku ciężkiego krwawienia lub urazu głowy z utratą przytomności. Oceniano po 12 tyg.	Leczenie ratunkowe definiowano jako zastosowanie nowego leku na ITP, zwiększenie dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP względem dawki początkowej, transfuzję płytek krwi lub wykonanie splenektomii. Oceniano po 7 tyg.	Zastosowanie nowych leków na ITP, zwiększenie dawki leków współtowarzyszących, przetoczenie płytek krwi czy wykonana splenektomia w trakcie trwania badania były traktowane jako leczenie ratunkowe. Oceniano po 13 tyg.	Średnia	Średnia	Niska					

Cecha	ROM vs PLC						ELT vs PLC				Homogeniczność badań meta-analizowanych		Homogeniczność badań w porównaniu pośrednim	
	Tarantino 2016		Bussel 2011		Elalfy 2011		PETIT		PETIT2		ROM vs PLC	ELT vs PLC		
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)				
Krwawienia														
	Oceniano w ramach eksploracyjnych punktów końcowych. W ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano krwawienia skórne i inne niż skórne. Oceniano po 24 tyg.		Krwawienia oceniano według skali Buchanan i Adix. Oceniano po 12 tyg.		Krwawienia oceniano według skali Buchanan i Adix. Oceniano po 12 tyg.			Krwawienia oceniano w skali WHO i/lub według kryteriów CTCAE. Oceniano po 7 tyg.		Krwawienia oceniano w skali WHO i/lub według kryteriów CTCAE. Oceniano po 13 tyg.		Wysoka/Średnia*	Wysoka	Niska
Ocena bezpieczeństwa														
	Zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 3.0. Oceniano po 24 tyg.		Zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 3.0. Oceniano po 12 tyg.		b/d		Zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 3.0. Oceniano po 7 tyg.		Zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 4.0. Oceniano po 13 tyg.		Wysoka/Średnia** *	Średnia	Średnia	
Metodyka badania														
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją		Tak, ze stratyfikacją		Tak		Tak, ze stratyfikacją		Tak, ze stratyfikacją		Wysoka	Wysoka	Wysoka	
Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		Tak, pojedyncze		Tak, podwójne		Tak, podwójne		Wysoka/Średnia** *	Wysoka	Wysoka/Średnia***	
Okres obserwacji	24 tygodnie		12 tygodni w części I badania		12 tygodni		7 tygodni w II części badania		13 tygodni w I części badania		Wysoka/Średnia*	Średnia	Średnia/Niska*	
Liczba ośrodków	27		10		1		22		38		Wysoka/Średnia** *	Wysoka	Wysoka/Średnia***	

Cecha	ROM vs PLC						ELT vs PLC				Homogeniczność badań meta-analizowanych		Homogeniczność badań w porównaniu pośrednim
	Tarantino 2016		Busse 2011		Elalfy 2011		PETIT		PETIT2		ROM vs PLC	ELT vs PLC	
	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ROM)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ELT)	Grupa kontrolna (PLC)			
Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		2/5		5/5		5/5		Wysoka/Średnia** *	Wysoka	Wysoka/Średnia***

*w przypadku metaanalizy lub porównania pośredniego z wynikami badania *Tarantino 2016*

**w przypadku porównania pośredniego z wynikami badania *Busse 2011* i/lub *Elalfy 2011*

***w przypadku metaanalizy lub porównania pośredniego z wynikami badania *Elalfy 2011*

^mediana (IQR)

^^średnia (SD, ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe)

^^^średnia (95% CI, ang. *confidence interval* – przedział ufności)

#u 43 (68,3%) chorych w grupie badanej i u 19 (65,5%) w grupie PLC występowała rasa inna, tj. obejmująca rasę białą (pochodzenie europejskie, arabskie, północnoafrykańskie), afroamerykańska (n=1) oraz rasy mieszane (n=1)

##podano jedynie informację, że u 37 (82,2%) chorych w grupie badanej i u 20 (90,9%) w grupie PLC ITP trwające ≥ 12 miesięcy

###podano jedynie informację, że liczba płytek krwi wynosiła $\leq 15 \times 10^9/l$ u 38 (60,3%) chorych w grupie badanej i u 19 (65,5%) w grupie kontrolnej

◇[mies.]: 41 (34,1) w grupie badanej i 53 (40,3) w grupie kontrolnej

3.8.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [9] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2 i 3.5.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.8).

W przypadku, gdy do danego punktu dane przedstawiano na dwa sposoby np. jako średnia i jako mediana, w raporcie przedstawiano tylko 1 rodzaj danych.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego

dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Dla części punktów końcowych np. dla częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem w populacji dorosłych chorych po splenektomii, czy dla danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ROM z badań jednoramiennych, przedstawiono w analizie, podaną przez autorów badań, liczbę poszczególnych zdarzeń odnotowanych w czasie trwania badania, liczbę zdarzeń odnotowanych w czasie trwania badania na 100 pacjento-tygodni i/lub parametr **RR**, ang. *relative risk* – ryzyko względne.

W ramach analizy, ocenę skuteczności ROM względem ELT zarówno w populacji osób dorosłych jak i w populacji pediatrycznej wykonano na podstawie porównania pośredniego. Porównanie to wykonano metodą Buchera, analogicznie jak w dokumencie NICE z 2013 r. [21, 29].

W populacji pediatrycznej dla zbliżonych punktów końcowych przeprowadzono metaanalizę danych z badań *Tarantino 2016* (wraz z publikacjami dodatkowymi, tj. *Mathias 2016* oraz

abstraktami konferencyjnymi – *Tarantino 2015* oraz *Mathias 2015*), *Bussel 2011* (wraz z publikacją *Klaassen 2012* i abstraktem konferencyjnym *Blanchette 2010*) i/lub *Elalfy 2011* (wraz z abstraktem konferencyjnym *Elalfy 2010*) porównujących ROM vs PLC oraz z badań *PETIT* (*Bussel 2015* wraz z publikacją *GSK 2017*) i *PETIT2* (*Grainger 2015*) porównujących ELT vs PLC. W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 15.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. trwała odpowiedź płytkowa), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie trwałej odpowiedzi płytkowej w badaniu *Kuter 2008* parametr OR wyniósł 7,23 (95% CI: 2,19; 23,87), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ROM jest 7,23 razy większa niż w grupie PLC. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,38 (95% CI: 0,22; 0,54), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 38% większe w grupie leczonej ROM niż w grupie PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 5), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu ROM zamiast zastosować PLC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek trwałej odpowiedzi płytkowej. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych, w populacji dorosłych chorych po splenektomii uczestniczących w badaniu *Kuter 2008*, parametr OR wyniósł 0,05 (95% CI: 0,00; 0,52), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ROM stanowi 5% tej szansy w grupie leczonej PLC.

Z kolei wartość parametru RD dla tego punktu końcowego wynosiła -0,14 (95% CI: -0,30; 0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 14% niższe w grupie leczonej ROM niż w grupie leczonej PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. wystąpienie epizodu związanego z krwawieniem wartość RR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Parametr RR dla częstości występowania epizodów krwawień ogółem wyniósł w badaniu *Kuter 2008* (publikacja *Weitz 2012*) 0,48 (95% CI: 0,34; 0,69). Oznacza to 52% redukcję ryzyka wystąpienia epizodów krwawień u chorych otrzymujących ROM w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

A. Populacja dorosłych

3.10. Ocena skuteczności ROM względem PLC – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Skuteczność romiplostymu względem placebo została oceniona na podstawie badania *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ leczenie wspomagające i ratunkowe.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Jakość życia

Z powodu braku danych dotyczących liczebności grup chorych w podziale na splenektomię / brak splenektomii oraz interwencję (ROM/PLC) w publikacji *George 2009*, w celu

przeprowadzenia obliczeń statystycznych przyjęto liczebność chorych we wspomnianych podgrupach zgodnie z populacją ITT przedstawioną w publikacji *Kuter 2008*. W przypadku domeny zdrowie reprodukcyjne kobiet jako N przyjęto liczbę kobiet w analizowanych podgrupach zgodnie z populacją ITT.

Chorzy po splenektomii w wyniku zastosowania terapii romiplostymem wykazali istotnie statystycznie większą poprawę w wynikach kwestionariusza ITP-PAQ, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w 4 z 10 skal ITP-PAQ, tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem.

Za istotną klinicznie różnicę uznawano zmianę wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach o co najmniej 8-12 punktów dla: objawów, niepokoju, zdrowia psychicznego, aktywności społecznej, objawów menstruacyjnych kobiet, płodności i ogólnej jakości życia oraz od 10-15 dla zmęczenia i aktywności. Dla objawów, niepokoju, aktywności społecznej i objawów menstruacyjnych kobiet, zmianę względem wartości początkowej jak również dla różnicy względem placebo można uznać za istotną klinicznie. Dla płodności (u kobiet) różnica względem wartości początkowych w grupie ROM nie była istotna klinicznie, jednak różnica pomiędzy grupami pomimo braków różnic w istotności statystycznej była istotna klinicznie. Dla zdrowia psychicznego oraz ogólnej jakości życia różnicę istotną klinicznie wykazano jedynie dla zmiany względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Zmiana wyników względem wartości początkowych w jakości życia – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS ⁴⁷
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Kwestionariusz ITP-PAQ – zdrowie fizyczne								
<i>Kuter 2008 (George 2009)</i>	Objawy	24 tyg.	10,86 (22,42)	42	0,49 (13,56)	21	10,37 (1,45; 19,29)	TAK
	Niepokój		24,69 (35,19)	42	4,44 (27,17)	21	20,25 (4,49; 36,01)	TAK

⁴⁷ istotność statystyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS ⁴⁷
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
	Zmęczenie		3,95 (25,60)	42	4,94 (22,64)	21	-0,99 (-13,39; 11,41)	NIE
	Aktywność		15,80 (35,19)	42	11,85 (24,88)	21	3,95 (-11,10; 19,00)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – zdrowie emocjonalne								
Kuter 2008 (George 2009)	Strach	24 tyg.	15,31 (22,42)	42	8,40 (15,86)	21	6,91 (-2,68; 16,50)	NIE
	Zdrowie psychologiczne		16,30 (32,01)	42	11,85 (13,56)	21	4,45 (-6,84; 15,74)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – praca								
Kuter 2008 (George 2009)	Praca	24 tyg.	16,79 (38,43)	42	0,99 (29,42)	21	15,80 (-1,33; 32,93)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – aktywność społeczna								
Kuter 2008 (George 2009)	Aktywność społeczna	24 tyg.	16,79 (32,01)	42	-2,47 (31,67)	21	19,26 (2,61; 35,91)	TAK
Kwestionariusz ITP-PAQ – zdrowie reprodukcyjne kobiet								
Kuter 2008 (George 2009)	Zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem	24 tyg.	9,88 (28,06)	27**	-12,35 (24,58)	11**	22,23 (4,26; 40,20)	TAK
	Objawy menstruacyjne		22,22 (56,12)	27**	-6,42 (37,68)	11**	28,64 (-2,08; 59,36)	NIE
	Płodność		0,00 (7,43)	27**	-18,27 (49,12)	11**	18,27 (-10,89; 47,43)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – ogólna jakość życia								
Kuter 2008 (George 2009)	Ogólna jakość życia	24 tyg.	12,84 (32,01)	42	12,84 (18,10)	21	0,00 (-12,40; 12,40)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartości odczytane z wykresu; SD obliczono na podstawie podanych przez autorów publikacji wartości SE (ang. *standard error* – błąd standardowy)

**dane przedstawiono dla kobiet (populacja ITT)

Na podstawie danych z *raportu STA 2008* oceniano również zmianę wyników dla skal EQINDEX i EQVAS kwestionariusza EQ-5D. W grupie stosującej ROM w obu skalach po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku względem wartości początkowych, z kolei u chorych stosujących PLC nastąpiło pogorszenie wyniku. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamieną statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w jakości życia – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku według kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych								
<i>Kuter 2008 (STA 2008)</i>	EQINDEX	24 tyg.	0,03 (0,17)	37	-0,05 (0,21)	21	0,08 (-0,03; 0,19)	NIE
	EQVAS		2,79 (21,41)	33	-1,81 (14,83)	21	4,60 (-5,07; 14,27)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.10.2. Odpowiedź na leczenie

W odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem, jak również trwałej odpowiedzi płytkowej wykazano istotne statystycznie różnice dla porównania ROM względem PLC.

Trwałą odpowiedź płytkową (ocenianą podczas ostatnich 8.-u tygodni trwania leczenia) odnotowano u prawie 40% chorych stosujących ROM. Z kolei, odpowiedź płytkowa ogółem wystąpiła u prawie 80% chorych w grupie ROM i u żadnego chorego w grupie PLC w czasie trwania terapii.

Podczas ostatnich 8.-u tygodni leczenia, kiedy określana była trwała odpowiedź płytkowa, mediana tygodniowej liczby płytek krwi u osób po splenektomii przyjmujących ROM wahała się od 56×10^9 do $85 \times 10^9/l$, natomiast u osób przyjmujących PLC od 13×10^9 do $21 \times 10^9/l$.

W czasie 12 tygodni po przerwaniu leczenia, u 7 (8,4%) z 83 chorych stosujących ROM (w tym 2 (4,8%) chorych po splenektomii) liczba płytek krwi utrzymała się na poziomie wynoszącym co najmniej $50 \times 10^9/l$.

Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT (tj. 2-4) wskazują na dużą siłę interwencji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 18.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Populacja	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n ⁴⁸ (%)	N	n (%)	N				
Trwała odpowiedź płytkowa										
<i>Kuter 2008</i>	Ogółem	8 tyg. (18.-25. tydz.)	16 (38,1)	42	0 (0,0)	21	7,23 (2,19; 23,87)	0,38 (0,22; 0,54)	3 (2; 5)	TAK
	Ogółem, łącznie z chorymi, którzy otrzymali doraźne leczenie ratunkowe		19 (45,2)	42	1 (4,8)	21	16,52 (2,03; 134,69)	0,40 (0,23; 0,58)	3 (2; 5)	TAK
Trwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM										
<i>Kuter 2008, STA 2008</i>	Ogółem	8 tyg. (18.-25. tydz.)	13 (31,0)	42	0 (0,0)	21	6,42 (1,78; 23,20)	0,31 (0,16; 0,46)	4 (3; 7)	TAK
Przemijająca odpowiedź płytkowa										
<i>Kuter 2008</i>	Ogółem	24 tyg. (2.- 25. tydz.)	17 (40,5)	42	b/d	21	n/o	n/o	n/d	b/d
Odpowiedź płytkowa ogółem										
<i>Kuter 2008</i>	Ogółem	24 tyg. (2.- 25. tydz.)	33 (78,6)	42	0 (0,0)	21	22,20 (7,84; 62,83)	0,79 (0,65; 0,92)	2 (2; 2)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

⁴⁸ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

W badaniu *Kuter 2008* oceniano również ile wynosiła średni czas trwania odpowiedzi na leczenie. W grupie leczonej ROM wynosił on 12,3 tygodnia natomiast w grupie PLC jedynie 0,2 tygodnia. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	OBS	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas trwania odpowiedzi płytkowej [tyg.]							
<i>Kuter 2008</i>	24 tyg.	12,3 (7,78)*	42	0,2 (0,46)*	21	12,10 (9,74; 14,46)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*SD obliczono na podstawie podanych przez autorów publikacji wartości SEM

3.10.3. Leczenie wspomagające i ratunkowe

W momencie rozpoczynania udziału w badaniu 12 (co stanowi 28,6% wszystkich pacjentów po splenektomii z tej grupy) chorych w grupie ROM oraz 6 (odpowiednio 28,6%) chorych w grupie PLC stosowało leczenie wspomagające (kortykosteroidy, azatioprynę i/lub danazol). W czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania 66,7% chorych stosujących ROM zaprzestało stosować leczenie wspomagające. W grupie PLC wszyscy chorzy kontynuowali jego stosowanie. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść ROM.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Częstość zaprzestania stosowania leczenia wspomagającego – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego*									
<i>Kuter 2008</i>	12 tyg.	8 (66,7)	12	0 (0,0)	6	12,81 (1,88; 87,06)	0,67 (0,35; 0,99)	2 (2; 3)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu

W grupie chorych wyjściowo stosujących leczenie wspomagające u 33,3% chorych leczonych ROM i 16,7% chorych leczonych PLC zredukowano dawkę co najmniej 1 spośród leków

wspomagających o ponad 25% w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania. Niemniej jednak z uwagi na liczebność grup nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 21.

Częstość występowania redukcji dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25% – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%*								
<i>Kuter 2008</i>	12 tyg. (1.-12. tydz.)	4 (33,3)	12	1 (16,7)	6	2,50 (0,21; 29,25)	0,17 (-0,23; 0,57)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*kortykosteroidów, azatiopryny i/lub danazolu

W badaniu *Kuter 2008* oceniano również częstość przyjmowania doraźnego leczenia ratunkowego. W grupie ROM w czasie 24 tygodni było ono zastosowane u 26,2% chorych natomiast w grupie PLC u 57,1% chorych. Różnica pomiędzy grupami była znamienne statystycznie na korzyść ROM.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Częstość przyjmowania leczenia ratunkowego – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Leczenie ratunkowe ogółem									
<i>Kuter 2008</i>	24 tyg.	11 (26,2)	42	12 (57,1)	21	0,27 (0,09; 0,80)	-0,31 (-0,56; -0,06)	4 (2; 17)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

3.11. Ocena skuteczności ROM względem ELT – porównanie pośrednie dla populacji dorosłych chorych po splenektomii

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* (analiza *post-hoc*, publikacja *GSK 2010*) dla podgrupy chorych po splenektomii.

Analiza była możliwa jedynie dla 2 punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź płytkowa ogółem;
- ⊕ trwała odpowiedź płytkowa.

Ponadto, wykonano zestawienie wyników dla jakości życia, mając na uwadze, że jest to istotny klinicznie punkt końcowy.

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

3.11.1. Jakość życia

Ze względu na zastosowanie odmiennych kwestionariuszy oceny jakości życia we włączonych do analizy badaniach dla ROM i dla ELT, nie wykonano porównania pośredniego dla tego punktu końcowego. Jednakże biorąc pod uwagę, iż ocena jakości życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, zdecydowano się na wykonanie zestawienia wyników dla badań porównujących ROM vs PLC (badanie *Kuter 2008*) oraz ELT vs PLC (badanie *Cheng 2011*).

W badaniu dla porównania ROM vs PLC jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ oraz EQ-5D. Z kolei, w badaniu *Cheng 2011* zastosowano kwestionariusze SF-36v2, FACT-Th6, MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.

Chorzy po splenektomii w wyniku zastosowania terapii romiplostymem wykazali istotnie statystycznie większą poprawę w wynikach kwestionariusza ITP-PAQ, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w 4 z 10 skal ITP-PAQ, tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem.

Za istotną klinicznie różnicę uznawano zmianę wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach o co najmniej 8-12 punktów dla: objawów, niepokoju, zdrowia psychologicznego, aktywności społecznej, objawów menstruacyjnych kobiet, płodności i ogólnej jakości życia oraz od 10-15 dla zmęczenia i aktywności. Dla objawów, niepokoju, aktywności społecznej i objawów menstruacyjnych kobiet, zmianę względem wartości początkowej jak również dla różnicy względem placebo można uznać za istotną klinicznie. Dla płodności (u kobiet) różnica względem wartości początkowych w grupie ROM nie była istotna klinicznie, jednak różnica pomiędzy grupami pomimo braków różnic w istotności statystycznej była istotna klinicznie. Dla zdrowia psychologicznego oraz ogólnej jakości życia różnicę istotną klinicznie wykazano jedynie dla zmiany względem wartości początkowych.

Na podstawie danych z *raportu STA 2008* oceniano również zmianę wyników dla skal EQINDEX i EQVAS kwestionariusza EQ-5D. W grupie stosującej ROM w obu skalach po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku względem wartości początkowych, z kolei u chorych stosujących PLC nastąpiło pogorszenie wyniku. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienne statystycznie.

W badaniu *Cheng 2011* również zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść ELT w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36v2 dla domeny oceniającej ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalności, ograniczeń związanych ze stanem emocjonalnym oraz komponenty psychiczne ogółem. Dodatkowa ocena jakości życia przeprowadzona w badaniu *Cheng 2011* za pomocą innych kwestionariuszy wskazała na istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC w odniesieniu do wyniku ogólnego w skali FACT-Th6, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny ogólnej wg kwestionariusza MEI-SF oraz FACIT-Fatigue.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Zmiana wyników względem wartości początkowych w jakości życia – populacja dorosłych chorych po splenektomii (dane dla ROM) i populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii (dane dla ELT)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz ITP-PAQ – zdrowie fizyczne*								
<i>Kuter 2008 (George 2009)</i>	Objawy	24 tyg.	10,86 (22,42)	42	0,49 (13,56)	21	10,37 (1,45; 19,29)	TAK
	Niepokój		24,69 (35,19)	42	4,44 (27,17)	21	20,25 (4,49; 36,01)	TAK
	Zmęczenie		3,95 (25,60)	42	4,94 (22,64)	21	-0,99 (-13,39; 11,41)	NIE
	Aktywność		15,80 (35,19)	42	11,85 (24,88)	21	3,95 (-11,10; 19,00)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – zdrowie emocjonalne*								
<i>Kuter 2008 (George 2009)</i>	Strach	24 tyg.	15,31 (22,42)	42	8,40 (15,86)	21	6,91 (-2,68; 16,50)	NIE
	Zdrowie psychiczne		16,30 (32,01)	42	11,85 (13,56)	21	4,45 (-6,84; 15,74)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – praca*								
<i>Kuter 2008 (George 2009)</i>	Praca	24 tyg.	16,79 (38,43)	42	0,99 (29,42)	21	15,80 (-1,33; 32,93)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – aktywność społeczna*								
<i>Kuter 2008 (George 2009)</i>	Aktywność społeczna	24 tyg.	16,79 (32,01)	42	-2,47 (31,67)	21	19,26 (2,61; 35,91)	TAK
Kwestionariusz ITP-PAQ – zdrowie reprodukcyjne kobiet*								
<i>Kuter 2008 (George 2009)</i>	Zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem	24 tyg.	9,88 (28,06)	27**	-12,35 (24,58)	11**	22,23 (4,26; 40,20)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Objawy menstruacyjne		22,22 (56,12)	27**	-6,42 (37,68)	11**	28,64 (-2,08; 59,36)	NIE
	Płodność		0,00 (7,43)	27**	-18,27 (49,12)	11**	18,27 (-10,89; 47,43)	NIE
Kwestionariusz ITP-PAQ – ogólna jakość życia*								
<i>Kuter 2008 (George 2009)</i>	Ogólna jakość życia	24 tyg.	12,84 (32,01)	42	12,84 (18,10)	21	0,00 (-12,40; 12,40)	NIE
Zmiana wyniku według kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych								
<i>Kuter 2008 (STA 2008)</i>	EQINDEX	24 tyg.	0,03 (0,17)	37	-0,05 (0,21)	21	0,08 (-0,03; 0,19)	NIE
	EQVAS		2,79 (21,41)	33	-1,81 (14,83)	21	4,60 (-5,07; 14,27)	NIE
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ELT		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz SF-36v2								
<i>Cheng 2011</i>	Funkcjonowanie fizyczne	26 tyg.	6,2 (b/d)^^^	135	1,0 (b/d)	62	2,8 (-1,1; 6,7)^	NIE p=0,154^
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego		8,7 (b/d)^^^	135	3,2 (b/d)	62	5,4 (0,5; 10,3)	TAK p=0,03
	Dolegliwości bólowe		0,7 (b/d)	135	-3,3 (b/d)	62	5,1 (-0,5; 10,6)	NIE p=0,07
	Ogólna percepcja zdrowia		0,8 (b/d)	135	-0,8 (b/d)	62	2,4 (-1,6; 6,5)^	NIE p=0,243^
	Witalność		4,2 (b/d)^^^	135	1,1 (b/d)	62	3,9 (0,1; 7,7)	TAK p=0,045

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Funkcjonowanie społeczne		4,7 (b/d) ^{^^}	135	-0,1 (b/d)	62	4,1 (-0,6; 8,9)	NIE p=0,09
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych		6,5 (b/d) ^{^^}	135	-0,5 (b/d)	62	5,4 (0,8; 10,1)	TAK p=0,02
	Zdrowie psychiczne		1,5 (b/d)	135	-1,4 (b/d)	62	2,5 (-0,9; 6,0) [^]	NIE p=0,154 [^]
	Komponenta fizyczna – wynik ogółem		1,8 (b/d) ^{^^}	135	0,3 (b/d)	62	1,3 (-0,2; 2,9)	NIE p=0,09
	Komponenta psychiczna – wynik ogółem		1,7 (b/d) ^{^^}	135	-0,6 (b/d)	62	2,1 (0,2; 4,0)	TAK p=0,03
Kwestionariusz FACT-Th6								
<i>Cheng 2011</i>	Wynik ogółem	26 tyg.	2,1 (b/d) ^{^^}	135	0,7 (b/d)	62	1,5 (0,5; 2,5)	TAK p=0,004
Kwestionariusz MEI-SF								
<i>Cheng 2011</i>	Wynik ogółem	26 tyg.	b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	62	3,3 (-0,6; 7,3)	NIE p=0,10
Kwestionariusz FACIT-Fatigue								
<i>Cheng 2011</i>	Wynik ogółem	26 tyg.	b/d (b/d)	135	b/d (b/d)	62	1,6 (-0,2; 3,5)	NIE p=0,08
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartości odczytane z wykresu; SD obliczono na podstawie podanych przez autorów publikacji wartości SE

**dane przedstawiono dla kobiet (populacja ITT)

***ze względu na brak wartości średnich (SD) umożliwiających wykonanie własnych obliczeń, przedstawiono wartości MD (95% CI) i p-wartości wskazane przez autorów badania

[^]dane z publikacji GSK 2010

^{^^}według autorów badania zmiana była istotna statystycznie względem wartości początkowych

3.11.2. Odpowiedź na leczenie

Istotną statystycznie różnicę (ocenioną na podstawie wartości parametru RD) na korzyść romiplostymu wykazano dla częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem w populacji chorych po splenektomii. Ponadto niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę interwencji.

W odniesieniu do częstości występowania trwałej odpowiedzi na leczenie ocenianej w obu badaniach w czasie ostatnich 8 tygodni trwania leczenia nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT w populacji chorych po splenektomii.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi płytkowych na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011* – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Kuter 2008</i>					Badanie <i>Cheng 2011 (GSK 2010)**</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź płytkowa ogółem	8 tyg.	33 (78,6)	42	0 (0,0)	21	OR=22,20 (7,84; 62,83)	30 (60,0)	50*	2 (9,5)	21	OR=14,25 (2,99; 68,02)	OR=1,56 (0,24; 10,18)	4 (2; 17)	TAK
						RD=0,79 (0,65; 0,92)					RD=0,50 (0,32; 0,69)			
Trwała odpowiedź płytkowa	8 tyg.	16 (38,1)	42	0 (0,0)	21	OR=7,23 (2,19; 23,87)	20 (40,0)	50*	1 (4,8)	21	OR=13,33 (1,65; 107,43)	OR=0,54 (0,05; 6,01)	n/d	NIE
						RD=0,38 (0,22; 0,54)					RD=0,35 (0,19; 0,52)			

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

*trwała odpowiedź płytkowa dla ELT została oceniona w ramach analizy *post-hoc*, jej wyniki zostały częściowo przedstawione w publikacji *Cheng 2011*. Jednak nie przedstawiono tam szczegółowych danych odnośnie wyników dla podgrupy chorych po splenektomii z ramienia PLC, co uniemożliwiło wykonanie porównania pośredniego dla tej grupy pacjentów. Wskazano bowiem jedynie, że trwała odpowiedź płytkowa wystąpiła u 19 z 37 chorych po splenektomii z ramienia ELT. Dlatego też dla ELT zdecydowano się przedstawić wyniki zgodnie z raportem *GSK 2010*, które dotyczyły populacji ITT. Podejście takie pozostaje w zgodzie ze sposobem analizy wyników w badaniu *Kuter 2008*, dla którego również przedstawiono wyniki dla populacji ITT.

**analiza *post-hoc*

3.12. Ocena skuteczności ROM względem ELT na podstawie retrospektywnego badania *Mazza 2016* – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu w populacji dorosłych chorych na ITP, u których uprzednio wykonano splenektomię, na podstawie retrospektywnego badania *Mazza 2016*, była możliwa jedynie na podstawie 1 punktu końcowego tj. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu punktów końcowych nie wyszczególniono wyników dla chorych u których wykonano splenektomię.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale poniżej.

3.12.1. Odpowiedź na leczenie

W retrospektywnym badaniu *Mazza 2016*, wśród dorosłych chorych po splenektomii odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u zbliżonego odsetka chorych w grupie stosującej ROM i w grupie otrzymującej ELT (odpowiednio 72,7% i 71,4% chorych). Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w badaniu także w przypadku oceny częstości występowania u chorych całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie i braku odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie u dorosłych chorych na ITP, u których wykonano splenektomię

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM		ELT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie									
<i>Mazza 2016</i>	Odpowiedź na leczenie ogółem*	260 tyg.	8 (72,7)	11	5 (71,4)	7	1,07 (0,13; 8,79)	0,01 (-0,41; 0,44)	NIE
	Całkowita odpowiedź na leczenie		4 (36,3)		3 (42,8)		0,76 (0,11; 5,28)	-0,06 (-0,53; 0,40)	NIE
	Częściowa odpowiedź na leczenie		4 (36,3)		2 (28,6)		1,43 (0,18; 11,09)	0,08 (-0,36; 0,52)	NIE
	Brak odpowiedzi na leczenie		3 (27,2)		2 (28,6)		0,94 (0,11; 7,73)	-0,01 (-0,44; 0,41)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

*odpowiedź całkowita lub częściowa

3.13. Uzupelniająca analiza skuteczności na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Zgodnie z treścią wytycznych AOTMiT [3] w uzasadnionych przypadkach do analizy powinno się włączać również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono uzupełniającą analizę skuteczności ROM w oparciu o wyniki 3 jednoramiennych badań eksperymentalnych: *Busse 2009*, *Kuter 2013* oraz *Janssens 2015*, w których przedstawiono dane dla długiego okresu obserwacji.

Ocenę wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ leczenie wspomagające i ratunkowe.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1.1. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie danych z badań *Janssens 2015*, *Kuter 2013* oraz *Busse 2009* oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie. Wyniki były zróżnicowane i zależne od okresu obserwacji, różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać z różnic w definiowaniu punktu końcowego.

W badaniu *Janssens 2015* po maksymalnie 208 tyg., odpowiedź płytkową definiowaną jako podwojenie początkowej liczby płytek krwi oraz uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ uzyskało 88% chorych, natomiast wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych odnotowano u ok. 92% chorych.

W badaniu *Kuter 2013*, odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź płytkowa (uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$) wynosił 90,5% po 277 tygodniach (średnia 110 tyg.).

Z kolei, w badaniu *Busse/ 2009* w okresie 52 tygodni częstość występowania odpowiedzi płytkowej (uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz podwojenie wartości początkowych bez leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ostatnich 8 tygodni) wyniosła 61,4%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
Odpowiedź płytkowa				
<i>Janssens 2015</i>	Podwojenie początkowej liczby płytek krwi oraz uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	Maks. 208 tyg.	183 (88,0)	208
	Wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych		191 (91,8)	208
<i>Kuter 2013</i>	Uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	86 (90,5)**	95
<i>Busse/ 2009</i>	Uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz podwojenie wartości początkowych bez leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ostatnich 8 tygodni	52 tyg.	35 (61,4)	57
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat

**dane w publikacji wskazują na 90% chorych, u których wystąpiło zdarzenie, nieznana jest przyczyna rozbieżności w odsetkach chorych

W badaniach *Kuter 2013* oraz *Busse/ 2009* liczba płytek krwi wyniosła odpowiednio $86 \times 10^9/l$ dla 104-tygodniowego okresu obserwacji oraz $80 \times 10^9/l$ dla 52 tyg. obserwacji.

W badaniu *Busse/ 2009* podano informacje, że po 12 tygodniu trwania badania mediana liczby płytek krwi u chorych po splenektomii zawierała się w zakresie od 58 do $106 \times 10^9/l$ aż do tygodnia 84. Przedstawiono również informacje dla innych okresów obserwacji, na podstawie których można wnioskować, że już po 4 tygodniach stosowania liczba płytek wzrosła powyżej $50 \times 10^9/l$.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 27.

Liczba płytek krwi na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			Mediana (zakres)	N*
<i>Bussel 2009</i>	Liczba płytek [$\times 10^9/l$]	52 tyg.	80 (4; 304)	47
<i>Kuter 2013</i>		104 tyg.	86 (b/d)	95
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka				

*wykluczono chorych, u których pomiar liczby płytek wykonano w czasie 8 tygodni od zastosowania jakiegokolwiek leczenia ratunkowego

Na podstawie danych z badania *Kuter 2013* analizowano również przez jaki okres (wartość wyrażona w procentach) w czasie udziału chorego w badaniu utrzymywała się odpowiedź płytkowa. Dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 110 tygodni odsetek ten wynosił 67%.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 28.

Odsetek czasu w badaniu, w którym utrzymywała się odpowiedź na leczenie na podstawie badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			% (IQR**)	N
<i>Kuter 2013</i>	Odsetek czasu w badaniu, w którym utrzymywała się odpowiedź płytkowa	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	67 (21; 91)	95
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*czas leczenia ROM. Czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

**ang. *interquartile range* – rozstęp międzykwartyłowy

3.13.1.2. Leczenie wspomagające i ratunkowe

Na podstawie badania *Kuter 2013* wykazano, że u 25,3% chorych w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania zaistniała konieczność zastosowania leczenia ratunkowego.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Częstość przyjmowania leczenia ratunkowego na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
<i>Kuter 2013</i>	Leczenie ratunkowe ogółem	12 tyg.*	24 (25,3)	95

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka				

*dotyczy pierwszych 12 tygodni leczenia

3.14. Ocena bezpieczeństwa ROM względem PLC

Według Cochrane Handbook [13] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W publikacji *Kuter 2008* wskazano, że z powodu braku różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi po splenektomii oraz bez splenektomii wyniki dla analizy bezpieczeństwa przedstawiono łącznie. W dodatkowych publikacjach do tego badania wyodrębniono jednak część wyników dla populacji chorych po splenektomii. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto następujące założenia odnośnie prezentacji danych dotyczących bezpieczeństwa ROM względem PLC:

- ⊕ w przypadku, gdy dany punkt końcowy był raportowany dla populacji po splenektomii oraz populacji ogólnej przedstawiano jedynie wynik dla populacji po splenektomii (będącej populacją docelową)⁴⁹;
- ⊕ w przypadku, gdy punkt końcowy był raportowany jedynie dla populacji ogólnej również był uwzględniany w analizie (populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane, a brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii stanowi dodatkowe uzasadnienie takiego podejścia).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

⁴⁹ wyjątek stanowi sytuacja, w której dany punkt końcowy został uwzględniony dla porównania z PLC dla podgrupy po splenektomii, natomiast w ramach porównania pośredniego był uwzględniany w populacji ogólnej (chorzy po splenektomii i bez splenektomii), ponieważ dane z badania *Cheng 2011* dostępne są jedynie dla populacji ogólnej

3.14.1. Populacja dorosłych chorych po splenektomii

3.14.1.1. Zgony

W badaniu *Kuter 2008* w grupie chorych stosujących ROM w czasie 24 tygodni nie odnotowano występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie stosującej PLC, zgony wystąpiły u 14,3% chorych. Pomimo zaobserwowanej znaczącej numerycznej różnicy pomiędzy grupami, nie była ona istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie (publikacja)	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych								
<i>Kuter 2008 (STA 2008)</i>	24 tyg.	0 (0,0)	42	3* (14,3)	21	0,05 (0,00; 0,52)	-0,14 (-0,30; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*u 1 z chorych zgon nastąpił 5 tygodni po zakończeniu badania, po krwawieniu śródczaszkowym spowodowanym urazem

3.14.1.2. Zdarzenia niepożądane

W czasie 24 tygodni co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u wszystkich chorych stosujących ROM oraz 95,2% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły w grupach ROM i PLC odpowiednio u 35,7% chorych i 33,3% chorych, a zdarzenia zagrażające życiu u 4,8% i 0% chorych. Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 31.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>Kuter 2008 (STA 2008)</i>	Ogółem	24 tyg.	42 (100,0)	42	20 (95,2)	21	6,22 (0,24; 159,40)	0,05 (-0,06; 0,16)	NIE
	O ciężkim stopniu nasilenia		15 (35,7)	42	7 (33,3)	21	1,11 (0,37; 3,36)	0,02 (-0,22; 0,27)	NIE
	Zagrażające życiu		2 (4,8)	42	0 (0,0)	21	2,65 (0,12; 57,82)	0,05 (-0,05; 0,14)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.14.1.3. Krwawienia

Analiza częstości występowania krwawień ogółem również nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Krwawienia wystąpiły u 66,7% chorych w grupie ROM i 71,4% w grupie PLC, przy czym krwawienia w stopniu 2. lub wyższym odnotowano jedynie u 21,4% chorych stosujących ROM i aż u 38% chorych stosujących PLC. Częstość występowania istotnych klinicznie przypadków krwawień (stopniów 3. lub wyższy) była jeszcze niższa i wynosiła 9,5% w grupie ROM i 19% w grupie PLC.

Wszystkie istotne klinicznie krwawienia (o co najmniej 3. stopniu nasilenia) wystąpiły, gdy liczba płytek krwi wynosiła $<30 \times 10^9/l$. Z kolei, wszystkie epizody związane z krwawieniem o co najmniej 2. stopniu nasilenia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $<50 \times 10^9/l$.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Częstość występowania krwawienia – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Krwawienia*									
<i>Kuter 2008 (STA 2008)</i>	Krwawienia ogółem	24 tyg.	28 (66,7)	42	15 (71,4)	21	0,80 (0,25; 2,51)	-0,05 (-0,29; 0,19)	NIE
	Krwawienia o ≥ 2 . stopniu nasilenia		9 (21,4)	42	8 (38,1)	21	0,44 (0,14; 1,40)	0,17 (-0,41; 0,08)	NIE
	Krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia		4 (9,5)	42	4 (19,0)	21	0,45 (0,10; 2,00)	-0,10 (-0,29; 0,09)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*analiza *post-hoc*

Na podstawie danych z publikacji *Weitz 2012* analizowano również częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (definiowane jako odrębne i rozpoznawalne przypadki krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratunkowej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie). Ogółem częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem wynosiła 7,8 na 100 pacjento-tygodni w grupie ROM oraz 16,1 na 100 pacjento-tygodni w grupie w grupie PLC, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść ROM.

Ponadto współczynnik częstości występowania epizodów związanych z krwawieniem (BRE), w których immunoglobuliny zastosowano jako lek ratunkowy był znamienne statystycznie niższy u chorych leczonych ROM (0,8 na 100 pacjento-tygodni) niż wśród chorych otrzymujących PLC (10,8 na 100 pacjento-tygodni). Parametr RR dla ROM w porównaniu z placebo wyniósł 0,08 (95% CI: 0,03; 0,17). Oznacza to 92% redukcję ryzyka epizodów BRE z zastosowaniem immunoglobuliny u chorych otrzymujących ROM w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Podobnie współczynnik BRE, w którym steroidy stosowano jako lek ratunkowy był niższy w tej grupie chorych leczonych ROM (1,0 na 100 pacjento-tygodni) niż u chorych otrzymujących placebo (2,4 na 100 pacjento-tygodni). Względna redukcja ryzyka wystąpienia epizodów BRE z zastosowaniem steroidów wynosi 56% u chorych otrzymujących ROM w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC (RR dla romiploctymu w porównaniu z placebo wynosi 0,44; 95% CI 0,16; 1,22). W tym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 33.
Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		RR (95% CI)**	IS
		BRE na 100 pacjento-tygodni (n)*	N	BRE na 100 pacjento-tygodni (n)	N		
Epizody związane z krwawieniem***							
<i>Kuter 2008 (Weitz 2012)</i>	Ogółem	7,8 (75)	42	16,1 (61)	21	0,48 (0,34; 0,69)	TAK
	Zastosowanie immunoglobuliny jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	0,8 (8)	42	10,8 (41)	21	0,08 (0,03; 0,17)	TAK
	Zastosowanie steroidów jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	1,0 (10)	42	2,4 (9)	21	0,44 (0,16; 1,22)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*n – liczba epizodów;

**wartości przedstawione przez autorów badania

***analiza *post-hoc*

Dodatkowo w publikacji *Weitz 2012* zbadano zależność pomiędzy liczbą płytek, a współczynnikiem epizodów związanych z krwawieniem. Wykazano, że epizody te występowały częściej u chorych z liczbą płytek $<50 \times 10^9/l$ niż u chorych z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Nie wskazano jednak czy różnice pomiędzy ROM i PLC były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem w podziale według liczby płytek krwi – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ROM		PLC		IS
		BRE na 100 pacjento-tygodni (n)	N	BRE na 100 pacjento-tygodni (n)	N	
Epizody związane z krwawieniem*						
<i>Kuter 2008 (Weitz 2012)</i>	Chorzy z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$	12,9 (53)	42	17,6 (60)	21	b/d
	Chorzy z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	4,0 (22)	42	2,7 (1)	21	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

*analiza *post-hoc*

3.14.2. Populacja dorosłych chorych ogółem (po splenektomii oraz bez splenektomii)

3.14.2.1. Zgony

W badaniu *Kuter 2008* odnotowano wystąpienie 4 zgonów. Dwóch chorych zmarło w czasie trwania badania (grupa placebo), natomiast dwóch chorych po zakończeniu badania (grupa romiplostymu oraz placebo). W przypadku grupy stosującej ROM, zgon chorego spowodowany był wystąpieniem krwotoku wewnątrzczaszkowego. Wystąpił on u chorego, u którego nie wykonano uprzednio splenektomii. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zgonów.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Częstość występowania zgonów – populacja dorosłych chorych ogółem

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>Kuter 2008</i>	Zgony ogółem:	24 tyg.	1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)	NIE
	• Krwotok mózgowy		0 (0,0)	84	1 (2,4)	41	0,05 (0,00; 3,08)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
	• Zatorowość płucna		0 (0,0)	84	1 (2,4)	41	0,05 (0,00; 3,08)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
	• Atypowe zapalenie płuc		0 (0,0)	84	1 (2,4)*	41	0,05 (0,00; 3,08)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
	• Krwotok wewnątrzczaszkowy		1 (1,2)**	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*zgon nastąpił 5 tygodni po zakończeniu badania, po krwawieniu śródczaszkowym spowodowanym urazem

**zgon nastąpił 1 dzień po zakończeniu badania, po rozpoczęciu przyjmowania aspiryny, w celu leczenia zakrzepicy i zaniechaniu przyjmowania romiplostymu; zgon wystąpił u chorego u którego nie wykonano splenektomii

3.14.2.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu odnotowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych u 2 chorych w grupie stosującej ROM (wzrost stężenia retikuliny w szpiku kostnym u 1 chorego i zakrzepica prawej tętnicy podkolanowej u 1 chorego). W grupie kontrolnej nie odnotowano wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe informacje.

Tabela 36.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – populacja dorosłych chorych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie działania niepożądane										
Kuter 2008	Ciężkie działania niepożądane ogółem:	24 tyg.	2 (2,4)	84	0 (0,0)	41	4,48 (0,23; 86,85)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
	• Wzrost stężenia retikuliny w szpiku kostnym		1 (1,2)*	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	• Zakrzepica prawej tętnicy podkolanowej		1 (1,2)**	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*u chorego po splenektomii z wyjściowym podwyższonym stężeniem retikuliny, dodatkowy wzrost stężenia retikuliny nastąpił po 7 tygodniach badania, po 14 tygodniach od przerwania leczenia wykazano powrót do stężenia początkowego

**zakrzepica pojawiła się przy liczbie płytek krwi $11 \times 10^9/l$ u 82-letniego chorego na poważną chorobę tętnic obwodowych oraz migotanie przedsionków, który został poddany trombektomii tętnicy promieniowej 8 miesięcy wcześniej. Chory został poddany skutecznemu leczeniu embolektomią i lekami przeciwzakrzepowymi i kontynuował udział w badaniu

3.14.2.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły u 40,5% chorych leczonych ROM i 26,8% chorych, u których zastosowano PLC. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Znamiennej statystycznie różnicę na korzyść PLC wykazano natomiast dla częstości występowania bólu głowy oraz bólu mięśni.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Częstość występowania działań niepożądanych – populacja dorosłych chorych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane										
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Działania niepożądane ogółem	24 tyg.	34 (40,5)	84	11 (26,8)	41	1,85 (0,82; 4,20)	0,14 (-0,04; 0,31)	n/d	NIE
	Ból głowy		16 (19,0)	84	3 (7,3)	41	2,98 (0,82; 10,89)	0,12 (0,002; 0,23)	8 (4; 500)	TAK
	Bóle mięśni		7 (8,3)	84	0 (0,0)	41	4,78 (0,95; 24,08)	0,08 (0,01; 0,15)	12 (6;100)	TAK
	Zmęczenie		5 (6,0)	84	1 (2,4)	41	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Ból stawów		5 (6,0)	84	0 (0,0)	41	4,65 (0,70; 31,05)	0,06 (-0,002; 0,12)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.14.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 16,7 % chorych leczonych ROM i 19,5% chorych w grupie PLC w czasie 24 tygodni. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 38.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – populacja dorosłych chorych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	14 (16,7)	84	8 (19,5)	41	0,82 (0,32; 2,16)	-0,03 (-0,17; 0,12)	NIE
	Spadek liczby płytek krwi		2 (2,4)	84	1 (2,4)	41	0,98 (0,09; 11,08)	-0,0006 (-0,06; 0,06)	NIE
	Krwotok żołądkowo-jelitowy		2 (2,4)	84	0 (0,0)	41	4,48 (0,23; 86,85)	0,02 (-0,02; 0,07)	NIE
	Krwotok wewnętrzny		1 (1,2)	84	1 (2,4)	41	0,48 (0,03; 7,90)	-0,01 (-0,07; 0,04)	NIE
	Zapalenie płuc		0 (0,0)	84	2 (4,9)	41	0,05 (0,002; 0,90)	-0,05 (-0,12; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.14.2.5. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Kuter 2008* wskazano, że oprócz liczby płytek krwi nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w czynnościach życiowych, wynikach hematologicznych oraz parametrach chemicznych krwi.

Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich chorych z grupy ROM i 95,1% chorych z grupy PLC. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Zdarzeniami niepożądanymi najczęściej występującymi w grupie ROM były: ból głowy (34,5%), zmęczenie (33,3%), krwawienie z nosa (32,1%). W grupie PLC najczęściej odnotowywano występowanie: bólu głowy (31,7%), zmęczenia (29,3%), krwawienia z nosa i stłuczeń (24,4%).

Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami (na korzyść PLC) wykazano jednak tylko dla częstości występowania: zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności, bólu mięśni i bólu barku. Dla pozostałych odnotowanych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – populacja dorosłych chorych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	84 (100,0)	84	39 (95,1)	41	10,70 (0,50; 228,07)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Kuter 2008</i>	Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 tyg.	14 (16,7)	84	5 (12,2)	41	1,44 (0,48; 4,31)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Zakażenie dróg moczowych		3 (3,6)	84	3 (7,3)	41	0,47 (0,09; 2,43)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Niedokrwistość	24 tyg.	5 (6,0)	84	1 (2,4)	41	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>Kuter 2008</i>	Niepokój	24 tyg.	9 (10,7)	84	5 (12,2)	41	0,86 (0,27; 2,76)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Kuter 2008</i>	Ból głowy	24 tyg.	29 (34,5)	84	13 (31,7)	41	1,14 (0,51; 2,52)	0,03 (-0,15; 0,20)	n/d	NIE
	Zawroty głowy		14 (16,7)	84	0 (0,0)	41	5,27 (1,62; 17,14)	0,17 (0,08; 0,25)	5 (4; 12)	TAK
	Bezsenność		13 (15,5)	84	3 (7,3)	41	2,32 (0,62; 8,65)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Parestezja		5 (6,0)	84	0 (0,0)	41	4,65 (0,70; 31,05)	0,06 (-0,002; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Obrzęk obwodowy	24 tyg.	6 (7,1)	84	2 (4,9)	41	1,50 (0,29; 7,78)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
	Dyskomfort w klatce piersiowej		3 (3,6)	84	3 (7,3)	41	0,47 (0,09; 2,43)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe*										
<i>Kuter 2008</i>	Krwawienie z nosa	24 tyg.	27 (32,1)	84	10 (24,4)	41	1,47(0,63; 3,43)	0,08 (-0,09; 0,24)	n/d	NIE
	Krwawienie dziąseł		9 (10,7)	84	5 (12,2)	41	0,86 (0,27; 2,76)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Krwiak		6 (7,1)	84	1 (2,4)	41	3,08 (0,36; 26,44)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (Gernsheimer 2010)*</i>	Krwotok miesięczkowy / Obfite, acykliczne krwawienie maciczne		4 (4,8)	84	1 (2,4)	41	2,00 (0,22; 18,49)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
	Zdarzenia zakrzepowe/ zakrzepowozatorowe		2 (2,4)	84	1 (2,4)	41	0,98 (0,09; 11,08)	-0,0006 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
	Krwawienie z przewodu pokarmowego		2 (2,4)	84	1 (2,4)	41	0,98 (0,09; 11,08)	-0,0006 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
	Krwawienie wewnątrzczaszkowe / krwotok mózgowy		1 (1,2)	84	2 (4,8)	41	0,23 (0,02; 2,67)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
	Udar naczyniowy mózgu		1 (1,2)	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Zator tętnicy podkolanowej	1 (1,2)	84	0 (0,0)	41	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	
	Zatorowość płucna	0 (0,0)	84	1 (2,4)	41	0,05 (0,0007; 3,08)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Kuter 2008</i>	Kaszel	24 tyg.	10 (11,9)	84	7 (17,1)	41	0,66 (0,23; 1,87)	-0,05 (-0,19; 0,08)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli		7 (8,3)	84	7 (17,1)	41	0,44 (0,14; 1,36)	-0,09 (-0,22; 0,04)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Ból gardła i krtani		7 (8,3)	84	2 (4,9)	41	1,77 (0,35; 8,94)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Kuter 2008</i>	Biegunka	24 tyg.	14 (16,7)	84	6 (14,6)	41	1,17 (0,41; 3,30)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE
	Nudności		11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	1,39 (0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Kuter 2008 (EMA 2008)	Ból brzucha		9 (10,7)	84	0 (0,0)	41	4,91 (1,16; 20,69)	0,11 (0,03; 0,18)	9 (5; 33)	TAK
	Pęcherze błony śluzowej jamy ustnej		7 (8,3)	84	3 (7,3)	41	1,15 (0,28; 4,70)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
	Niestrawność		6 (7,1)	84	0 (0,0)	41	4,71(0,83; 26,85)	0,07 (0,01; 0,14)	14 (7;100)	TAK
	Wymioty		4 (4,8)	84	3 (7,3)	41	0,63 (0,13; 2,97)	-0,03 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
	Ból zęba		1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Kuter 2008	Wybroczyny	24 tyg.	14 (16,7)	84	9 (22,0)	41	0,71(0,28; 1,81)	-0,05 (-0,20; 0,10)	n/d	NIE
	Siniaki		6 (7,1)	84	6 (14,6)	41	0,45 (0,14; 1,49)	-0,07 (-0,20; 0,05)	n/d	NIE
Kuter 2008 (EMA 2008)	Wysypka		5 (6,0)	84	4 (9,8)	41	0,59 (0,15; 2,31)	-0,04 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Kuter 2008	Ból stawów	24 tyg.	22 (26,2)	84	8 (19,5)	41	1,46(0,59; 3,65)	0,07 (-0,09; -0,22)	n/d	NIE
	Ból mięśni		12 (14,3)	84	1 (2,4)	41	6,67 (0,84; 53,17)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
	Ból pleców		11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	1,39(0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
	Ból kończyn		11 (13,1)	84	2 (4,9)	41	2,94(0,62; 13,93)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
Kuter 2008 (EMA 2008)	Skurcze mięśni	24 tyg.	8 (9,5)	84	4 (9,8)	41	0,97 (0,28; 3,44)	-0,002 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
	Ból barku		7 (8,3)	84	0 (0,0)	41	4,78(0,95; 24,08)	0,08 (0,01; 0,15)	12 (6;100)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Kuter 2008	Zmęczenie	24 tyg.	28 (33,3)	84	12 (29,3)	41	1,21 (0,54; 2,72)	0,04 (-0,13; 0,21)	n/d	NIE
Kuter 2008 (EMA 2008)	Ból		7 (8,3)	84	3 (7,3)	41	1,15 (0,28; 4,70)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
	Oslabienie		6 (7,1)	84	2 (4,9)	41	1,50 (0,29; 7,78)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
	Gorączka		6 (7,1)	84	1 (2,4)	41	3,08 (0,36; 26,44)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>Kuter 2008</i>	Stłuczenia	24 tyg.	21 (25,0)	84	10 (24,4)	41	1,03(0,43; 2,46)	0,01 (-0,15; 0,17)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>	Siniak w miejscu wstrzyknięcia		8 (9,5)	84	2 (4,9)	41	2,05 (0,42; 10,13)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
	Ból w miejscu wstrzyknięcia		5 (6,0)	84	1 (2,4)	41	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia		1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*analiza *post-hoc*

3.14.2.6. Krwawienia

Na podstawie danych z publikacji *Weitz 2012* wykazano, że czas do wystąpienia pierwszego epizodu związanego z krwawieniem był znamienne statystycznie dłuższy w grupie stosującej romiplostym względem chorych, u których stosowano placebo (45% redukcja ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu związanego z krwawieniem).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Czas do wystąpienia pierwszego epizodu związanego z krwawieniem – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		HR (95% CI)	IS
		Mediana	N	Mediana	N		
<i>Kuter 2008 (Weitz 2012)</i>	Czas do wystąpienia pierwszego epizodu związanego z krwawieniem*	b/d	83	b/d	42	0,55 (0,36; 0,86)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*analiza *post-hoc*

Na podstawie danych z publikacji *Weitz 2012* oceniano również częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem i koniecznością hospitalizacji. Zarówno w grupie ROM jak i PLC występowały one częściej w podgrupie chorych z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$. Nie podano jednak informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy pomiędzy ROM i PLC w ramach każdej z podgrup.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe informacje.

Tabela 41.

Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem i hospitalizacją – populacja dorosłych chorych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		IS
		BRE na 100 pacjentotygodni (n)	N	BRE na 100 pacjentotygodni (n)	N	
Epizody związane z krwawieniem i hospitalizacją*						
<i>Kuter 2008 (Weitz 2012)</i>	Chorzy z liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l^*$	0,6 (4)	83	1,3 (9)	42	b/d
	Chorzy z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	0,1 (1)	83	0,0 (0)	42	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

*analiza *post-hoc*

3.14.2.7. Przeciwciała neutralizujące

W czasie 24 tygodni badania u żadnego z chorych nie zaobserwowano przeciwciał skierowanych przeciwko ROM lub TPO.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 42.

Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi lub trombopoetynie – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Kuter 2008</i>	Przeciwciała neutralizujące	24 tyg.	0 (0,0)	84	0 (0,0)	41	n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.15. Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT – porównanie pośrednie

3.15.1. Populacja dorosłych chorych po splenektomii

Wykonanie porównania pośredniego ROM i ELT w populacji dorosłych chorych po splenektomii możliwe było jedynie dla oceny częstości występowania krwawień na podstawie badań *Kuter 2008* (raport *STA 2008*; analiza *post-hoc*) i *Cheng 2011* (publikacja *GSK 2010*).

Wynik porównania pośredniego przedstawiono w poniższym podrozdziale.

3.15.1.1. Krwawienia

Porównanie pośrednie ROM i ELT dotyczące częstości występowania krwawień o ≥ 2 . i o ≥ 3 . stopniu nasilenia nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 43.

Porównanie pośrednie częstości występowania krwawień na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011* – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Kuter 2008 (STA 2008)*</i>					Badanie <i>Cheng 2011 (GSK 2010)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Krwawienia o ≥ 2 . stopniu nasilenia	24 tyg. vs 26 tyg.	9 (21,4)	42	8 (38,1)	21	OR=0,44 (0,14; 1,40)	4 (8,0)	50	4 (19,0)	21	OR=0,37 (0,08; 1,65)	OR=1,19 (0,18; 7,96)	n/d	NIE
						RD=-0,17 (-0,41; 0,08)					RD=-0,11 (-0,29; 0,07)			
Krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia	24 tyg. vs 26 tyg.	4 (9,5)	42	4 (19,0)	21	OR=0,45 (0,10; 2,00)	0 (0,0)	50	2 (9,5)	21	OR=0,03 (0,002; 0,69)	OR=15,00 (0,56; 399,97)	n/d	NIE
						RD=-0,10 (-0,29; 0,09)					RD=-0,10 (-0,23; 0,04)			

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

*analiza *post-hoc*

3.15.2. Populacja dorosłych chorych ogółem (po splenektomii oraz bez splenektomii)

Ocena bezpieczeństwa romiplostymu względem eltrombopagu w populacji ogółem została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz *Cheng 2011* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

3.15.2.1. Zgony

W ramach porównania pośredniego nie wykazano znamiennej różnicy statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów. W badaniu *Kuter 2008* zgon w grupie stosującej ROM wystąpił u 1 chorego (był spowodowany wystąpieniem krwotoku wewnątrzczaszkowego i wystąpił on u chorego, u którego nie wykonano uprzednio splenektomii). W grupie PLC w badaniu *Kuter 2008* odnotowano 3 przypadki zgonu. Natomiast w badaniu *Cheng 2011* w grupie stosującej ELT nie odnotowano przypadku zgonu, ale w grupie PLC zgon wystąpił u 1 chorego. Różnice w częstościach występowania zgonu w obu badaniach mogą wynikać z faktu, iż w badaniu *Kuter 2008* uczestniczyli chorzy w gorszym stanie ogólnym tj. stosujący uprzednio większą liczbę terapii niż chorzy z badania *Cheng 2011* (≥ 3 uprzednie terapie miało ponad 63% chorych z badania *Kuter 2008* i około 54% chorych z badania *Cheng 2011*).

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011* – populacja dorosłych chorych ogółem

Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Kuter 2008</i>				Badanie <i>Cheng 2011</i>				Wynik porównania pośredniego			
		ROM		PLC		ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N				
Zgony													
Zgony ogółem	24 tyg. vs 26 tyg.	1 (1,2)	84	3 (7,3)	41	OR=0,15 (0,02; 1,52)	0 (0,0)	135	1 (1,6)	61	OR=0,04 (0,001; 2,77)	OR=3,75 (0,04; 343,10)	NIE
						RD=-0,06 (-0,14; 0,02)					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	RD=-0,04 (-0,13; 0,05)	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.15.2.2. Działania niepożądane

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do występowania działań niepożądanych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 45.

Porównanie pośrednie częstości występowania działań niepożądanych na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011* – populacja dorosłych chorych ogółem

Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Kuter 2008</i> (EMA 2008)				Badanie <i>Cheng 2011</i> (EMA 2010)				Wynik porównania pośredniego			
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane													
Działania niepożądane ogółem	24 tyg. vs 26 tyg.	34 (40,5)	84	11 (26,8)	41	OR=1,85 (0,82; 4,20)	48 (35,6)	135	18 (29,5)	61	OR=1,32 (0,69; 2,53)	OR=1,40 (0,49; 3,98)	NIE
						RD=0,14 (-0,04; 0,31)					RD=0,06 (-0,08; 0,20)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.15.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 46.

Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011* – populacja dorosłych chorych ogółem

Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Kuter 2008 (EMA 2008)</i>					Badanie <i>Cheng 2011 (EMA 2010)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane													
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg. vs 26 tyg.	14 (16,7)	84	8 (19,5)	41	OR=0,82 (0,32; 2,16)	15 (11,1)	135	11 (18,0)	61	OR=0,57 (0,24; 1,32)	OR=1,44 (0,40; 5,17)	NIE
						RD=-0,03 (-0,17; 0,12)					RD=-0,07 (-0,18; 0,04)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.15.2.4. Zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem porównanie pośrednie nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała, że dla większości punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie w odniesieniu do częstości występowania: bezsenności, zawrotów głowy i niestrawności wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść eltrombopagu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Kuter 2008* i *Cheng 2011* – populacja dorosłych chorych po splenektomii i bez splenektomii

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Kuter 2008</i>				Badanie <i>Cheng 2011</i>				Wynik porównania pośredniego				
			ROM		PLC		OR/RD (95% CI)		ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane															
<i>Kuter 2008 (EMA 2008) vs Cheng 2011</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg. vs 26 tyg.	84 (100,0)	84	39 (95,1)	41	OR=10,70 (0,50; 228,07)	118 (87,4)	135	56 (91,8)	61	OR=0,62 (0,22; 1,77)	OR=17,26 (0,68; 438,05)	n/d	NIE
							RD=0,05 (-0,02; 0,12)						RD=-0,04 (-0,13; 0,04)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze															
<i>Kuter 2008 vs Cheng 2011</i>	Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 tyg. vs 26 tyg.	14 (16,7)	84	5 (12,2)	41	OR=1,44 (0,48; 4,31)	14 (10,3)	135	7 (11,4)	61	OR=0,89 (0,34; 2,34)	OR=1,62 (0,38; 6,97)	n/d	NIE
							RD=0,04 (-0,08; 0,17)						RD=-0,01 (-0,11; 0,08)		
<i>Kuter 2008 (EMA 2008) vs Cheng 2011</i>	Zakażenie dróg moczowych	24 tyg. vs 26 tyg.	3 (3,6)	84	3 (7,3)	41	OR=0,47 (0,09; 2,43)	9 (6,6)	135	4 (6,5)	61	OR=1,02 (0,30; 3,44)	OR=0,46 (0,06; 3,58)	n/d	NIE
							RD=-0,04 (-0,13; 0,05)						RD=0,001 (-0,07; 0,08)		
Zaburzenia psychiczne															
<i>Kuter 2008 vs Cheng 2011</i>	Niepokój	24 tyg. vs 26 tyg.	9 (10,7)	84	5 (12,2)	41	OR=0,86 (0,27; 2,76)	2 (1,4)	135	3 (4,9)	61	OR=0,29 (0,05; 1,79)	OR=2,97 (0,35; 25,04)	n/d	NIE
							RD=-0,01 (-0,13; 0,11)						RD=-0,03 (-0,09; 0,02)		
Zaburzenia układu nerwowego															

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Badanie Kuter 2008					Badanie Cheng 2011					Wynik porównania pośredniego				
			ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
			n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Ból głowy	24 tyg. vs 26 tyg.	29 (34,5)	84	13 (31,7)	41	OR=1,14 (0,51; 2,52)	41 (30,3)	135	20 (32,7)	61	OR=0,89 (0,47; 1,71)	OR=1,28 (0,46; 3,58)	n/d	NIE		
							RD=0,03 (-0,15; 0,20)					RD=-0,02 (-0,17; 0,12)				RD=0,05 (-0,18; 0,28)	
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Zawroty głowy		14 (16,7)	84	0 (0,0)	41	OR=5,27 (1,62; 17,14)	5 (3,7)	135	6 (9,8)	61	OR=0,35 (0,10; 1,20)	OR=15,06 (2,71; 83,51)			4 (2; 8)	TAK
							RD=0,17 (0,08; 0,25)					RD=-0,06 (-0,14; 0,02)					
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Bezsenność		13 (15,5)	84	3 (7,3)	41	OR=2,32 (0,62; 8,65)	2 (1,4)*	135	4 (6,5)*	61	OR=0,21 (0,04; 1,20)	OR=11,05 (1,29; 94,98)			7 (3; 448)	TAK
							RD=0,08 (-0,03; 0,19)					RD=-0,05 (-0,12; 0,01)					
Zaburzenia serca																	
Kuter 2008 (EMA 2008) vs Cheng 2011	Obrzęk obwodowy	6 (7,1)	84	2 (4,9)	41	OR=1,50 (0,29; 7,78)	2 (1,4)*	135	6 (9,8)*	61	OR=0,14 (0,03; 0,70)	OR=10,71 (1,10; 104,45)	n/d	NIE			
						RD=0,02 (-0,06; 0,11)					RD=-0,08 (-0,16; -0,01)				RD=0,10 (-0,01; 0,21)		
Zaburzenia naczyniowe																	
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Krwawienie z nosa	27 (32,1)	84	10 (24,4)	41	OR=1,47 (0,63; 3,43)	7 (5,1)	135	6 (9,8)	61	OR=0,50 (0,16; 1,56)	OR=2,94 (0,71; 12,15)	n/d	NIE			
						RD=0,08 (-0,09; 0,24)					RD=-0,05 (-0,13; 0,04)				RD=0,13 (-0,06; 0,32)		
Kuter 2008 (Gernsheimer)	Zdarzenia zakrzepowe/	2 (2,4)	84	1 (2,4)	41	OR=0,98 (0,09; 11,08)	3 (2,2)	135	0 (0,0)	61	OR=4,34 (0,37; 50,58)	OR=0,23 (0,01; 7,05)	n/d	NIE			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Badanie Kuter 2008				Badanie Cheng 2011				Wynik porównania pośredniego				
			ROM		PLC		OR/RD (95% CI)		ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
2010)** vs Cheng 2011	zakrzepowozatorowe	vs 26 tyg.					RD=-0,0006 (-0,06; 0,06)					RD=0,02 (-0,01; 0,06)	RD=-0,02 (-0,09; 0,05)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia															
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Kaszel	24 tyg. vs 26 tyg.	10 (11,9)	84	7 (17,1)	41	OR=0,66 (0,23; 1,87) RD=-0,05 (-0,19; 0,08)	6 (4,4)	135	4 (6,5)	61	OR=0,66 (0,18; 2,44) RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	OR=1,00 (0,19; 5,32) RD=-0,03 (-0,18; 0,12)	n/d	NIE
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Zapalenie nosogardzieli		7 (8,3)	84	7 (17,1)	41	OR=0,44 (0,14; 1,36) RD=-0,09 (-0,22; 0,04)	14 (10,3)	135	8 (13,1)	61	OR=0,77 (0,30; 1,94) RD=-0,03 (-0,13; 0,07)	OR=0,57 (0,13; 2,49) RD=-0,06 (-0,22; 0,10)	n/d	NIE
Kuter 2008 (EMA 2008) vs Cheng 2011	Ból gardła i krtani ⁵⁰		7 (8,3)	84	2 (4,9)	41	OR=1,77 (0,35; 8,94) RD=0,03 (-0,05; 0,12)	9 (6,7)	135	3 (4,9)	61	OR=1,38 (0,36; 5,29) RD=0,02 (-0,05; 0,09)	OR=1,28 (0,16; 10,53) RD=0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit															
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Biegunka	24 tyg. vs 26 tyg.	14 (16,7)	84	6 (14,6)	41	OR=1,17 (0,41; 3,30) RD=0,02 (-0,11; 0,15)	17 (12,5)	135	6 (9,8)	61	OR=1,32 (0,49; 3,53) RD=0,03 (-0,07; 0,12)	OR=0,89 (0,21; 3,73) RD=-0,01 (-0,17; 0,15)	n/d	NIE

⁵⁰definiowano jako ból w obrębie gardła i krtani w badaniu Kuter 2008 i jako ból gardła w badaniu Cheng 2011

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Badanie Kuter 2008					Badanie Cheng 2011					Wynik porównania pośredniego		
			ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Kuter 2008 vs Cheng 2011</i>	Nudności		11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	OR=1,39 (0,42; 4,68) RD=0,03 (-0,08; 0,15)	16 (11,8)	135	4 (6,5)	61	OR=1,92 (0,61; 5,99) RD=0,05 (-0,03; 0,14)	OR=0,72 (0,14; 3,81) RD=-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 (EMA 2008) vs Cheng 2011</i>	Niestrawność		6 (7,1)	84	0 (0,0)	41	OR=4,71 (0,83; 26,85) RD=0,07 (0,01; 0,14)	2 (1,4)*	135	4 (6,5)*	61	OR=0,21 (0,04; 1,20) RD=-0,05 (-0,12; 0,01)	OR=22,43 (1,97; 255,23) RD=0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 35)	TAK
<i>Kuter 2008 (EMA 2008) vs Cheng 2011</i>	Wymioty		4 (4,8)	84	3 (7,3)	41	OR=0,63 (0,13; 2,97) RD=-0,03 (-0,12; 0,07)	10 (7,4)	135	1 (1,6)	61	OR=4,80 (0,60; 38,37) RD=0,06 (0,003; 0,11)	OR=0,13 (0,01; 1,77) RD=-0,09 (-0,20; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej															
<i>Kuter 2008 vs Cheng 2011</i>	Siniaki	24 tyg. vs 26 tyg.	6 (7,1)	84	6 (14,6)	41	OR=0,45 (0,14; 1,49) RD=-0,07 (-0,20; 0,05)	2 (1,4)	135	4 (6,5)	61	OR=0,21 (0,04; 1,20) RD=-0,05 (-0,12; 0,01)	OR=2,14 (0,27; 17,00) RD=-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej															
<i>Kuter 2008 vs Cheng 2011</i>	Ból stawów	24 tyg. vs 26 tyg.	22 (26,2)	84	8 (19,5)	41	OR=1,46 (0,59; 3,65) RD=0,07 (-0,09; -0,22)	9 (6,6)	135	3 (4,9)	61	OR=1,38 (0,36; 5,29) RD=0,02 (-0,05; 0,09)	OR=1,06 (0,21; 5,36) RD=0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
<i>Kuter 2008 vs Cheng 2011</i>	Ból mięśni		12 (14,3)	84	1 (2,4)	41	OR=6,67 (0,84; 53,17)	8 (5,9)	135	2 (3,2)	61	OR=1,86 (0,38; 9,02)	OR=3,59 (0,26; 48,73)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Badanie Kuter 2008				Badanie Cheng 2011				Wynik porównania pośredniego				
			ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Ból pleców		11 (13,1)	84	4 (9,8)	41	RD=0,12 (0,03; 0,21)	7 (5,1)	135	3 (4,9)	61	RD=0,03 (-0,03; 0,09)	RD=0,09 (-0,02; 0,20)	n/d	NIE
							OR=1,39 (0,42; 4,68)					RD=0,00 (-0,06; 0,07)	RD=0,03 (-0,10; 0,16)		
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Ból kończyn ⁵¹		11 (13,1)	84	2 (4,9)	41	OR=2,94 (0,62; 13,93)	9 (6,6)	135	6 (9,8)	61	OR=0,65 (0,22; 1,93)	OR=4,52 (0,68; 30,16)	n/d	NIE
							RD=0,08 (-0,02; 0,18)					RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	RD=0,11 (-0,02; 0,24)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania															
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Zmęczenie	24 tyg. vs 26 tyg.	28 (33,3)	84	12 (29,3)	41	OR=1,21 (0,54; 2,72)	13 (9,6)	135	8 (13,1)	61	OR=0,71 (0,28; 1,80)	OR=1,70 (0,50; 5,85)	n/d	NIE
							RD=0,04 (-0,13; 0,21)					RD=-0,03 (-0,13; 0,06)	RD=0,07 (-0,12; 0,26)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach															
Kuter 2008 vs Cheng 2011	Stłuczenia	24 tyg. vs 26 tyg.	21 (25,0)	84	10 (24,4)	41	OR=1,03 (0,43; 2,46)	2 (1,4)	135	3 (4,9)	61	OR=0,29 (0,05; 1,79)	OR=3,55 (0,49; 25,99)	n/d	NIE
							RD=0,01 (-0,15; 0,17)					RD=-0,03 (-0,09; 0,02)	RD=0,04 (-0,13; 0,21)		

⁵¹ Przedstawiono jako ang. *pain in extremity* w badaniu Kuter 2008 i ang. *limb pain* w badaniu Cheng 2011

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Badanie Kuter 2008				Badanie Cheng 2011				Wynik porównania pośredniego				
			ROM		PLC		OR/RD (95% CI)		ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
							RD=-0,06 (-0,14; 0,02)					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	RD=-0,04 (-0,13; 0,05)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna															

*zdarzenia zazwyczaj związane z zastosowaniem kortykosteroidów

**analiza *post-hoc*

3.16. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych

Zgodnie z treścią wytycznych AOTMiT [3] w uzasadnionych przypadkach do analizy powinno się włączać również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa ROM, w oparciu o wyniki 4 jednoramiennych badań eksperymentalnych *Janssens 2015, Kuter 2013, Gernsheimer 2010* (analiza *post-hoc*) oraz *Busse 2009*, w których przedstawiono dane dla długiego okresu obserwacji.

Dane na temat spójności wyników z analizy dodatkowej z wynikami z analizy podstawowej zaprezentowano w dyskusji (rozdział 6).

Podobnie, jak dla porównania ROM vs PLC, w analizie danych z badań jednoramiennych przyjęto następujące założenia odnośnie prezentacji danych dotyczących bezpieczeństwa ROM:

- ⊕ w przypadku, gdy dany punkt końcowy (taki sam rodzaj i sposób przedstawienia wyników dla punktu końcowego) był raportowany dla populacji po splenektomii oraz populacji ogólnej przedstawiano jedynie wynik dla populacji po splenektomii (będącej populacją docelową);
- ⊕ w przypadku, gdy punkt końcowy był raportowany jedynie dla populacji ogólnej również był uwzględniany w analizie (populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane, a brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii przedstawione w publikacji *Kuter 2008* stanowi dodatkowe uzasadnienie takiego podejścia).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Populacja dorosłych chorych po splenektomii

3.16.1.1. Zgony

W badaniach *Janssens 2015*, *Kuter 2013* oraz *Busse 2009* odnotowano nieliczne zgony ogółem (maksymalnie u 3,8% chorych). Zgony z powodu działań niepożądanych nie wystąpiły u żadnego z chorych z badania *Busse 2009*, natomiast w badaniu *Janssens 2015* odnotowano je u 2 (1,0%) chorych. Ich przyczyną była hemoliza oraz niedokrwistość aplastyczna. Z kolei zgony z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiły ogółem u 6 (2,9%) chorych. Spowodowane były zdarzeniami takimi jak: obrzęk mózgu, posocznica grzybicza, spadek liczby płytek krwi, zakażenie cytomegalowirusem, zapalenie kości i szpiku kostnego oraz zawał ściany jelitowej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 48.

Częstość występowania zgonów na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentów-tygodni
<i>Janssens 2015</i>	Zgony ogółem		Maks. 208 tyg.	8 (3,8)	208	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>			Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	b/d	b/d	b/d	0,02**
<i>Busse 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (1,2)***	86	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i>	Zgon z powodu działań niepożądanych	Ogółem	Maks. 208 tyg.	0 (0,0)	86	b/d	b/d
		Hemoliza		2 (1,0)	208	b/d	b/d
		Niedokrwistość aplastyczna		1 (0,5)^	208	b/d	b/d
	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	Ogółem		1 (0,5)^^	208	b/d	b/d
		Obrzęk mózgu		6 (2,9)	208	b/d	b/d
		Posocznica grzybicza		1 (0,5)	208	b/d	b/d
		Spadek liczby płytek krwi		1 (0,5)^^^	208	b/d	b/d

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
		Zakażenie cytomegalowirusem		1 (0,5)	208	b/d	b/d
		Zapalenie kości i szpiku kostnego		1 (0,5) [#]	208	b/d	b/d
		Zawał ściany jelitowej		1 (0,5) ^{##}	208	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat (populacja ogółem)

**wśród chorych, u których wystąpił zgon stwierdzono m.in. posocnicę pneumokokową lub paciorkowcowe zapalenie płuc

***przyczyną zgonu była niewydolność krążeniowo-oddechowa, która wystąpiła wtórnie względem obciążającej nadmiernie (ang. *overwhelming*) posocznicy po zabiegu splenektomii; zgon nie został uznany za związany z leczeniem; ogółem, w badaniu *Busse 2009* podano informację o 3 zgonach, w tym u 1 chorego po splenektomii, nie przedstawiono danych, czy 2 pozostałe zgony wystąpiły u chorych po, czy bez wykonanej splenektomii

[^]u chorego wystąpiło zakażenie dróg moczowych, po którym doszło do hemolizy prowadzącej do zgonu (z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym) po niepowodzeniu leczenia antybiotykami

^{^^}u chorego odnotowano niedokrwistość makrocytową na początku badania

^{^^^}chory wycofał się z badania z powodu konieczności zastosowania alternatywnego leczenia, a następnie wystąpił u niego zgon z powodu posocznicy grzybiczej, która wystąpiła podczas okresu obserwacji

[#]chory wycofał się z badania z powodu zapalenia kości i szpiku kostnego, które okazało się prowadzące do zgonu

^{##}chory wycofał się z badania z powodu zdarzenia nieprowadzącego do zgonu (zakrzepicy żyły wrotnej), jednak następnie wystąpił u niego zgon z powodu zawału ściany jelitowej podczas okresu obserwacji

3.16.1.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *Kuter 2013* ciężkie działania niepożądane odnotowano z częstością 0,170 zdarzeń na 100 pacjento-tygodni. W badaniu *Janssens 2015* u 2 (1,0%) chorych wystąpiły odpowiednio zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz zdarzenia związane ze szpikiem kostnym.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Ciężkie działania niepożądane						
<i>Kuter 2013</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	b/d	b/d	b/d	0,170
<i>Janssens 2015</i>	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe**	Maks. 208 tyg.	2 (1,0)	208	b/d	b/d
	Zdarzenia związane ze szpikiem kostnym		2 (1,0)	208	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat (populacja ogółem)

**wszystkie zdarzenia wiązały się z ryzykiem wystąpienia zakrzepicy

3.16.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Janssens 2015* u 5 (2,4%) chorych stosujących ROM odnotowano ciężkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 50.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
<i>Janssens 2015</i>	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Maks. 208 tyg.	5 (2,4)	208	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.16.1.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w badaniu *Kuter 2013* z częstością 23,8 zdarzeń na 100 pacjento-tygodni. W badaniu *Janssens 2015* wyniki dot. chorych po splenektomii obejmowały występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u 2,4% chorych oraz zdarzeń związanych ze szpikiem kostnym u 1,4% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 51.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Zdarzenia niepożądane						
<i>Kuter 2013</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	b/d	b/d	b/d	23,8
<i>Janssens 2015</i>	Zdarzenia zakrzepowozatorowe	Maks. 208 tyg.	5 (2,4)	208	b/d	b/d
	Zdarzenia związane ze szpikiem kostnym		3 (1,4)	208	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat (populacja ogółem)

3.16.2. Populacja dorosłych chorych ogółem (po splenektomii oraz bez splenektomii)

3.16.2.1. Zgony

W badaniu *Kuter 2013* odnotowano ogółem 16 zgonów (wszystkie były spowodowane zdarzeniami niepożądanymi). Autorzy badania jedynie 2 z tych zgonów uznali za spowodowane zdarzeniami niepożądanymi możliwie związanymi z leczeniem ROM. Były to: zgon z powodu zawału mięśnia sercowego oraz zgon spowodowany niestabilną dusznicą bolesną. Niemniej jednak w obudwu przypadkach u chorych tych stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka sercowego takie jak nadciśnienie, cukrzyca, otyłość i zaawansowany wiek. Ponadto w badaniu nie stwierdzono istnienia zależności pomiędzy czasem trwania leczenia ROM lub poziomem płytek a liczbą i rodzajami odnotowanych zgonów.

W czasie trwania badania *Busse/ 2009* zmarło 3 chorych – żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

W badaniu *Janssens 2015* w populacji ogółem odnotowano m.in. 1 zgon spowodowany działaniem niepożądanym tj. niedokrwieniem jelit. Nieliczne zgony uznano za związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Częstość występowania zgonów na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentotygodni
<i>Kuter 2013</i>	Zgony ogółem		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	16 (5,5)	291	16	0,05
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	3 (2,1)***	142	3	b/d
<i>Janssens 2015</i>	Zgon z powodu działań niepożądanych	Niedokrwienie jelit	Maks. 208 tyg.	1 (0,2)^	407	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z leczeniem ^{AAA}	Niestabilna dusznica bolesna	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	1 (0,3)	291	b/d	b/d
		Zawał mięśnia sercowego		1 (0,3)	291	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	16 (5,5)	291	16	0,05
<i>Janssens 2015</i>		Niewydolność nerek	Maks. 208 tyg.	2 (0,5)	407	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>		Zastoinowa niewydolność serca	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	1 (0,3)	291	b/d	b/d
		Zawał mięśnia sercowego		2 (0,7)	291	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i>		Krwotok wewnętrzny	Maks. 208 tyg.	1 (0,2)	407	b/d	b/d

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
	Nagły zgon		1 (0,2)	407	b/d	b/d
	Niewydolność serca		1 (0,2)	407	b/d	b/d
Kuter 2013	Posocznica pneumokokowa	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	1 (0,3)	291	b/d	b/d
	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa		1 (0,3) [#]	291	b/d	b/d
	Przedawkowanie narkotyków		1 (0,3)	291	b/d	b/d
	Rak płuca		1 (0,3)	291	b/d	b/d
	Rak wątrobowokomórkowy		1 (0,3) ^{##}	291	b/d	b/d
	Tamponada serca		1 (0,3)	291	b/d	b/d
Kuter 2013	Tamponada serca	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	1 (0,3)	291	b/d	b/d
	Udar niedokrwienny	Maks. 208 tyg.	1 (0,2)	407	b/d	b/d
Zakrzepica zatoki żyłnej mózgu	1 (0,2) ^{^^}		407	b/d	b/d	
Janssens 2015	Zakrzepica zatoki żyłnej mózgu		1 (0,2)	407	b/d	b/d
Kuter 2013	Zapalenie opon mózgowych	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	1 (0,3)	291	b/d	b/d
Janssens 2015	Zapalenie płuc	Maks. 208 tyg.	1 (0,2)	407	b/d	b/d
Kuter 2013	Zapalenie płuc paciorkowcowe	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	1 (0,3)	291	b/d	b/d
	Zatrzymanie akcji serca		1 (0,3)	291	b/d	b/d
Janssens 2015	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	Maks. 208 tyg.	1 (0,2)	407	b/d	b/d

GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat;

**u 14 (3,4%) chorych zgon wystąpił w trakcie trwania badania, u 4 (1,0%) chorych zgon odnotowano w czasie 4-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu badania

*****żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem**; u jednego chorego zgon nastąpił wskutek niewydolności nerek, po której nastąpił zawał mięśnia sercowego i zastoinowa niewydolność serca. Przyczyną drugiego ze zgonów była niewydolność krążeniowo-oddechowa, która wystąpiła wtórnie względem obciążającej nadmiernie (ang. *overwhelming*) posocznicy po zabiegu splenektomii.

Trzeci ze zgonów nastąpił w wyniku niewydolności nerek i wątroby, które wystąpiły wtórnie względem zwłóknienia wątroby i raka wątrobowokomórkowego

^u chorego odnotowano hepatopatie (zapalenie wątroby typu B i C) na początku badania, następnie rozwinęła się u niego zakrzepica żyły wrotnej skutkująca niedokrwieniem jelit prowadzącym do zgonu

^^zgon nastąpił w czasie 4-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu badania

^^^w obydwu przypadkach u chorych stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka sercowego takie jak nadciśnienie, cukrzyca, otyłość i zaawansowany wiek

#chory był wcześniej poddany leczeniu z zastosowaniem różnych leków immunosupresyjnych (w tym rytuksymabu)

##u chorego stwierdzono przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu C, które nie zostało zdiagnozowane w okresie kilku lat poprzedzających udział w badaniu

3.16.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Ogółem ciężkie działania niepożądane odnotowano u mniej niż 10% w każdym z badań – 9,2% chorych w badaniu *Bussel 2009*, 8,2% w badaniu *Kuter 2013* oraz 7,1% w badaniu *Janssens 2015*.

W badaniu *Bussel 2009* ciężkie działania niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii odnotowano u 3,5% chorych.

Pojedyncze ciężkie działania niepożądane odnotowano maksymalnie u 0,5% chorych w badaniu *Janssens 2015* oraz 3,5% chorych w badaniu *Bussel 2009*. W odniesieniu do badania *Janssens 2015* w poniższej tabeli przedstawiono jedynie działania niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 1 chorego. Żadne ciężkie działanie niepożądane nie wystąpiło więcej niż dwukrotnie w trakcie trwania badania (<0,01/100 pacjento-tygodni).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 53.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Ciężkie działania niepożądane						
<i>Janssens 2015</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	Maks. 208 tyg.	29 (7,1)	407	46	0,2

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Kuter 2013</i>			Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	24 (8,2)	291	b/d	0,126
<i>Bussel 2009</i>	Ciężkie działania niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii	Ogółem	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	13 (9,2)	142	19	b/d
		Wzrost stężenia retykulin w szpiku kostnym		5 (3,5)	142	b/d	b/d
		Krwotok z pochwy		2 (1,4)	142	b/d	b/d
		Monoklonalna gammopatia o nieokreślonej istotności		1 (0,7)###	142	b/d	b/d
		Zakrzepica żył głębokich		1 (0,7)***	142	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>	Zdarzenia zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	5 (3,5)	142	b/d	b/d
	Retykulina w szpiku kostnym			5 (3,5)	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Trombocytopenia		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	4 (1,4)	291	b/d	b/d
	Wzrost stężenia retykulin w szpiku kostnym			4 (1,4)**	291	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i>	Ból głowy		Maks. 208 tyg.	2 (0,5)	407	b/d	b/d
	Krwotok			2 (0,5)	407	b/d	b/d
	Nudności			2 (0,5)	407	b/d	b/d
	Udar naczyniowy mózgu			2 (0,5)	407	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>	Wzrost liczby płytek krwi		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (1,4)^	142	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i>	Zakrzepica żył głębokich		Maks. 208 tyg.	2 (0,5)	407	b/d	b/d

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7) [#]	142	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i>	Zatorowość płucna	Maks. 208 tyg.	2 (0,5)	407	b/d	b/d
	Zwłóknienie szpiku kostnego		2 (0,5) ^{&&}	407	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>	ITP	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7) ^{^^,##}	142	b/d	b/d
	Ból brzucha		1 (0,7) [#]	142	b/d	b/d
	Krwotok z pochwy		1 (0,7) ^{###}	142	b/d	b/d
	Monoklonalna gammopatia o nieokreślonej istotności		1 (0,7) ^{***}	142	b/d	b/d
	Niedokrwistość		1 (0,7) ^{###}	142	b/d	b/d
	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego		1 (0,7) ^{&}	142	b/d	b/d
	Ślepotą		1 (0,7) ^{&}	142	b/d	b/d
	Zakrzepica		¹ 1 (0,7) ^{^^,##}	142	b/d	b/d
	Zakrzepica zatoki poprzecznej		1 (0,7) ^{&}	142	b/d	b/d
	Zakrzepica żyły wrotnej		1 (0,7) [#]	142	b/d	b/d
	Zawał mięśnia sercowego		1 (0,7)	142	b/d	b/d

GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna

- *czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat
- **biopsje przeprowadzono u jedynie 38 chorych, głównie z powodu braku odpowiedzi na leczenie
- ***u chorego odnotowano także działania niepożądane tj. zmęczenie i biegunkę
- [^]wzrost liczby płytek krwi wynoszący $1\ 183 \times 10^9/l$ u jednego chorego (u chorego odnotowano także podrażnienie w miejscu iniekcji) oraz $>1\ 000 \times 10^9/l$ u kolejnego chorego
- ^{^^}liczba płytek krwi w dniu stwierdzenia zdarzenia wynosiła $4 \times 10^9/l$
- ^{^^^}zakrzepowe zwłóknienie zapalne zostało zdiagnozowane u chorego w miejscu centralnego dostępu żylnego umieszczonej 13 lat wcześniej w celu pobierania krwi z powodu złego dostępu naczyniowego
- [#]zdarzenia odnotowane u tego samego chorego
- ^{##}zdarzenia odnotowane u tego samego chorego
- ^{###}zdarzenia odnotowane u tego samego chorego
- [&]zdarzenia odnotowane u tego samego chorego
- ^{&&}u chorych nie wykazano pozytywnej odpowiedzi na barwienie trójbarwne kolagenu i nie odnaleziono dowodów sugerujących pierwotne idiopatyczne zwłóknienie szpiku (ab. konf. *Janssens 2011*)

3.16.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 30,0% chorych w badaniu *Janssens 2015*, 31,0% chorych w badaniu *Busse 2009* oraz 40,2% chorych w badaniu *Kuter 2013*.

Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w badaniach *Janssens 2015* oraz *Busse 2009* były zdarzenia z kategorii trombocytopenia / pogorszenie lub nawrót ITP. Odnotowano je u nie więcej niż 7% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 54.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
<i>Janssens 2015</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		Maks. 208 tyg.	122 (30,0)	407	b/d	1,6
<i>Kuter 2013</i>			Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	117 (40,2)	291	b/d	1,11
<i>Busse 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	44 (31,0)	142	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i> ^{^^^}	Trombocytopenia / pogorszenie lub nawrót ITP		Maks. 208 tyg.	27 (6,6)	407	b/d	0,2**
<i>Busse 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	10 (7,0)**, ^{^^}	142	b/d	b/d
<i>Gernsheimer 2010</i> ^{&}	Zdarzenia zakrzepowe /	Ogółem	Maks. 144 tyg.	3 (3,0)	101	7	b/d

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentotygodni
<i>Bussel 2009</i>	zakrzepowozatorowe		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	6 (4,2)	142	b/d	b/d
<i>Gernsheimer 2010^{&}</i>		Zakrzepica [#]	Maks. 144 tyg.	2 (2,0)	101	2	0,02
		Zawał mięśnia sercowego		1 (1,0)	101	2 ^{###}	0,02
		Posocznicowe zakrzepowe zapalenie żył obwodowych (żyły szyjnej)		1 (1,0)	101	1 ^{##}	0,01
		Przejściowy atak niedokrwieny		1 (1,0)	101	1 ^{##}	0,01
		Zatorowość płucna		1 (1,0)	101	1 ^{###}	0,01
<i>Janssens 2015^{^^^}</i>	Zapalenie płuc	Maks. 208 tyg.	9 (2,2)	407	b/d	b/d	
	Krwawienie z nosa		8 (2,0)	407	b/d	0,1	
	Zatorowość płucna		6 (1,5)	407	b/d	b/d	
	Krwotok żołądkowo-jelitowy / krwotok		5 (1,2)	407	b/d	b/d	
	Nudności		5 (1,2)	407	b/d	b/d	
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	5 (3,5) ^{^^}	142	b/d	b/d
<i>Janssens 2015^{^^^}</i>			Maks. 208 tyg.	4 (1,0) ^{***}	407	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	3 (2,1) ^{^^}	142	b/d	b/d

GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjentotygodni

**trombocytopenia

***wszystkie zdarzenia wystąpiły u kobiet między 81. a 205. dniem badania

[^]dotatkowo stwierdzono 3 inne przypadki wzrostu stężenia retykuliny w szpiku kostnym, z których jeden nie został uznany przez badacza za ciężki a dwa zostały odnotowane w kartach chorych, jednak nie były traktowane jako zdarzenia niepożądane

^{^^}ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u ≥ 3 chorych

^{^^^}ciężkie zdarzenia raportowane u ≥ 5 chorych

[#]zakrzepica żył powierzchownych u 1 chorego oraz zakrzepica żylna w miejscu zakażenia prawdopodobnie związanego z cewnikiem

^{##}zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego (u tego chorego wystąpiła także zakrzepica żylna w miejscu zakażenia prawdopodobnie związanego z cewnikiem)

^{###}zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego

[&]analiza *post-hoc*

3.16.2.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane ogółem odnotowano u 35,4% chorych z badania *Kuter 2013*, 47,4% chorych z badania *Janssens 2015* oraz 12,7% chorych z badania *Bussel 2009*.

Poza bólem głowy obserwowanym u ok. 7% chorych w badaniu *Kuter 2013* (jak wskazali autorzy badania było to jedyne działanie niepożądane, które odnotowano u $\geq 5\%$ chorych), pozostałe działania niepożądane wystąpiły u $\leq 1\%$ chorych z badań *Janssens 2015* oraz *Bussel 2009*.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Działania niepożądane						
<i>Kuter 2013</i>	Działania niepożądane ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	103 (35,4)	291	b/d	1,28
<i>Janssens 2015 (ab. konf. Janssens 2011)</i>		Maksymalnie 206 tyg.	193 (47,4)	407	b/d	b/d
<i>Busseł 2009</i>		Działania niepożądane o dużym nasileniu (3. stopień nasilenia) nie określone jako ciężkie (nie prowadzące do hospitalizacji lub sytuacji ratowania życia)	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	18 (12,7)	142	26
	6 (4,2)			142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Ból głowy	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	20 (6,9)	291	b/d	b/d
<i>Busseł 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)^^^	142	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i>	Zdarzenia związane ze szpikiem kostnym	Maks. 208 tyg.	4 (1,0)	407	b/d	b/d
<i>Busseł 2009</i>	Biegunka	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Ból kości		1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Krwawienie z pochwy o ciężkim nasileniu		1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Migrena		1 (0,7)**	142	b/d	b/d
	Podrażnienie w miejscu iniekcji		1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Skurcz mięśni		1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Zmęczenie		1 (0,7)	142	b/d	b/d
GRADE: jakość danych: <i>Janssens 2015, Kuter 2013, Busseł 2009</i> – niska; ab. konf. <i>Janssens 2011</i> – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat

**2 przypadki u jednego chorego

3.16.2.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Janssens 2015* zdarzenia niepożądane ogółem (zdarzenia, które wystąpiły u ≥ 1 chorego) odnotowano u ok. 93% chorych.

W badaniach *Kuter 2013* oraz *Bussef 2009* zdarzenia niepożądane ogółem występowały u podobnego odsetka chorych jak w badaniu *Janssens 2015*, odpowiednio u 97,6% oraz 95,1% chorych.

Zdarzenia niepożądane o łagodnym / umiarkowanym stopniu nasilenia stanowiły większość zdarzeń obserwowanych w badaniu *Bussef 2009* oraz *Janssens 2015* (tu dot. 58,2% chorych).

W badaniach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich trzech ww. badaniach były: ból głowy (29,2% do 38,1%), krwawienie z nosa (17,2% do 29,6%), zapalenie nosogardzieli (17,0% do 34,0%), stłuczenie (15,2% do 30,9%) i zmęczenie (18,4% do 32,0%). Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 30% chorych.

W badaniach *Kuter 2013* oraz *Bussef 2009* nie wykazano istotnych klinicznie, związanych z leczeniem zmian w stosunku do parametrów życiowych, wyników badań fizykalnych, hematologicznych, jak również wartości parametrów chemicznych ocenianych w surowicy.

Częstość występowania zaburzeń zakrzepowych / zakrzepowo-zatorowych wynosiła ogółem w badaniach *Kuter 2013*, *Gernsheimer 2010* oraz *Bussef 2009* odpowiednio 6,5%, 4,0% oraz 4,9%.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 56.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Zdarzenia niepożądane							
<i>Janssens 2015</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem		Maks. 208 tyg.^{^^^}	377 (92,6)	407	b/d	22,5
<i>Kuter 2013</i>			Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	284 (97,6)	291	6 933	21,28
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	135 (95,1)	142	b/d	b/d
<i>Janssens 2015</i>	Zdarzenia niepożądane o łagodnym / umiarkowanym stopniu nasilenia ogółem		Maks. 208 tyg.^{^^^}	237 (58,2)	407	b/d	b/d
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**			18 (4,4)	407	b/d	b/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
<i>Kuter 2013</i>	Zakażenie górnych dróg oddechowych		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	76 (26,1)	291	b/d	0,4
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	32 (22,5)	142	52	0,5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego^{&&&}							
<i>Janssens 2015</i>	Trombocytopenia		Maks. 208 tyg.^{^^^}	39 (9,6)	407	100	0,5
<i>Janssens 2015</i>	Zdarzenia związane ze szpikiem kostnym^{^^}	O łagodnym nasileniu	Maks. 208 tyg.^{^^^}	2 (0,5)	407	b/d	b/d
		O ciężkim nasileniu		2 (0,5)	407	b/d	b/d
		Zagrażające życiu		1 (0,2)	407	b/d	b/d

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentotygodni
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>Janssens 2015</i>	Ból głowy	Ogółem	Maks. 208 tyg. ^{^^^}	119 (29,2)	407	173	0,9
<i>Kuter 2013</i>			Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.) [*]	111 (38,1)	291	b/d	1,3
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	52 (36,6)	142	177	1,8
<i>Janssens 2015</i>		1 epizod	Maks. 208 tyg. ^{^^^}	88 (21,6)	407	b/d	b/d
		2 epizody		23 (5,7)	407	b/d	b/d
		≥5 epizodów		3 (0,7)	407	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>	Zawroty głowy	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	23 (16,2)	142	31	0,3	
	Bezsennaść		18 (12,7)	142	24	0,2	
Zaburzenia serca							
<i>Bussel 2009</i>	Obrzęk obwodowy		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	18 (12,7)	142	39	0,4
Zaburzenia naczyniowe							
<i>Janssens 2015</i>	Krwawienie z nosa	Ogółem	Maks. 208 tyg. ^{^^^}	70 (17,2)	407	120	0,6
<i>Kuter 2013</i>			Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.) [*]	73 (25,1)	291	b/d	0,712
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>			>120 tyg. ^{***}	1 (2,9)	34	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>			O ciężkim nasileniu	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	42 (29,6)	142	99
		2 (1,4)		142	b/d	b/d	

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Kuter 2013</i>	Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i>)	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	55 (18,9)	291	b/d	0,310
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>			>120 tyg.***	0 (0,0)	34	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>		O ciężkim nasileniu	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Krwawienie z dziąseł	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	45 (15,5)	291	b/d	0,233
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>			>120 tyg.***	0 (0,0)	34	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>		O ciężkim nasileniu	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	21 (14,8)	142	33	0,3
				1 (0,7)	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Krwiak w miejscu iniekcji		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	15 (15,2)	291	b/d	0,089
<i>Kuter 2013</i>	Krwiak		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	38 (13,1)	291	b/d	0,295
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>			>120 tyg.***	0 (0,0)	34	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	18 (12,7)	142	30	0,3
<i>Kuter 2013</i>	Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i>)		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	26 (8,9)	291	b/d	0,110
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>			>120 tyg.***	0 (0,0)	34	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Krwotok z jamy ustnej		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	22 (7,6)	291	b/d	0,114

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Kuter 2013</i>	Pęcherz wypełniony krwią		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	19 (6,5)	291	b/d	0,123
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>			>120 tyg.***	0 (0,0)	34	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Krwawienie z pochwy	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	14 (4,8)	291	b/d	0,064
<i>Kuter 2013</i>	Krwotok miesięczkowy	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	14 (4,8)	291	b/d	0,058
<i>Bussel 2009</i>		O ciężkim nasileniu	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Plamica	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	12 (4,1)	291	b/d	0,169
<i>Bussel 2009</i>		O ciężkim nasileniu	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Krwotok z odbytu		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	12 (4,1)	291	b/d	0,058
	Krwotok			11 (3,8)	291	b/d	0,034
	Krwawienie ze spojówek	Ogółem		>120 tyg.***	0 (0,0)	34	b/d
O ciężkim nasileniu		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d	
<i>Bussel 2009</i>	Krwotok z błony śluzowej		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	7 (2,4)	291	b/d	0,037
<i>Kuter 2013</i>	Krwawienie z przewodu pokarmowego	Ogółem		6 (2,1)	291	b/d	0,025
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>				>120 tyg.***	0 (0,0)	34	b/d

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2009</i>		O ciężkim nasileniu	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Krwimocz		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	5 (1,7)	291	b/d	0,015
	Krwioplucie			5 (1,7)	291	b/d	0,018
<i>Bussel 2009</i>	Krwawienie z wrzodu żołądka o ciężkim nasileniu		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Krwiak w zagłębieniu klatki piersiowej o ciężkim nasileniu			1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Pęcherze w obrębie błony śluzowej jamy ustnej o ciężkim nasileniu			1 (0,7)	142	b/d	b/d
	Smoliste stolce o ciężkim nasileniu			1 (0,7)	142	b/d	b/d
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Ogółem	>120 tyg.**	0 (0,0)	34	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>		O ciężkim nasileniu	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b/d	b/d
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>	Krwotok wewnętrzzaszkowy		>120 tyg.**	0 (0,0)	34	b/d	b/d
<i>Kuter 2013</i>	Zdarzenia zakrzepowe / zakrzepowozatorowe	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	19 (6,5)	291	25 [#]	0,08
<i>Bussel 2009</i>			Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	7 (4,9) ^{##}	142	12	b/d
<i>Gernsheimer 2010[^]</i>		Zakrzepica ^{&&}	Maks. 144 tyg.	4 (4,0)	101	8	0,08
		Zawał mięśnia sercowego		2 (2,0)	101	2	0,02
		Zamknięcie tętnicy wieńcowej		1 (1,0)	101	2 ^{###}	0,02
		1 (1,0)		101	1	0,01	

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Kuter 2013		Posocznicowe zakrzepowe zapalenie żył obwodowych (żyły szyjnej)		1 (1,0)	101	1 ^{&}	0,01
		Przejęciowy atak niedokrwieny		1 (1,0)	101	1 ^{&}	0,01
		Zatorowość płucna		1 (1,0)	101	1 ^{###}	0,01
	Zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym	Ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	b/d	291	10	0,03
		Zawał mięśnia sercowego		b/d	291	10	0,03
	Zdarzenia związane z układem nerwowym	Ogółem		b/d	291	6	0,01
		Przejęciowy udar niedokrwieny		b/d	291	2	b/d
		Zdarzenie mózgowo-naczyniowe		b/d	291	2	b/d
		Niedowład połowiczny		1 (0,3)	291	1	b/d
	Zdarzenia związane z zakrzepicą żylną	Przejęciowa utrata wzroku		1 (0,3)	291	1	b/d
		Ogółem		b/d	291	9	0,03
		Zakrzepica żył głębokich		b/d	291	3	b/d
		Zatorowość płucna		b/d	291	2	b/d
		Zakrzep w cewniku		1 (0,3)	291	1	b/d
		Zakrzepica zatoki poprzecznej		1 (0,3)	291	1	b/d
Zakrzepica żyły wrotnej		1 (0,3)		291	1	b/d	
Zakrzepowe zapalenie żył	1 (0,3)	291		1	b/d		

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM				
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni	
	Zdarzenia związane z zakrzepicą tętnic		b/d	291	16	0,04	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
<i>Janssens 2015</i>	Zapalenie nosogardzieli	Maks. 208 tyg. ^{^^^}	69 (17,0)	407	93	0,5	
<i>Kuter 2013</i>		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	99 (34,0)	291	b/d	0,6	
<i>Bussel 2009</i>		Kaszel	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	45 (31,7)	142	76	0,8
				32 (22,5)	142	50	0,5
				22 (15,5)	142	36	0,4
				17 (12,0)	142	52	0,5
	Ból gardła i krtani		16 (11,3)	142	31	0,3	
Zaburzenia żołądka i jelit							
<i>Kuter 2013</i>	Biegunka	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	73 (25,1)	291	b/d	0,4	
<i>Bussel 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	36 (25,4)	142	63	0,6	
<i>Janssens 2015</i>	Nudności	Maks. 208 tyg. ^{^^^}	72 (17,7)	407	110	0,5	
<i>Bussel 2009</i>			24 (16,9)	142	44	0,4	
			Ból brzucha	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	15 (10,6)	142	26
	Wymioty		15 (10,6)	142	19	0,2	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
<i>Janssens 2015</i>	Słuczenie	Maks. 208 tyg. ^{^^^}	62 (15,2)	407	168	0,8	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Kuter 2013</i>		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	90 (30,9)	291	b/d	1,0
<i>Bussel 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	43 (30,3)	142	107	1,1
<i>Janssens 2015</i>	Wybroczyny	Maks. 208 tyg.^^^	63 (15,5)	407	124	0,6
<i>Bussel 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	25 (17,6)	142	38	0,4
			Pęcherze w obrębie błony śluzowej jamy ustnej	20 (14,1)	142	41
	Wysypka		18 (12,7)	142	24	0,2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
<i>Janssens 2015</i>	Ból stawów	Maks. 208 tyg.^^^	80 (19,7)	407	108	0,5
<i>Bussel 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	35 (24,6)	142	72	0,7
			Ból pleców	24 (16,9)	142	28
	Ból kończyn		23 (16,2)	142	38	0,4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>Janssens 2015</i>	Zmęczenie	Maks. 208 tyg.^^^	75 (18,4)	407	108	0,5
<i>Kuter 2013</i>		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	93 (32,0)	291	b/d	0,8
<i>Bussel 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	43 (30,3)	142	80	0,8
	Ból		17 (12,0)	142	20	0,2
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat

**termin „zdarzenia niepożądane” odnotowano jako główny powód wycofania z badania u 16 chorych, dla pozostałych 2 chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane zastosowano termin „usunięci z badania”

***w badaniu podano informację, że chorzy byli obserwowani przez maksymalnie 144 tygodnie

^analiza *post-hoc*

^^żadne ze zdarzeń nie wskazywało na wystąpienie włóknienia szpiku; zdarzenia te wystąpiły u chorych w wieku 48.-63. r.ż., z ITP trwającą od 5 do 33 lat; 4 (1,0%) chorych zaprzestało terapii ROM, przy czym 1 (0,2%) chory, mimo zaprzestania leczenia, nadal pozostał w badaniu

^^^czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 20 201 pacjento-lat

#6 spośród 25 zdarzeń zostało uznanych przez badacza jako mające możliwy związek z terapią ROM (2 przypadki zawału mięśnia sercowego, 1 przypadek zakrzepicy żyły wrotnej, 1 przypadek zakrzepicy żył głębokich, 1 przypadek zatorowości płucnej oraz 1 przypadek zakrzepicy zatoki poprzecznej), 11 z 25 zdarzeń wystąpiło u chorych w wieku co najmniej 70 lat (w tym 10 przypadków zawału mięśnia sercowego), 7 z 25 przypadków wystąpiło w czasie 8 tygodni przyjmowania przez chorych leczenia ratunkowego; niemal wszyscy (12 chorych) miało co najmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie u 12 z 16 chorych, cukrzyca u 6 z 16 chorych, hipercholesterolemia u 5 z 16 chorych

##w tym zakrzepica żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, niedrożność tętnic wieńcowych, posocznicowe zakrzepowe zapalenie żył i przemijający napad niedokrwienny; u 6 chorych stwierdzono występowanie czynników ryzyka

###zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego

&zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego (u tego chorego wystąpiła także zakrzepica żylna w miejscu zakażenia prawdopodobnie związanego z cewnikiem)

&&zakrzepica żył powierzchniowych u 1 chorego oraz zakrzepica żylna w miejscu zakażenia prawdopodobnie związanego z cewnikiem

&&&w badaniu *Bussel 2009* obecność lub wzrost poziomu retykuliny w szpiku kostnym stwierdzono w preparatach pobranych od 8 chorych (jeden spośród nich brał udział w dodatkowym badaniu prospektywnym zaprojektowanym w celu oceny wpływu leczenia ROM na morfologię szpiku kostnego u chorych z ITP). U 5 chorych obecność retykuliny w szpiku kostnym uznano za ciężkie działanie niepożądane. Nie obserwowano żadnych objawów klinicznych związanych z retykuliną w szpiku kostnym. Generalnie, obecność retykuliny w szpiku kostnym była związana z wcześniejszą splenektomią, wcześniejszą ekspozycją na wielokrotne terapie stosowane w związku z ITP, względnie wysokimi dawkami ROM oraz minimalną odpowiedzią płytkową na leczenie, jak również prawdopodobnie z obecnością jądrzastych czerwonych krwinek. Zdaje się, że inne zmienne, takie jak wiek, płeć oraz współistniejąca steroidoterapia nie miały związku z retykuliną w szpiku kostnym. Z kolei w badaniu *Kuter 2013* biopsja szpiku kostnego została przeprowadzona u 38 chorych (40 biopsji). Stwierdzono, że wzrost poziomu retykuliny w szpiku kostnym nastąpił u 11 chorych (12 biopsji). W ocenie badacza 4 z nich zostały uznane za zdarzenia niepożądane. U jednego z chorych poziom retykuliny unormował się w czasie 4 miesięcy, u 8 chorych pozostał podwyższony do końca okresu obserwacji, natomiast 3 chorych nie było obserwowanych. U chorych z podwyższonym poziomem retykuliny w szpiku kostnym w porównaniu z 27 chorymi, u których poziom retykuliny nie był podwyższony, wiek był taki sam (średnia 53 lata), czas leczenia ROM był krótszy (74 tyg. vs 126 tyg.), mniejszy odsetek uzyskiwał odpowiedź płytkową na leczenie (82% vs 100%) oraz wyższy był odsetek chorych po splenektomii (73% vs 48%). Analiza biopsji w kierunku kolagenu typu I nie wykazała jego obecności w żadnej z nich. Nie stwierdzono również choroby mieloproliferacyjnej. Przy czym nie wszystkie biopsje były analizowane pod względem kolagenu typu I. Odnotowano jedno doniesienie o mielofibrozie, jednak doniesienie to było oparte bardziej na zwiększonym wybarwianiu się retykuliny niż na wybarwianiu za pomocą trichromu

3.16.2.6. Krwawienia

Częstość występowania krwawień

Ciężkie krwawienia ogółem w badaniu *Janssens 2015* odnotowano u 7,9% chorych.

Ogółem częstość występowania epizodów krwawienia dla całego okresu obserwacji wynosiła w badaniu *Janssens 2015* – 48,4%, a w badaniu *Kuter 2013* – 57,0%

W badaniu *Kuter 2013* stwierdzono, że większość epizodów krwawienia występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Nie zaobserwowano zmian stopnia nasilenia oraz częstości występowania poszczególnych epizodów krwawienia w czasie.

Częstość występowania epizodów krwawienia o ciężkim nasileniu wynosiła 8,5% w badaniu *Bussel 2009*, przy czym wśród obserwowanych zaburzeń nie wykazano krwawienia zakończonego zgonem.

Na podstawie danych z badania *Kuter 2013* oceniano również częstość występowania epizodów krwawienia w poszczególnych stopniach nasilenia. W czasie 264-288 tyg. nie odnotowano krwawień 1. stopnia nasilenia, natomiast zaobserwowano 5,6% krwawień odpowiednio 2. i 3. stopnia. Nie stwierdzono wystąpienia żadnego epizodu krwawienia w 4. lub 5. stopniu nasilenia.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania krwawienia na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Krwawienia						
<i>Janssens 2015</i>	Ciężkie krwawienia ogółem*	Maks. 208 tyg.	32 (7,9)	407	b/d	0,4
			197 (48,4)	407	b/d	4,1
<i>Kuter 2013</i>	Krwawienia ogółem	Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)***	166 (57,0)	291	897	2,75

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Gernsheimer 2010**</i>		>120 tyg. [^]	1 (2,9)	34	b/d	0,5 ^{##}
<i>Bussel 2009**</i>		72-96 tyg.	13 (20,0)	65	b/d	b/d
<i>Bussel 2009</i>	Krwawienie o ciężkim nasileniu ^{^^}	Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	12 (8,5) ^{^^^}	142	14	b/d
<i>Kuter 2013[#]</i>	Krwawienie o 1. stopniu nasilenia	264-288 tyg.	0 (0,0)	18	b/d	b/d
	Krwawienie o 2. stopniu nasilenia		1 (5,6)	18	b/d	b/d
	Krwawienie o 3. stopniu nasilenia		1 (5,6)	18	b/d	b/d
<i>Gernsheimer 2010**</i>	Krwawienie o ≥ 2 . stopnia nasilenia	>120 tyg. [^]	0 (0,0) [#]	34	b/d	0,0 [#]
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*zdarzenia te odnotowano m.in. u 9 chorych, którzy nie uzyskali żadnej z definiowanych odpowiedzi płytkowych, do momentu ich wystąpienia. Zdarzenia te odnotowano w czasie <30 dni od rozpoczęcia badania u wszystkich chorych, z wyjątkiem 1 chorego, u którego odnotowano krwotok śródczaszkowy po 102. dniach badania

**analiza *post-hoc*

***czas leczenia ROM, czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat

[^]w badaniu podano informację, że chorzy byli obserwowani przez maksymalnie 144 tygodnie

^{^^}o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub śmiertelne zaburzenia krwi i układu chłonnego (analiza *post-hoc*)

^{^^^}11 spośród 14 zdarzeń wystąpiło w czasie pierwszych 24 tygodni trwania badania; liczba płytek krwi w czasie każdego ze zdarzeń z wyjątkiem krwawienia ze spojówek była równa lub niższa od $30 \times 10^9/l$; nie zaobserwowano zdarzeń zagrażających życiu lub zakończonych zgonem

[#]dane odczytane z wykresu

3.16.2.7. Przeciwciała neutralizujące

W badaniu *Janssens 2015* nie wykazano obecności przeciwciał neutralizujących u żadnego z chorych.

W badaniu *Kuter 2013* wykazano, że u 2 chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko ROM. U pierwszego z nich 4 miesiące po ich wykryciu stwierdzono jedynie obecność przeciwciał wiążących. U drugiego natomiast na koniec badania (w tym przypadku około 132 tygodnia) również stwierdzono jedynie obecność przeciwciał wiążących. U chorych

analizowanych w badaniu *Kuter 2013* nie odnotowano przypadków występowania przeciwciał reagujących krzyżowo z endogenną TPO.

W badaniu *Bussel 2009* podano dodatkowo informację, że przeciwciała przeciwko ROM były przejściowo obecne we krwi jednego chorego. Badanie próbki krwi wykazało brak obecności przeciwciał przeciwko TPO. Nie obserwowano trombocytopenii związanej z obecnością przeciwciał. Chory z przeciwciałami przeciwko ROM ostatecznie przedwcześnie zakończył udział w badaniu. Po 4 miesiącach chory zgłosił się na badania, w wyniku których nie stwierdzono u niego obecności przeciwciał przeciwko ROM. Wynik był również negatywny w stosunku do przeciwciał przeciwko TPO. Maksymalna dawka ROM, którą ten chory przyjął wynosiła 3 µg/kg a poziom płytek utrzymywał się u niego w czasie trwania badania na poziomie powyżej poziomu z początku udziału w badaniu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 58.

Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
			n (%)	N
<i>Janssens 2015</i>	Przeciwciała neutralizujące	Maks. 208 tyg.	0 (0,0)	407
<i>Kuter 2013</i>		Maks. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)*	2 (0,7)	291
<i>Bussel 2009</i>		Maks. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*czas leczenia ROM. Czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 614 pacjento-lat; u jednego chorego przeciwciała przeciwko ROM odnotowano w 79 tygodniu, natomiast u drugiego – w 117 tygodniu

3.17. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego (ocena bezpieczeństwa praktycznego) – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Na podstawie danych z jednoramiennego badania obserwacyjnego *Steurer 2017* analiza została uzupełniona o informacje dotyczące bezpieczeństwa praktycznego romiplostymu dla okresu obserwacji wynoszącego 104 tygodnie, u dorosłych chorych u których wykonano splenektomię. Dla punktów końcowych, dla których nie przedstawiono w publikacji danych dla podgrupy chorych po splenektomii lub danych tych nie zaprezentowano w publikacji w postaci liczby (bądź odsetka) chorych, u których wystąpiło zdarzenie, uwzględniono dane dla populacji ogólnej (dorośli chorzy na ITP).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Epizody krwawień o ≥ 3 . stopniu nasilenia

W badaniu obserwacyjnym *Steurer 2017*, w populacji dorosłych chorych na ITP, u których wykonano splenektomię, krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły w czasie 104 tygodni obserwacji u 2,6% chorych. Częstość występowania tych zdarzeń była zatem mniejsza niż odnotowana w grupie stosującej ROM w randomizowanym badaniu *Kuter 2008*, w którym to częstość krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia wśród chorych po splenektomii wynosiła 9,5%.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Częstość występowania krwawień o ≥ 3 . stopniu nasilenia – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	ROM		
			n (%)	N	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni*
<i>Steurer 2017</i>	Krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia	104 tyg.	3 (2,6)	116	2,7

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	ROM		
			n (%)	N	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni*
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 223 pacjento-lata

3.17.2. Hospitalizacje związane z ITP

W badaniu obserwacyjnym *Steurer 2017*, w czasie 104 tygodni obserwacji hospitalizowano w związku z ITP około 22% dorosłych chorych, u których przeprowadzono splenektomię.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 60.

Częstość występowania hospitalizacji związanych z ITP – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	ROM		
			n (%)	N	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni*
<i>Steurer 2017</i>	Hospitalizacje związane z ITP	104 tyg.	26 (22,4)	116	27,8
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 223 pacjento-lata

3.17.3. Zgon z powodu działań niepożądanych

W badaniu *Steurer 2017* w ogólnej populacji dorosłych chorych na ITP, zgon w czasie 104 tygodni obserwacji wystąpił u 7,4% chorych. W podgrupie chorych po splenektomii zgon z powodu działań niepożądanych nie wystąpił u żadnego ze 116 chorych. W randomizowanym badaniu *Kuter 2008* w grupie stosującej ROM odnotowano tylko 1 przypadek zgonu – spowodowany był wystąpieniem krwotoku wewnątrzczaszkowego i wstąpił on u chorego, u którego nie wykonano uprzednio splenektomii.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz ogółem

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	ROM		
				n (%)	N	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Steurer 2017	Zgon	Ogółem	104 tyg.	25 (7,4)*	340	b/d
	Zgon z powodu działań niepożądanych	Chorzy po splenektomii		0 (0,0)	116	0,0**
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*w tym u 9 (2,6%) chorych zgon wystąpił przed zakończeniem 24-mies. okresu obserwacji

**czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 172 pacjento-lata

3.17.4. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *Steurer 2017* ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły w czasie 104 tygodni obserwacji u 4 (3,4%) chorych, w tym u 2 chorych wystąpiły zaburzenia zakrzepowe, u 1 chorego wystąpił zawał mięśnia sercowego i u 1 chorego odnotowano przejściowy atak niedokrwienny. Podobne wyniki wykazano w randomizowanym badaniu *Kuter 2008*, w którym w grupie ROM w ogólnej populacji chorych ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2,4% chorych, w tym u 1 chorego wystąpiła zakrzepica prawej tętnicy podkolanowej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 62.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	ROM		
			n (%)	N	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni*
Steurer 2017	Ciężkie działania niepożądane ogółem	104 tyg.	4 (3,4)	116	2,9
	Zaburzenia zakrzepowe		2 (1,7)		1,2
	Zawał mięśnia sercowego		1 (0,9)		b/d
	Przejściowy atak niedokrwienny		1 (0,9)		b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 172 pacjento-lata

3.17.5. Działania niepożądane

W badaniu *Steurer 2017* działania niepożądane ogółem wystąpiły w czasie 104 tygodni obserwacji u 25,9% chorych. U 5 (4,3%) chorych wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania ROM. Pomimo znacznie dłuższego okresu obserwacji częstość występowania działań niepożądanych była w badaniu *Steurer 2017* mniejsza niż w randomizowanym badaniu *Kuter 2008*, w którym w populacji ogólnej w grupie ROM działania niepożądane wystąpiły u 40,5% chorych.

Zwłóknienie szpiku kostnego w badaniu *Steurer 2017*, wystąpiło u 1 (0,9%) chorego.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Częstość występowania działań niepożądanych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS, mediana	ROM		
			n (%)	N	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni*
<i>Steurer 2017</i>	Działania niepożądane ogółem	104 tyg.	30 (25,9)	116	41,9
	Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania ROM		5 (4,3)		2,9
	Zwłóknienie szpiku kostnego		1 (0,9)		0,6

GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna

*czas ekspozycji na ROM wyniósł w badaniu 172 pacjento-łata

B. Populacja pediatryczna

3.18. Ocena skuteczności ROM względem PLC – populacja pediatryczna

Analizę skuteczności ROM względem PLC przeprowadzono na podstawie badania *Tarantino 2016* (wraz z publikacjami dodatkowymi, tj. *Mathias 2016* oraz abstraktami konferencyjnymi – *Tarantino 2015* oraz *Mathias 2015*), badania *Busse 2011* (wraz z publikacją *Klaassen 2012* i ab. konf. *Blanchette 2010*) oraz badania *Elalfy 2011* (wraz z ab. konf. *Elalfy 2010*).

W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Busse 2011*.

Analizę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ liczba płytek krwi;
- ⊕ leczenie towarzyszące i ratunkowe.

Okres obserwacji w badaniu *Tarantino 2016* wynosił 24 tygodnie, jednakże niektóre wyniki przedstawiono dla krótszego okresu obserwacji, tj. dla 8 tygodni. Przyczyną takiego postępowania była próba oceny wyników po osiągnięciu odpowiedniej dawki leku, co mogło nastąpić po pierwszych 16 tygodniach leczenia, podczas którego dostosowywano dawkę ROM do uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie, tzn. w okresie gdy stale obserwowano zwiększoną liczbę płytek krwi. Próba wcześniejszej oceny skuteczności terapii byłaby związana z błędem z powodu nie uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie w zakresie osiągnięcia odpowiedniej liczby płytek krwi i w związku z tym, występowaniem epizodów związanych z krwawieniem.

W badaniu *Busse 2011* i badaniu *Elalfy 2011* okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Jednak ocenę jakości życia i liczby płytek krwi w badaniu *Busse 2011* przedstawiono dla 13 tygodni okresu obserwacji, zaś w badaniu *Elalfy 2011* wyniki dla oceny liczby płytek krwi przedstawiono dla dłuższego okresu obserwacji (15 tygodni).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Jakość życia

W badaniu *Tarantino 2016* ocena jakości życia według kwestionariusza KIT nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno dla domen dot. oceny wpływu ITP na jakość życia chorego, jak i ich opiekunów.

Autorzy badania wskazali ponadto, że wykorzystując analizę efektów mieszanych, wyniki kwestionariusza KIT oceniającego jakość życia dzieci chorych na ITP (wyniki uzyskane na podstawie kwestionariusza, który chory wypełniał samodzielnie (ang. *Child Self-Report*) lub który wypełniał opiekun – w przypadku dzieci <7. r.ż. (ang. *Parent Proxy*)) nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do zastosowanej terapii, wieku lub rasy. Jednakże, analiza efektów mieszanych wykazała większą redukcję wyniku dotyczącego obciążenia opiekunów chorobą dziecka z ITP (ang. *Parent Impact*) względem wartości początkowych w grupie ROM w porównaniu z PLC ($p=0,015$)⁵². Nie wykazano zależności między uzyskanym wynikiem a wpływem rasy, płci, czy wieku chorych.

Biorąc pod uwagę, iż MID dla oceny wpływu ITP na życie chorego na podstawie jego samodzielnej oceny (ang. *Child Self-Report*) określono na 9-13 punktów, natomiast MID dla oceny wpływu ITP na opiekuna chorego (ang. *Parent Impact*) na 11-13 punktów, można stwierdzić, iż uzyskane wyniki w obu grupach były istotne klinicznie.

W przypadku oceny przez opiekuna chorego wpływu ITP na życie chorego (ang. *Parent Proxy*) nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Jednak wyniki dot. ocenianej domeny pochodziły z abstraktu konferencyjnego (*Mathias 2015*) i przedstawiono je dla mniejszej liczby chorych niż wskazano w publikacji *Mathias 2016*, w związku z tym należy je traktować z niepewnością.

W badaniu *Busse 2011* ocena jakości życia według kwestionariusza KIT nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami dla domen dot. oceny wpływu ITP na jakość życia chorego. Znamienne statystycznie różnicę wykazano między grupami dla oceny wpływu ITP na życie opiekuna chorego (ang. *Parent Impact*). Co więcej, według danych

⁵² Według danych zawartych w publikacji *Tarantino 2016*, $p=0,036$

przedstawionych przez autorów badania *Klaassen 2012* największą poprawę w zakresie jakości życia odnotowano w domenie związanej z aktywnością dziecka. Wynik uzyskany w grupie badanej był istotny klinicznie (zmiana o więcej niż 11-13 punktów).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Jakość życia - zmiana wyniku względem wartości początkowych – populacja pediatryczna

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku według kwestionariusza KIT względem wartości początkowych								
<i>Tarantino 2016</i> <i>(Mathias 2016)</i>	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie chorego – samodzielna ocena przez chorego*	13,7 (16,7)	28 [^]	9,8 (15,7)	11 [^]	3,90 (-7,25; 15,05)	NIE
<i>Bussel 2011</i> (ab. konf. <i>Blanchette 2010</i>)	13 tyg.		5,2 (9,4)	11	-7,3 (17,1)	3	12,50 (-7,63; 32,63)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	39	n/d	14	5,92 (-3,84; 15,67)	NIE
<i>Tarantino 2016</i> (ab. konf. <i>Mathias 2015</i>)	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie chorego – ocena przez opiekuna chorego**	8 (8,43)***	9 [^]	-10 (61,42)***	3 [^]	18,00 (-51,72; 87,72)	NIE
<i>Bussel 2011</i> (ab. konf. <i>Blanchette 2010</i>)	13 tyg.		7,8 (15,7)	8	2,1 (12,4)	4	5,70 (-10,61; 22,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	17	n/d	7	6,34 (-9,54; 22,22)	NIE
<i>Tarantino 2016</i> <i>(Mathias 2016)</i>	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie opiekuna chorego^^	17,5 (16,7)	37 [^]	12,8 (16,3)	16 [^]	4,70 (-4,93; 14,33)	NIE
<i>Bussel 2011</i> (ab. konf. <i>Blanchette 2010</i>) ^{^^^}	13 tyg.		24,0 (17,1)	10	-6,1 (8,4)	4	30,10 (16,68; 43,52)	TAK
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	47	n/d	20	16,95 (-7,92; 41,83)	NIE
GRADE: jakość danych: <i>Tarantino 2016</i>, <i>Bussel 2011</i> – wysoka; ab. konf., wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*ang. *Child Self-Report* – dzieci w wieku ≥7. r.ż. dokonywały samodzielnej oceny jakości życia

**ang. *Parent Proxy* – dla dzieci w wieku <7. r.ż. (w badaniu *Mathias 2016*) lub od 2. do 18. r.ż. (w badaniu *Klaassen 2012*) kwestionariusz oceny jakości życia chorych na ITP. wypełniali opiekunowie

***SD obliczone na podstawie przedstawionych przez autorów publikacji wartości 95% CI; wyniki przedstawiono dla mniejszej liczby chorych niż wskazano w publikacji *Mathias 2016* (11 z grupy ROM vs 5 z grupy PLC), w związku z tym należy je traktować z niepewnością

^wyniki przedstawiono wyłącznie dla chorych, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi płytkowej w obu punktach czasowych; zmiany względem wartości początkowych obliczano tylko dla chorych, u których dokonano całkowitej oceny na początku badania oraz w określonym okresie obserwacji

^^ang. *Parent Impact*

^^^według danych przedstawionych przez autorów badania *Klaassen 2012* największą poprawę odnotowano w domenie związanej z aktywnością dziecka

3.18.2. Odpowiedź na leczenie

3.18.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W czasie ośmiu ostatnich tygodni trwania badania *Tarantino 2016* (18.-25. tydzień) występowanie trwałej odpowiedzi płytkowej (definiowanej jako uzyskanie co najmniej 6 cotygodniowych wyników oznaczenia liczby płytek krwi wynoszących $\geq 50 \times 10^9/l$ w okresie od 18. do 25. tygodnia leczenia), stanowiącej pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu, zaobserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ROM w porównaniu z PLC, zarówno w populacji ogółem, jak i dla większości analizowanych podgrup w podziale na wiek, płeć, pochodzenie, czas trwania ITP >12 miesięcy czy obecność krwawienia. Jedyną podgrupą, dla której odsetek chorych z trwałą odpowiedzią na leczenie był wyższy w grupie badanej niż kontrolnej, ale nie uzyskano istotnej statycznie przewagi ROM vs PLC, to podgrupa chorych w wieku od 1. do <6 . r.ż. Brak znamienności statystycznej wykazanej różnicy wynikał w nich najprawdopodobniej z niskiej liczebności tej podgrupy. W przypadku podgrupy chorych z Australii w obu grupach nie odnotowano trwałej odpowiedzi płytkowej u żadnego chorego. Określenie istotności statystycznej różnic między grupami nie było możliwe wśród chorych, u których czas trwania ITP wynosił >12 miesięcy, w przypadku podgrup wyodrębnionych ze względu na wiek chorych.

Podobne wyniki zaobserwowano także w przypadku oceny całkowitej odpowiedzi płytkowej (uzyskanie co najmniej 4 cotygodniowych wyników oznaczenia liczby płytek krwi wynoszących $\geq 50 \times 10^9/l$ w okresie od 2. do 25. tygodnia leczenia), gdzie znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ROM zaobserwowano dla większości ocenianych podgrup, za wyjątkiem tych samych dwóch podgrup chorych (chorzy w wieku od 1. do <6 . r.ż. oraz chorych z Australii). Tak jak poprzednio brak wykazania w nich znamiennej statystycznie różnicy wynikał z niskiej liczebności tych podgrup.

Istotnie statystycznie częściej w grupie ROM niż w grupie PLC występowała także odpowiedź płytkowa ogółem (analiza *post-hoc*), definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w dowolnym tygodniu badania, za wyjątkiem 4 tygodni po zastosowaniu terapii ratunkowej. Znamienne statystycznie różnicę wskazującą na korzyść ROM obserwowano także dla odpowiedzi płytkowej ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tyg. (18.-25. tydzień).

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2018*, utrzymująca się odpowiedź płytkowa, definiowana jako liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia (przy braku terapii stosowanej w badaniu i jakichkolwiek innych leków stosowanych w leczeniu ITP), w badaniu *Tarantino 2016* nie została odnotowana w żadnej z grup.

W badaniu *Busse 2011* trwałą odpowiedź płytkową i całkowitą odpowiedź płytkową odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Również w przypadku badania *Elalfy 2011* odsetek chorych, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie był większy wśród chorych stosujących ROM niż PLC.

Oba wyniki przeprowadzonych metaanaliz także wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania trwałej i całkowitej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących ROM niż chorych w grupie PLC (odpowiednio 57,6% i 77,5% w grupie ROM oraz 12,0% i 12,9% w grupie PLC), a niskie wartości parametru NNT (tj. 2-3) wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Podobnie w przypadku metaanalizy w podgrupie chorych w wieku od 12. do poniżej 18. r.ż., całkowita odpowiedź płytkowa występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a wartość parametru NNT wynosiła w tym przypadku 2.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Trwała odpowiedź płytkowa											
Tarantino 2016	8 tyg. (18.-25. tydzień)	Ogółem		22 (52,4)	42	2 (10,0)	20	9,90 (2,04; 48,13)	0,42 (0,22; 0,62)	3 (2; 5)	TAK
		Wiek	od 1. do <6. r.ż.	3 (37,5)	8	1 (25,0)	4	1,80 (0,12; 26,20)	0,13 (-0,42; 0,67)	n/d	NIE
			od 6. do <12. r.ż.	10 (55,6)	18	1 (11,1)	9	10,00 (1,03; 97,50)	0,44 (0,14; 0,75)	3 (2; 8)	TAK
			od 12. do <18. r.ż.	9 (56,3)	16	0 (0,0)	7	9,57 (1,61; 56,76)	0,56 (0,27; 0,85)	2 (2; 4)	TAK
		Płeć	Kobiety	13 (54,2)	24	2 (18,2)	11	5,32 (0,94; 29,99)	0,36 (0,06; 0,66)	3 (2; 17)	TAK
			Mężczyźni	9 (50,0)	18	0 (0,0)	9	8,73 (1,65; 46,17)	0,50 (0,24; 0,76)	2 (2; 5)	TAK
		Obecność krwawienia*	Tak	18 (58,1)	31	2 (14,3)	14	8,31 (1,58; 43,62)	0,44 (0,19; 0,69)	3 (2; 6)	TAK
			Nie	4 (36,4)	11	0 (0,0)	6	6,70 (0,69; 65,18)	0,36 (0,03; 0,70)	3 (2; 34)	TAK
		Pochodzenie	Ameryka Północna	22 (59,5)	37	2 (10,5)	19	12,47 (2,50; 62,08)	0,49 (0,28; 0,70)	3 (2; 4)	TAK
			Australia	0 (0,0)	5	0 (0,0)	1	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,64; 0,64)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)		Ogółem		17 (53,1)	32	1 (6,3)	16	17,00 (2,00; 144,49)	0,47 (0,26; 0,68)	3 (2; 4)	TAK
		Czas trwania ITP >12 mies.	od 1. do <6. r.ż.	b/d (28,6)	b/d	b/d (25,0)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	b/d	b/d
			od 6. do <12. r.ż.	b/d (63,6)	b/d	0 (0,0)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	b/d	b/d
			od 12. do <18. r.ż.	b/d (57,1)	b/d	0 (0,0)	b/d	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	b/d	b/d
Bussel 2011	12 tyg.	Ogółem		12 (70,6) [#]	17	1 (20,0) ^{##}	5	9,60 (0,85; 108,72)	0,51 (0,09; 0,92)	2 (2; 12)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011	8-12 tyg.	Ogółem	34 (57,6)	59	3 (12,0)	25	9,82 (2,60; 37,12)	0,44 (0,26; 0,62)	3 (2; 4)	TAK	
Całkowita odpowiedź płytkowa											
Tarantino 2016	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	30 (71,4)	42	4 (20,0)	20	10,00 (2,77; 36,11)	0,51 (0,29; 0,74)	2 (2; 4)	TAK	
		Wiek	od 1. do <6. r.ż.	5 (62,5)	8	2 (50,0)	4	1,67 (0,15; 18,87)	0,13 (-0,47; 0,72)	n/d	NIE
			od 6. do <12. r.ż.	15 (83,3)	18	1 (11,1)	9	40,00 (3,56; 450,00)	0,72 (0,45; 0,99)	2 (2; 3)	TAK
			od 12. do <18. r.ż.	10 (62,5)	16	1 (14,3)	7	10,00 (0,96; 104,49)	0,48 (0,13; 0,83)	3 (2; 8)	TAK
		Płeć	Kobiety	17 (70,8)	24	2 (18,2)	11	10,93 (1,87; 63,97)	0,53 (0,23; 0,82)	2 (2; 5)	TAK
			Mężczyźni	13 (72,2)	18	2 (22,2)	9	9,10 (1,39; 59,62)	0,50 (0,16; 0,84)	2 (2; 7)	TAK
		Obecność krwawienia*	Tak	24 (77,4)	31	4 (28,6)	14	8,57 (2,05; 35,92)	0,49 (0,21; 0,77)	3 (2; 5)	TAK
			Nie	6 (54,5)	11	0 (0,0)	6	9,47 (1,26; 71,33)	0,55 (0,21; 0,89)	2 (2; 5)	TAK
		Pochodzenie	Ameryka Północna	29 (78,4)	37	4 (21,1)	19	13,59 (3,52; 52,57)	0,57 (0,35; 0,80)	2 (2; 3)	TAK
Australia	1 (20,0)		5	0 (0,0)	1	3,32 (0,02; 638,51)	0,20 (-0,49; 0,89)	n/d	NIE		
Bussel 2011	12 tyg.	Ogółem	15 (88,2)	17	0 (0,0)	5	48,54 (5,99; 393,05)	0,88 (0,61; 1,16)	2 (1; 2)	TAK	
		Wiek	od 1. do <3. r.ż.^	3 (100,0)	3	0 (0,0)	1	54,60 (0,59; 5045,96)	1,00 (0,32; 1,68)	1 (1; 4)	TAK
			od 3. do <12. r.ż.^	7 (87,5)	8	0 (0,0)	2	42,52 (1,72; 1051,26)	0,88 (0,39; 1,36)	2 (1; 3)	TAK
			od 12. do <18. r.ż.^	5 (83,3)	6	0 (0,0)	2	22,45 (1,02; 494,32)	0,83 (0,31; 1,35)	2 (1; 4)	TAK
Elalfy 2011	12 tyg.	Ogółem	10 (83,3)###	12	0 (0,0)	6	24,23 (3,56; 164,70)	0,83 (0,55; 1,12)	2 (1; 2)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011	12-24 tyg.	Ogółem		55 (77,5)	71	4 (12,9)	31	16,55 (5,63; 48,62)	0,73 (0,47; 0,99)	2 (2; 3)	TAK
Metaanaliza badań Tarantino 2016, Bussel 2011	12-24 tyg.	Wiek od 12. do <18. r.ż.		15 (68,2)	22	1 (11,1)	9	11,86 (1,67; 84,19)	0,56 (0,25; 0,88)	2 (2; 4)	TAK
Odpowiedź płytkowa ogółem											
Tarantino 2016 (ab. konf. Tarantino 2015)	8 tyg. (18.-25. tydzień)	Ogółem		34 (81,0)	42	11 (55,0)	20	3,48 (1,08; 11,21)	0,26 (0,01; 0,51)	4 (2; 100)	TAK
Tarantino 2016***	25. tydzień			23 (69,7)**	33	4 (33,3)**	12	4,60 (1,12; 18,87)	0,36 (0,05; 0,67)	3 (2; 20)	TAK
		Wiek	od 6. do <18. r.ż.	29 (85,3)	34	8 (50,0)	16	5,80 (1,48; 22,69)	0,35 (0,08; 0,63)	3 (2; 13)	TAK
Odpowiedź płytkowa utrzymująca się po zakończeniu leczenia											
Tarantino 2016 (EMA 2018)	≥6 miesięcy od zakończenia leczenia	Ogółem^^		0 (0,0)	42	0 (0,0)	20	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych: EMA 2018, Tarantino 2016, Bussel 2011 – wysoka; Elalfy 2011, ab. konf. i wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

*zdarzenie niepożądane związane z krwawieniem, które pojawiło się w czasie 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku

**wartości procentowe odczytane z wykresu

***analiza *post-hoc*

^dane odczytane z wykresu

^^definiowano jako liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia (brak terapii stosowanej w badaniu i jakichkolwiek innych leków stosowanych w leczeniu ITP)

#u 1 chorego liczba płytek krwi wynosiła $>400 \times 10^9/l$

##u chorego zastosowano leczenie ratunkowe

###u 6 chorych odpowiedź utrzymała się przez 3 tygodnie po zakończeniu leczenia (w grupie PLC odpowiedź nie utrzymała się u żadnego chorego)

3.18.2.2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Tarantino 2016* czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupie PLC niż w grupie ROM i wynosił odpowiednio (mediana) 20 i 4,5 tygodni. Na podstawie dostępnych danych, niemożliwe było określenie istotności statystycznej różnic między grupami.

W badaniu *Elalfy 2011* podano jedynie informację, że u 4 chorych w grupie ROM odpowiedź wystąpiła po 2.-gim tygodniu a u 11 chorych z grupy PLC odpowiedź wystąpiła po 5.-tym tygodniu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 66.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie – populacja pediatryczna

Badanie	OBS	ROM		PLC		Różnica median (95% CI)	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie [tyg.]							
<i>Tarantino 2016</i>	24 tyg. (2.-25. tydzień)	4,5 (2; 9)	42	20 (2; n/o)	20	-15,5 (n/o)	b/d
<i>Elalfy 2011 (ab.konf. Elalfy 2010)</i>	12 tyg.	b/d*	12	b/d**	6	n/o	b/d
GRADE: jakość danych: <i>Tarantino 2016</i> – wysoka; ab. konf. <i>Elalfy 2010</i> – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*podano jedynie informację, że u 4 chorych odpowiedź wystąpiła po 2.-gim tygodniu

**podano jedynie informację, że u 11 chorych odpowiedź wystąpiła po 5.-tym tygodniu

3.18.2.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Tarantino 2016* czas trwania odpowiedzi płytkowej był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM niż w grupie PLC. Różnica między grupami wynosiła 11 tygodni. W przypadku analizy w podgrupach, wykazano, iż średni czas trwania odpowiedzi płytkowej był dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej. Co więcej, w podgrupie chorych w wieku od 6. do <12. r.ż. i od 12. do <18. r.ż., różnica między grupami była istotna statystycznie.

W badaniu *Bussel 2011* czas trwania odpowiedzi na leczenie według p-wartości wskazanej przez autorów badania także był istotnie statystycznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej (wartość średnia wynosiła odpowiednio 5,65 vs 0 tygodni).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – populacja pediatryczna

Badanie	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Czas trwania odpowiedzi płytkowej [tyg.]								
<i>Tarantino 2016</i>	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	12 (3; 20)	42	1 (0; 2,5)	20	11 (n/o)	TAK p=0,0004*
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>		od 1. do <6. r.ż.	9,1 (9,2)**	8	8,8 (10,4)**	4	0,30 (-11,72; 12,32)^	NIE
		od 6. do <12. r.ż.	13,4 (7,8)**	18	2,7 (5,8)**	9	10,70 (5,47; 15,93)^	TAK
		od 12. do <18. r.ż.	11,6 (9,4)**	16	2,0 (4,0)**	7	9,60 (4,12; 15,08)^	TAK
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>	12 tyg.	Ogółem	5,65 (3,0)**#	17	0,00 (0,0)**##	5	Niemożliwe do obliczenia^	TAK p=0,0019*
<i>Bussel 2011</i>		od 1. do <3. r.ż.	8 (3; 19)***^	3	0 (0; 0)***^	1	8 (n/o)	b/d
		od 3. do <12. r.ż.	5 (3; 12)***^	6	0 (0; 0)***^	2	5 (n/o)	b/d
		od 12. do <16. r.ż.	6 (3; 14)***^	6	0 (0; 0)***^	2	6 (n/o)	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*informacja podana przez autorów badania

**wynik jako średnia (SD)

***odczytano z wykresu

^wynik jako mediana (Q1; Q3)

^^MD (95% CI)

#zakres 0-11 tygodni

##zakres 0-0 tygodni

3.18.3. Liczba płytek krwi

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania *Tarantino 2016*, od 8. tygodnia badania, mediana liczby płytek krwi w grupie ROM wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$.

Zarówno chorzy z grupy ROM, jak i PLC nie byli w stanie utrzymać poziom liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ bez zastosowania leków przeciw ITP, w tym ROM, przez co najmniej 6 miesięcy (tzw. utrzymująca się odpowiedź płytkowa).

W badaniu *Elalfy 2011* i *Bussel 2011* mediana liczby płytek krwi po odpowiednio 15 i 13 tygodniach obserwacji była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Istotność statystyczną różnicy między grupami można określić jedynie w przypadku badania *Elalfy 2011*. P-wartość wskazana przez autorów wskazuje, że różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Poniższa tabela przedstawia poziom liczby płytek krwi w ostatnim tygodniu badania.

Tabela 68.
Liczba płytek krwi – populacja pediatryczna

Badanie	OBS	ROM		PLC		Różnica median (95% CI)	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Liczba płytek krwi [$\times 10^9/l$]							
<i>Tarantino 2016</i>	25. tydzień	95,7 (34,5; 131)*	42	39 (19,2; 103)*	20	56,7 (n/o)	b/d
<i>Bussel 2011</i>	13. tydzień	98,4 (25,59; 188,98)*^#	17	7,9 (5,91; 13,78)*^#	5	90,5 (n/o)	b/d
<i>Elalfy 2011</i>	15 tyg.	73,5 (28; 180)**	12	28,5 (17; 51)**	6	45 (n/o)	TAK p=0,001
GRADE: jakość danych – wysoka; <i>Elalfy 2011</i> – średnia, waga punktu końcowego – wysoka							

*wartości odczytane z wykresu

^wynik jako mediana (Q1; Q3)

#w pierwszej połowie badania mediana tygodniowej liczby płytek krwi rosła w czasie, a od 7. tygodnia wynosiła powyżej $50 \times 10^9/l$. W grupie placebo mediana liczby płytek utrzymywała się na stabilnym poziomie i wynosiła około $10 \times 10^9/l$

**wynik jako mediana (zakres)

3.18.4. Leczenie towarzyszące i ratunkowe

W badaniach *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* częstość stosowania leczenia towarzyszącego i ratunkowego ogółem była podobna w obu grupach. Nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic między chorymi stosującymi ROM i PLC. Wyjątek stanowiła

podgrupa chorych w wieku od 1. do <3. r.ż. w badaniu *Busse/ 2011*, w której częstość stosowania leczenia ratunkowego była większa w grupie kontrolnej niż badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej metaanalizy odsetek chorych wymagających podania leczenia ratunkowego ogółem był niższy w grupie ROM niż kontrolnej (w zależności od rodzaju metaanalizowanych badań odpowiednio 18,3% i 28,2% w grupie ROM vs 32,3% i 41,9% chorych w grupie PLC), ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Podobne wyniki wykazano w przypadku metaanaliz w podgrupie chorych w wieku od 12. do <18. r.ż. czy wśród chorych stosujących prednizon, deksametazon lub immunoglobuliny.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69.

Częstość przyjmowania leczenia towarzyszącego i ratunkowego – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N^					
Leczenie towarzyszące i ratunkowe												
<i>Tarantino 2016</i>	Leczenie ratunkowe ogółem	Ogółem		24 tyg. (2.-25. tydzień)	17 (40,5)	42	9 (45,0)	20	0,83 (0,28; 2,44)	-0,05 (-0,31; 0,22)	n/d	NIE
		Wiek	od 1. do <6. r.ż.		4 (50,0)	8	1 (25,0)	4	3,00 (0,21; 42,62)	0,25 (-0,30; 0,80)	n/d	NIE
			od 6. do <12. r.ż.		5 (27,8)	18	4 (44,4)	9	0,48 (0,09; 2,56)	-0,17 (-0,55; 0,22)	n/d	NIE
			od 12. do <18. r.ż.		8 (50,0)	16	4 (57,1)	7	0,75 (0,13; 4,49)	-0,07 (-0,51; 0,37)	n/d	NIE
		Ogółem*		Tydzień, w którym pominięto dawkę leku	1 (14,3)	7**	0 (0,0)	4**	4,81 (0,08; 283,10)	0,14 (-0,23; 0,52)	n/d	NIE
<i>Tarantino 2016 (ab.konf. Tarantino 2015)</i>		Ogółem*		8 tyg. (18.-25. tydzień)	10 (23,8)	42	6 (30,0)	20	0,73 (0,22; 2,40)	-0,06 (-0,30; 0,18)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011</i>		Ogółem		12 tyg.	2 (11,8)#	17	2 (40,0)	5	0,20 (0,02; 2,03)	-0,28 (-0,74; 0,17)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		Wiek	od 1. do <3. r.ż.		0 (0,0)	3	1 (100,0)	1	0,02 (0,0002; 1,69)	-1,00 (-1,68; -0,32)	1 (1; 4)	TAK
			od 3. do <12. r.ż.		2 (25,0)	8	0 (0,0)	2	4,08 (0,10; 160,96)	0,25 (-0,26; 0,76)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N^				
			od 12. do <18. r.ż.		0 (0,0)	6	1 (50,0)	2	0,02 (0,0002; 1,69)	-0,50 (-1,10; 0,10)	n/d	NIE
<i>Elalfy 2011</i>			Ogółem	12 tyg.	1 (8,3)	12	2 (33,3)	6	0,18 (0,01; 2,60)	-0,25 (-0,66; 0,16)	n/d	NIE
Metaanaliza badań ab.konf. Tarantino 2015, Bussel 2011 i Elalfy 2011			Ogółem	8-12 tyg.	13 (18,3)	71	10 (32,3)	31	0,48 (0,19; 1,27)	-0,14 (-0,32; 0,05)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011			Ogółem	12-24 tyg.	20 (28,2)	71	13 (41,9)	31	0,56 (0,23; 1,39)	-0,13 (-0,33; 0,07)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011			Wiek od 12. do <18. r.ż.	12-24 tyg.	8 (36,4)	22	5 (55,6)	9	0,47 (0,10; 2,20)	-0,17 (-0,56; 0,22)	n/d	NIE
<i>Tarantino 2016</i>	Kortykoste-roidy	Ogółem	Ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	5 (11,9)	42	6 (31,6)	19	0,29 (0,08; 1,12)	-0,20 (-0,43; 0,03)	n/d	NIE
		Metylprednizolon			1 (2,4)	42	2 (10,5)	19	0,21 (0,02; 2,44)	-0,08 (-0,23; 0,06)	n/d	NIE
		Prednizon / prednizolon			5 (11,9)	42	4 (21,1)	19	0,51 (0,12; 2,15)	-0,09 (-0,30; 0,12)	n/d	NIE
		Deksametazon			0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		Prednizon	Ogółem	12 tyg.	0 (0,0)	17	1 (20,0)	5	0,01 (0,0001; 1,32)	-0,20 (-0,55; 0,15)	n/d	NIE
		Deksametazon			1 (5,9)	17	0 (0,0)	5	3,65 (0,03; 391,92)	0,06 (-0,20; 0,31)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N^				
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		Prednizon		12-24 tyg.	5 (8,5)	59	5 (20,8)	24	0,38 (0,10; 1,36)	-0,12 (-0,30; 0,07)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		Deksametazon		12-24 tyg.	1 (1,7)	59	1 (4,2)	24	0,36 (0,05; 2,89)	-0,03 (-0,15; 0,09)	n/d	NIE
Tarantino 2016	Dożylne immunoglobuliny	Ogółem		24 tyg. (2.-25. tydzień)	12 (28,6)	42	6 (31,6)	19	0,87 (0,27; 2,81)	-0,03 (-0,28; 0,22)	n/d	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)				12 tyg.	1 (5,9)	17	2 (40,0)	5	0,09 (0,01; 1,39)	-0,34 (-0,78; 0,10)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011				12-24 tyg.	13 (22,0)	59	8 (33,3)	24	0,40 (0,05; 3,20)	-0,10 (-0,32; 0,12)	n/d	NIE
Tarantino 2016		Ig anty-D	24 tyg. (2.-25. tydzień)	3 (7,1)	42	2 (10,5)	19	0,65 (0,10; 4,28)	-0,03 (-0,19; 0,12)	n/d	NIE	
Tarantino 2016			24 tyg. (2.-25. tydzień)	9 (21,4)	42	4 (21,1)	19	1,02 (0,27; 3,85)	0,00 (-0,22; 0,23)	n/d	NIE	
Elalfy 2011^^		IgIV	12 tyg.	1 (8,3)	12	2 (33,3)	6	0,18 (0,01; 2,60)	-0,25 (-0,66; 0,16)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Elalfy 2011			12 -24 tyg.	10 (18,5)	54	6 (24,0)	25	0,72 (0,23; 2,25)	-0,06 (-0,25; 0,14)	n/d	NIE	
Tarantino 2016		Leki antyfibrynolityczne	Ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	6 (14,3)	42	2 (10,5)	19	1,42 (0,26; 7,76)	0,04 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
			Kwas aminokapronowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	1 (5,3)	19	0,44 (0,03; 7,41)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N [^]				
		Kwas traneksamowy			5 (11,9)	42	1 (5,3)	19	2,43 (0,26; 22,39)	0,07 (-0,07; 0,21)	n/d	NIE
		Przetoczenie płytek krwi			1 (2,4)	42	1 (5,3)	19	0,44 (0,03; 7,41)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE
		Przerwanie leczenia towarzyszącego przeciw ITP			2 (40,0)	5 ^{***}	2 (50,0)	4 ^{***}	0,67 (0,05; 9,47)	-0,10 (-0,75; 0,55)	n/d	NIE
		Splenektomia			0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Rytuksymab			0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych: EMA 2018, Tarantino 2016, Bussel 2011 – wysoka; Elalfy 2011, ab. konf. i wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – wysoka												

*analiza *post-hoc*

**chorzy u których pominięto dawkę leku

***chorzy stosujący konkurencyjną terapię na małopłytkowość w chwili rozpoczęcia badania. Dodatkowo w publikacji EMA 2018 wskazano, że u żadnego z chorych nie zastosowano co najmniej 25% redukcji leczenia towarzyszącego przeciw ITP

[^]dla populacji ogólnej założono liczebność w grupie PLC wynoszącą 19 chorych, gdyż 1 spośród 20 chorych z tej grupy wycofał zgodę na udział w badaniu jeszcze przed zastosowaniem przydzielonej interwencji; wyjątek stanowi wynik dot. leczenia ratunkowego ogółem dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tyg. (2.-25. tydzień), gdzie dane z suplementu wskazują, iż wyniki podano dla 20 chorych oraz dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tyg. (18.-25. tydzień), gdzie podane odsetki wskazują, iż wynik podano dla 20 chorych

#u obu chorych wystąpiła odpowiedź na leczenie: u 1 chorego leczenie ratunkowe podano w 1. dniu badania, a u drugiego pominięto dawkę leku po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i wystąpiło krwawienie z nosa

^{^^}w dawce 2 g/kg. W grupie ROM leki ratunkowe podano z powodu urazu głowy z utratą świadomości, a w grupie PLC z powodu ciężkiego krwawienia

3.19. Ocena skuteczności ROM względem ELT – porównanie pośrednie dla populacji pediatrycznej

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu w populacji pediatrycznej została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań porównujących ROM vs PLC (*Tarantino 2016*, *Elalfy 2011* i *Busse 2011*) oraz danych z badań porównujących ELT vs PLC (*PETIT* i *PETIT2*).

W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Busse 2011*.

Z uwagi na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniach *Elalfy 2011* i *Busse 2011* w porównaniu do badań *Tarantino 2016*, *PETIT* i *PETIT2*, w przypadku punktów końcowych dla których możliwe było wykonanie metaanalizy danych z badań *PETIT* i *PETIT2*, wyniki te porównywano pośrednio jedynie względem zmetaanalizowanych wyników badań *Tarantino 2016*, *Elalfy 2011* i/lub *Busse 2011* bądź względem danych z badania *Tarantino 2016* (odstąpiono od pośredniego porównania danych z metaanalizy badań *PETIT* i *PETIT2* względem danych jedynie z badania *Elalfy 2011* lub badania *Busse 2011*).

Analiza była możliwa jedynie dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ leczenie ratunkowe.

Ponadto, biorąc pod uwagę istotność kliniczną punktu końcowego, jakim jest ocena jakości życia, wykonano zestawienie wyników dla obu analizowanych terapii.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.19.1. Jakość życia

Ze względu na rozbieżności w ocenie kategorii jakości życia według kwestionariusza KIT w badaniach dla ROM i dla ELT, nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego. Jednakże biorąc pod uwagę istotność kliniczną tego punktu końcowego, zdecydowano się na wykonanie zestawienia wyników dla badań dla ROM vs PLC oraz badania *PETIT*, w którym przedstawiono wyniki dot. jakości życia dla porównania ELT vs PLC.

W odniesieniu do jakości życia według kwestionariusza KIT, istotną statystycznie różnicę wskazującą na korzyść terapii ROM wykazano dla oceny wpływu ITP na życie opiekuna chorego (ang. *Parent Impact*) w czasie 13 tygodni badania *Busse 2011*. Zmiana wyniku w grupie badanej była ponadto istotna klinicznie (MID dla oceny wpływu ITP na opiekuna chorego (ang. *Parent Impact*) wynosi 11-13 punktów).

Należy także podkreślić, iż w badaniu *Tarantino 2016* uzyskane wyniki w obu grupach były istotne klinicznie (MID dla oceny wpływu ITP na życie chorego na podstawie jego samodzielnej oceny (ang. *Child Self-Report*) określono na 9-13 punktów, natomiast MID dla domeny ang. *Parent Impact* wynosi 11-13 punktów).

Analiza jakości życia chorych z badania *PETIT* (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu, ocena nie obejmowała wszystkich włączonych do badania chorych) w czasie 6 tygodni fazy randomizowanej badania nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupą chorych stosujących ELT a chorymi z grupy PLC w odniesieniu do oceny wpływu ITP na życie chorego / opiekuna chorego – na podstawie kwestionariusza KIT.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.

Jakość życia - zmiana wyniku względem wartości początkowych – populacja pediatryczna

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (90% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku według kwestionariusza KIT względem wartości początkowych								
<i>Tarantino 2016 (Mathias 2016)</i>	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie chorego – samodzielna ocena przez chorego*	13,7 (16,7)	28 [^]	9,8 (15,7)	11 [^]	3,90 (-7,25; 15,05)	NIE
<i>Bussel 2011 (ab. konf. Blanchette 2010)</i>	13 tyg.		5,2 (9,4)	11	-7,3 (17,1)	3	12,50 (-7,63; 32,63)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	39	n/d	14	5,92 (-3,84; 15,67)	NIE
<i>Tarantino 2016 (ab. konf. Mathias 2015)</i>	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie chorego – ocena przez opiekuna chorego**	8 (8,43)***	9 [^]	-10 (61,42)***	3 [^]	18,00 (-51,72; 87,72)	NIE
<i>Bussel 2011 (ab. konf. Blanchette 2010)</i>	13 tyg.		7,8 (15,7)	8	2,1 (12,4)	4	5,70 (-10,61; 22,01)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	17	n/d	7	6,34 (-9,54; 22,22)	NIE
<i>Tarantino 2016 (Mathias 2016)</i>	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Wpływ ITP na życie opiekuna chorego^^	17,5 (16,7)	37 [^]	12,8 (16,3)	16 [^]	4,70 (-4,93; 14,33)	NIE
<i>Bussel 2011 (ab. konf. Blanchette 2010)^^^</i>	13 tyg.		24,0 (17,1)	10	-6,1 (8,4)	4	30,10 (16,68; 43,52)	TAK
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Bussel 2011</i>	13-24 tyg.		n/d	47	n/d	20	16,95 (-7,92; 41,83)	NIE
Badanie	OBS	Punkt końcowy	ELT		PLC		MD (90% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (90% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku według kwestionariusza KIT względem wartości początkowych								
Badanie <i>PETIT</i> (<i>AWA Revolade 2016</i>)	6 tyg.	Wpływ ITP na życie chorego / opiekuna chorego – ocena przez chorego/ opiekuna [#]	3,44 (9,6)	20	1,90 (8,5)	15	1,54 (-4,48; 7,56)	NIE
GRADE: jakość danych: Tarantino 2016, Bussel 2011 – wysoka; ab. konf., wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

*ang. *Child Self-Report* – dzieci w wieku ≥ 7 . r.ż. dokonywały samodzielnej oceny jakości życia

**ang. *Parent Proxy* – dla dzieci w wieku < 7 . r.ż. (w badaniu *Mathias 2016*) lub od 2. do 18. r.ż. (w badaniu *Klaassen 2012*) kwestionariusz oceny jakości życia chorych na ITP. wypełniali opiekunowie

***SD obliczone na podstawie przedstawionych przez autorów publikacji wartości 95% CI; wyniki przedstawiono dla mniejszej liczby chorych niż wskazano w publikacji *Mathias 2016* (11 z grupy ROM vs 5 z grupy PLC), w związku z tym należy je traktować z niepewnością

^wyniki przedstawiono wyłącznie dla chorych, dla których dostępne były dane dotyczące odpowiedzi płytkowej w obu punktach czasowych; zmiany względem wartości początkowych obliczano tylko dla chorych, u których dokonano całkowitej oceny na początku badania oraz w określonym okresie obserwacji

^^ang. *Parent Impact*

^^^według danych przedstawionych przez autorów badania *Klaassen 2012* największą poprawę odnotowano w domenie związanej z aktywnością dziecka

#samodzielna ocena przez chorego oraz ocena przez opiekuna (ocena wyłącznie przez opiekuna w przypadku dzieci poniżej 6 lat)

3.19.2. Odpowiedź na leczenie

3.19.2.1. Trwała odpowiedź płytkowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych trwałej odpowiedzi płytkowej. Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano również w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych oraz chorych, u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 71.

Porównanie pośrednie częstości występowania trwałej odpowiedzi płytkowej na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011*, *PETIT* i *PETIT2* – populacja pediatria

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Populacja ogółem													
Trwała odpowiedź płytkowa	8-12 tyg. vs 4-6 tyg.	34 (57,6)	59	3 (12,0)	25	OR=9,82 (2,60; 37,12)	41 (38,0)	108	1 (2,0)	51	OR=20,72 (3,90; 110,19)	OR=0,47 (0,06; 4,01)	NIE
						RD=0,44 (0,26; 0,62)					RD=0,36 (0,26; 0,46)		
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>					Badanie <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Chorzy w wieku od 1. do <6. r.ż.													
Trwała odpowiedź płytkowa	8 tyg. vs 6 tyg.	3 (37,5)	8	1 (25,0)	4	OR=1,80 (0,12; 26,20)	5 (35,7)	14	0 (0,0)	6	OR=6,11 (0,71; 52,57)	OR=0,29 (0,01; 9,26)	NIE
						RD=0,13 (-0,42; 0,67)					RD=0,36 (0,05; 0,67)		
Chorzy w wieku od 6. do <12. r.ż.													
Trwała odpowiedź płytkowa	8 tyg. vs 6 tyg.	10 (55,6)	18	1 (11,1)	9	OR=10,00 (1,03; 97,50)	11 (42,3)	26	0 (0,0)	13	OR=7,66 (1,78; 32,99)	OR=1,31 (0,09; 19,49)	NIE
						RD=0,44 (0,14; 0,75)					RD=0,42 (0,21; 0,63)		
Chorzy w wieku od 12. do <18. r.ż.													

Trwała odpowiedź płytkowa	8 tyg. vs 6 tyg.	9	16	0	7	OR=9,57 (1,61; 56,76)	9 (39,1)	23	1 (10,0)	10	OR=5,79 (0,62; 53,77)	OR=1,65 (0,10; 28,72)	NIE
		(56,3)	(0,0)	RD=0,56 (0,27; 0,85)	RD=0,29 (0,02; 0,56)	RD=0,27 (-0,13; 0,67)							
Punkt końcowy	OBS	Tarantino 2016 (EMA 2018)				PETIT2 (Grainger 2015)*				Wynik porównania pośredniego			
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)		ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	OR/RD (95% CI)			
Chorzy z ITP >12 mies.													
Trwała odpowiedź płytkowa	8 vs 6 tyg.	17	32	1	16	OR=17,00 (2,00; 144,49)	25 (39,7)	63	1 (3,4)	29	OR=18,42 (2,35; 144,17)	OR=0,92 (0,05; 17,98)	NIE
		(53,1)	(6,3)	RD=0,47 (0,26; 0,68)	RD=0,36 (0,22; 0,50)	RD=0,11 (-0,14; 0,36)							
GRADE: jakość danych: średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

*zdecydowano o wykonaniu porównania, gdyż w badaniu PETIT2, zgodnie z kryteriami włączenia, mogli uczestniczyć jedynie chorzy, u których czas trwania ITP wyniósł powyżej 12 miesięcy

3.19.2.2. Całkowita odpowiedź płytkowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych całkowitej odpowiedzi płytkowej. Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano również w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 72.

Porównanie pośrednie częstości występowania całkowitej odpowiedzi płytkowej na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011*, *Elalfy 2011*, *PETIT* i *PETIT2* – populacja pediatria

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT 2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ogółem													
Całkowita odpowiedź płytkowa	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	55 (77,5)	71	4 (12,9)	31	OR=16,55 (5,63; 48,62)	75 (69,4)	108	13 (25,5)	51	OR=6,33 (2,03; 19,47)	OR=2,61 (0,55; 12,47)	NIE
						RD=0,73 (0,47; 0,99)							
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>					Badanie <i>PETIT (Bussel 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Chorzy w wieku od 1. do <6. r.ż.													
Całkowita odpowiedź płytkowa	24 tyg. vs 7 tyg.	5 (62,5)	8	2 (50,0)	4	OR=1,67 (0,15; 18,87)	6 (60,0)	10	4 (80,0)	5	OR=0,38 (0,03; 4,71)	OR=4,39 (0,13; 145,22)	NIE
						RD=0,13 (-0,47; 0,72)							
Chorzy w wieku od 6. do <12. r.ż.													
Całkowita odpowiedź płytkowa	24 tyg. vs 7 tyg.	15 (83,3)	18	1 (11,1)	9	OR=40,00 (3,56; 450,00)	12 (63,2)	19	3 (33,3)	9	OR=3,43 (0,65; 18,22)	OR=11,66 (0,62; 220,19)	NIE
						RD=0,72 (0,45; 0,99)							
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Badanie <i>PETIT (Bussel 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	

		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Chorzy w wieku od 12. do <18. r.ż.													
Całkowita odpowiedź płytkowa	12-24 tyg. vs 7 tyg.	15 (68,2)	22	1 (11,1)	9	OR=11,86 (1,67; 84,19)	10 (62,5)	16	0 (0,0)	8	OR=11,76 (2,18; 63,40)	OR=1,01 (0,08; 13,37)	NIE
						RD=0,56 (0,25; 0,88)					RD=0,63 (0,35; 0,90)	RD=-0,07 (-0,49; 0,35)	
GRADE: jakość danych: średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.19.2.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. średnia liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$) w populacji ogólnej w badaniu *Busse1 2011* był dłuższy w grupie ROM niż w przypadku chorych stosujących ELT w badaniu *PETIT2* (odpowiednio 5,65 tyg. vs 3,3 tyg.). Ponieważ w badaniu *Busse1 2011* średni czas trwania odpowiedzi w grupie kontrolnej wynosił 0 tygodni, obliczenie wyniku porównania pośredniego nie było możliwe.

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek również wykazano, że średni czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupach stosujących ROM w badaniu *Tarantino 2016* niż w grupach otrzymujących ELT w badaniu *PETIT2*. W podgrupach, w których obliczenie wyniku porównania pośredniego było możliwe tj. chorych od 12. do <18. r.ż. i chorych od 6. do <12. r.ż., różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ROM.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 73.

Porównanie pośrednie czasu trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *PETIT2* – populacja pediatria

Punkt końcowy	OBS	<i>Bussel 2011 (EMA 2018)*</i>					<i>PETIT 2 (Grainger 2015)**</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		MD (95% CI)	ELT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Ogółem													
Czas trwania odpowiedzi płytkowej [tyg.]	12 tyg. vs 12 tyg.	5,65 (3,0)	17	0,0 (0,0)	5	Nieвозможи do obliczenia	3,3 (3,1)	63	0,4 (1,5)	29	2,90 (1,96; 3,84)	Nieвозможи do obliczenia	b/d
Punkt końcowy	OBS	<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)***</i>					<i>PETIT 2 (Grainger 2015)**</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		MD (95% CI)	ELT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Chorzy w wieku od 1. do <6. r.ż.													
Czas trwania odpowiedzi płytkowej [tyg.]	24 tyg. vs 12 tyg.	9,1 (9,2)	8	8,8 (10,4)	4	0,30 (-11,72; 12,32)	2,8 (3,5)	14	0,0 (0,0)	6	Nieвозможи do obliczenia	Nieвозможи do obliczenia	b/d
Chorzy w wieku od 6. do <12. r.ż.													
Czas trwania odpowiedzi płytkowej [tyg.]	24 tyg. vs 12 tyg.	13,4 (7,8)	18	2,7 (5,8)	9	10,70 (5,47; 15,93)	3,4 (3,0)	26	0,2 (0,4)	13	3,20 (2,03; 4,37)	7,50 (2,14; 12,86)	TAK
Chorzy w wieku od 12. do <18. r.ż.													

Czas trwania odpowiedzi płytkowej [tyg.]	24 tyg. vs 12 tyg.	11,6 (9,4)	16	2,0 (4,0)	7	9,60 (4,12; 15,08)	3,6 (3,2)	23	1,0 (2,5)	10	2,60 (0,57; 4,63)	7,00 (1,16; 12,84)	TAK
GRADE: jakość danych: średnia, waga punktu końcowego – wysoka													

*definiowano jako liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$ w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia

**definiowano jako maksymalny okres nieprzerwanie występującej liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w czasie pierwszych 12 tygodni

***definiowano jako liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$ w okresie leczenia (2.-25. tydz.)

3.19.3. Leczenie ratunkowe

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości zastosowania u chorych leczenia ratunkowego.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 74.

Porównanie pośrednie częstości zastosowania leczenia ratunkowego na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011*, *Elalfy 2011*, *PETIT* i *PETIT2* – populacja pediatryczna

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> (ab.konf. <i>Tarantino 2015</i>), <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT 2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Leczenie ratunkowe ogółem	8-12 tyg. vs 7-13 tyg.	13 (18,3)	71	10 (32,3)	31	OR=0,48 (0,19; 1,27) RD=-0,14 (-0,32; 0,05)	18 (16,7)	108	18 (35,3)	51	OR=0,35 (0,07; 1,61) RD=-0,20 (-0,51; 0,11)	OR=1,37 (0,22; 8,58) RD=0,06 (-0,30; 0,42)	NIE
GRADE: jakość danych: średnia, waga punktu końcowego – wysoka													

3.20. Ocena skuteczności ROM względem ELT na podstawie badań retrospektywnych

Porównawczą ocenę ROM względem ELT na podstawie porównania pośredniego uzupełniono oceną skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego. Ocenę skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu w populacji dzieci chorych na ITP, przeprowadzono na podstawie retrospektywnych badań *Neunert 2016* oraz *Ramaswamy 2014* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ leczenie wspomagające i ratunkowe.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.20.1. Odpowiedź na leczenie

3.20.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Neunert 2016*, odpowiedź płytkową definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w co najmniej 1 pomiarze, bez stosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 7 dni (ang. *single response* – pojedyncza odpowiedź) oraz definiowaną jako wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tyg. bez konieczności stosowania nowego leku przeciw ITP lub zwiększania dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP (ang. *consecutive response* – nieprzerwana odpowiedź na leczenie) zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (odpowiednio u 86,3% i 72,5% chorych w grupie ROM oraz 80,6% i 72,2% w grupie ELT). Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

W publikacji *Neunert 2016* analizowano także odpowiedź płytkową ocenianą subiektywnie przez chorego jako stabilną, przerywaną i zmniejszającą się. Najwięcej chorych uzyskało stabilną odpowiedź płytkową (chorzy stosujący dość stabilne dawki leku w trakcie badania) – odpowiednio 48,0% i 32,4% w grupie badanej i kontrolnej. Dla stabilnej, przerywanej i zmniejszającej się odpowiedzi płytkowej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Odnotowano je jedynie w przypadku innych definicji odpowiedzi płytkowej,

gdzie zaobserwowano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie ELT niż ROM.

W badaniu *Ramaswamy 2014*, odpowiedź na leczenie, definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2 kolejnych pomiarach lub wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tyg. albo utrzymanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w $>50\%$ pomiarów niezależnie od stosowania terapii ratunkowej (trzy pierwszorzędowe punkty końcowe) zaobserwowano u nieznacznie wyższego odsetka chorych w grupie ROM (ok. 86% w grupie ROM i 75,0% w grupie ELT). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Zbliżone odsetki chorych w grupie ROM i ELT i brak różnic znamienych statystycznie między grupami odnotowano także w przypadku oceny najlepszej i mierzonej w 8 tyg. całkowitej odpowiedzi płytkowej (uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ w co najmniej 2 kolejnych pomiarach) oraz częściowej odpowiedzi płytkowej (uzyskanie liczby płytek krwi w zakresie $30-100 \times 10^9/l$ i wzrost o $20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w co najmniej 2 kolejnych pomiarach).

Jak wskazują autorzy publikacji *Ramaswamy 2014*, nie zaobserwowano istotnych różnic odnośnie wskaźnika wzrostu liczby płytek krwi, w zależności od wieku chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.

Częstość występowania odpowiedzi płytkowej na podstawie badań retrospektywnych – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM		ELT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź płytkowa										
Neunert 2016	Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w co najmniej 1 pomiarze, bez stosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 7 dni	1.-13. tydz.	44 (86,3)	51	29 (80,6)	36	1,52 (0,48; 4,78)	0,06 (-0,10; 0,22)	n/d	NIE
Ramaswamy 2014	Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2 kolejnych pomiarach niezależnie od stosowania terapii ratunkowej	b/d*	18 (85,7)	21	9 (75,0)	12	2,00 (0,33; 11,97)	0,11 (-0,18; 0,39)	n/d	NIE
Neunert 2016	Wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tyg.**	1.-13. tydz.	37 (72,5)	51	26 (72,2)	36	1,02 (0,39; 2,64)	0,003 (-0,19; 0,19)	n/d	NIE
Ramaswamy 2014		b/d*	18 (85,7)	21	9 (75,0)	12	2,00 (0,33; 11,97)	0,11 (-0,18; 0,39)	n/d	NIE
Ramaswamy 2014		Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w >50% pomiarów	b/d*	18 (85,7)	21	8 (66,7)	12	3,00 (0,54; 16,64)	0,19 (-0,12; 0,50)	n/d
Subiektywna odpowiedź płytkowa										
Neunert 2016	Stabilna odpowiedź płytkowa	Mediana 6 tyg.	24 (48,0)	50 ^{^^}	11 (32,4)	34 ^{^^}	1,93 (0,78; 4,78)	0,16 (-0,05; 0,37)	n/d	NIE
	Przerywana odpowiedź płytkowa		9 (18,0)	50 ^{^^}	3 (8,8)	34 ^{^^}	2,27 (0,57; 9,08)	0,09 (-0,05; 0,23)	n/d	NIE
	Zmniejszająca się z czasem odpowiedź płytkowa		6 (12,0)	50 ^{^^}	5 (14,7)	34 ^{^^}	0,79 (0,22; 2,83)	-0,03 (-0,18; 0,12)	n/d	NIE
	Inna [^]		5 (10,0)	50 ^{^^}	10 (29,4)	34 ^{^^}	0,27 (0,08; 0,87)	-0,19 (-0,37; -0,02)	6 (3; 50)	TAK ^{^^^}
Odpowiedź płytkowa w 8. tyg.										

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM		ELT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ramaswamy 2014	Odpowiedź całkowita	8 tyg.	7 (33,3)	21	5 (41,7)	12	0,70 (0,16; 3,02)	-0,08 (-0,43; 0,26)	n/d	NIE
	Odpowiedź częściowa		11 (52,4)	21	4 (33,3)	12	2,20 (0,50; 9,61)	0,19 (-0,15; 0,53)	n/d	NIE
Najlepsza odpowiedź płytkowa**										
Ramaswamy 2014	Odpowiedź całkowita	b/d*	16 (76,2)	21	8 (66,7)	12	1,60 (0,33; 7,65)	0,10 (-0,23; 0,42)	n/d	NIE
	Odpowiedź częściowa		4 (19,0)	21	1 (8,3)	12	2,59 (0,25; 26,31)	0,11 (-0,12; 0,34)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w badaniu podano informację, że do badania włączono chorych, u których zastosowano terapię ROM i/lub ELT między 2009 a 2013 rokiem oraz, że dla pewnych analiz (czas do uzyskania maksymalnej dawki leku i czas do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi) brano pod uwagę jedynie pierwsze 14 tygodni leczenia stanowiące czas do osiągnięcia maksymalnej dawki oraz do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi; czas trwania terapii ROM mieścił się w zakresie od 6 do 44 mies., a ELT – od 23 do 53 mies.

**czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi płytkowej mieścił się grupie ROM w zakresie 1-81 tyg. dla odpowiedzi całkowitej oraz 3-12 tyg. dla odpowiedzi częściowej, natomiast w grupie ELT zakres dla odpowiedzi całkowitej wynosił 4-100 tyg., natomiast czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi częściowej wynosił 8 tyg.

***w badaniu *Neunert 2016*, definicja obejmowała także brak konieczności stosowania nowego leku przeciw ITP lub zwiększania dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP (ang. *consecutive response* – nieprzerwana odpowiedź na leczenie)

^w tym: odpowiedź na leczenie tylko podczas stosowania dodatkowej terapii (n=4), odpowiedź przerywana z obawami dotyczącymi stosowania się do zaleceń terapeutycznych (n=3), niemożliwa do oceny ze względu na krótki czas leczenia lub utratę z okresu obserwacji (n=2), odpowiedź na leczenie wyłącznie po wykonaniu splenektomii (n=2), odpowiedź przerywana u chorych stosujących stałe dawki leku (n=2), spadek liczby płytek krwi podczas rozpoczęcia terapii (n=1); utrata odpowiedzi z powodu tworzenia się przeciwciał (n=1)

^^liczba chorych w grupie, u których dokonano subiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie

^^^według autorów publikacji wynik nie był istotny statystycznie p=0,17

3.20.1.2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Neunert 2016* czas do uzyskania nieprzerwanej odpowiedzi na leczenie wyniósł w grupie ROM i ELT odpowiednio 6,4 i 7,0 tyg. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Czas do uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w badaniu *Ramaswamy 2014* wynosił 2,3 tyg. w grupie ROM i 2,8 tyg. w grupie ELT. Według autorów badania różnica między grupami także nie była istotna statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 76.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań retrospektywnych – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		ELT		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie [tyg.]								
<i>Neunert 2016</i>	Czas do uzyskania nieprzerwanej odpowiedzi na leczenie	Mediana 6 tyg.	6,4 (9,8)	51	7,0 (11,4)	36	-0,60 (-5,19; 3,99)	NIE
<i>Ramaswamy 2014</i>	Czas do uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	b/d*	2,3 (b/d)**	21	2,8 (b/d)**	12	-0,5 (b/d)	NIE***
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

*w badaniu podano informację, że do badania włączono chorych, u których zastosowano terapię ROM i/lub ELT między 2009 a 2013 rokiem oraz, że dla pewnych analiz (czas do uzyskania maksymalnej dawki leku i czas do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi) brano pod uwagę jedynie pierwsze 14 tygodni leczenia stanowiące czas do osiągnięcia maksymalnej dawki oraz do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi; czas trwania terapii ROM mieścił się w zakresie od 6 do 44 mies., a ELT – od 23 do 53 mies.

**w obu grupach mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 1 tydzień

***informacja podana przez autorów badania

3.20.2. Leczenie wspomagające i ratunkowe

Według autorów badania *Neunert 2016* 21 (70,0%) z 30 chorych przyjmujących kortykosteroidy, 3 (75,0%) spośród 4 chorych leczonych 6-merkaptopuryną oraz wszyscy trzej

chorzy stosujący mykofenolan zaprzestali terapii wspomagającej podczas leczenia agonistami receptora TPO.

Ogółem, w badaniu *Neunert 2016*, leczenie ratunkowe zastosowano u 31,4% chorych z grupy ROM i 27,8% chorych z grupy ELT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach terapii ratunkowej najczęściej stosowano kortykosteroidy oraz IgIV.

Tabela 77.

Częstość przyjmowania leczenia ratunkowego na podstawie badań retrospektywnych – populacja pediatryczna

Badanie	OBS	ROM		ELT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Leczenie ratunkowe ogółem								
<i>Neunert 2016</i>	Mediana 6 tyg.	16 (31,4)*	51	10 (27,8)*	36	1,19 (0,46; 3,04)	0,04 (-0,16; 0,23)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka								

*u chorych tych odnotowano 40 epizodów związanych z krwawieniem

3.21. Uzupełniająca analiza skuteczności na podstawie badania jednoramiennego *Busseł 2015a*

Zgodnie z treścią wytycznych AOTMiT [3] w uzasadnionych przypadkach do analizy powinno się włączać również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono uzupełniającą analizę skuteczności ROM w populacji pediatrycznej została wykonana w oparciu o wyniki badania jednoramiennego *Busseł 2015a* (analiza *post-hoc*), w którym uczestniczyli chorzy stosujący ROM i biorący uprzednio udział w badaniu *Busseł 2011* oraz w badaniach przedłużonych.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ leczenie wspomagające i ratunkowe.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.21.1. Odpowiedź na leczenie

3.21.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Busseł 2015a* w czasie ponad 244 tygodni obserwacji liczbę płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$ i liczbę płytek krwi $\geq 400 \times 10^9/l$ uzyskało odpowiednio około 96% i 50% chorych. Autorzy badania *Busseł 2015a* wskazali ponad to, że po pierwszych 12 tygodniach leczenia mediana liczby płytek utrzymywała się powyżej $\geq 50 \times 10^9/l$.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie utrzymywała się zatem na poziomie zbliżonym do tego jaki uzyskano w badaniach randomizowanych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 78.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
Odpowiedź płytkowa				
<i>Busseł 2015a</i>	Liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$	do 244,4 tyg.	21 (95,5)	22
	Liczba płytek krwi $\geq 400 \times 10^9/l$		11 (50,0)	22
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.21.1.2. Liczba tygodni, w czasie których u chorych występowała odpowiedź płytkowa

W badaniu *Busseł 2015a* przez 84,3% tygodni (mediana) występowała u chorych odpowiedź płytkowa.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79.

Liczba tygodni, w czasie których u chorych występowała odpowiedź płytkowa – populacja pediatryczna

Badanie	OBS	ROM	
		Mediana (Q1; Q3)	N
Liczba tygodni, w czasie których u chorych występowała odpowiedź płytkowa [%]			
<i>Busseł 2015a</i>	do 244,4 tyg.	84,3 (69,9; 90,8)	21*
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna			

*chorzy u których wystąpiła odpowiedź na leczenie

3.21.2. Leczenie wspomagające i ratunkowe

W czasie ponad 244 tygodni obserwacji, u 14 (63,6%) chorych uczestniczących w badaniu *Busseł 2015a* zastosowano terapię wspomagającą, przy czym jak wskazują autorzy publikacji częstość stosowania tej terapii spadała w czasie.

Jak wskazali autorzy badania spośród 3 chorych, u których stosowano leczenie wspomagające w chwili rozpoczęcia badania, w przypadku 2 chorych przerwano tą terapię.

U 8 (36,4%) chorych uczestniczących w badaniu *Busseł 2015a* zastosowano terapię ratunkową (w tym przetoczenie płytek u 1 chorego).

Częstość zastosowania u chorych leczenia wspomagającego i ratunkowego była zbliżona do częstości wykazanej w badaniach randomizowanych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80.
Częstość zastosowania leczenia wspomagającego i ratunkowego na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
Leczenie wspomagające				
<i>Busseł 2015a</i>	Ogółem		14 (63,6)	22
	Kortykosteroidy	Ogółem	10 (45,5)	
		Prednizon	6 (27,3)	
		Deksametazon	3 (13,6)	
		Hydrokortyzon	2 (9,1)	
		Sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu	1 (4,5)	
	Immunoglobuliny		5 (22,7)	
	Kwas aminokapronowy		1 (4,5)	
	Dapson		1 (4,5)	
	Ig anty-D		1 (4,5)	
	Winkrystyna		1 (4,5)	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
Leczenie ratunkowe				
<i>Busseł 2015a</i>	Ogółem	do 244,4 tyg.	8 (36,4)	22
	Immunoglobuliny		5 (22,7)	
	Deksametazon		2 (9,1)	
	Ig anty-D		1 (4,5)	
	Przetoczenie płytek krwi		1 (4,5)	
	Prednizon		1 (4,5)	
	Winkrystyna		1 (4,5)	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka				

3.22. Ocena bezpieczeństwa ROM vs PLC – populacja pediatryczna

Analizę skuteczności ROM względem PLC przeprowadzono na podstawie badania *Tarantino 2016*⁵³, badania *Busseł 2011* oraz badania *Elalfy 2011*.

W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Busseł 2011*.

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonu;
- ⊕ częstość występowania ciężkich działań niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ krwawienia (częstość występowania krwawień, wskaźnik występowania krwawień skorygowany o czas trwania terapii, złożone epizody krwawień);

⁵³ Wyniki analizy bezpieczeństwa (dla większości ocenianych punktów) przedstawiono dla 42 chorych w grupie ROM oraz 19 chorych w grupie PLC, gdyż 1 chory randomizowany do grupy PLC wycofał zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem leku

-
- ⊕ częstość występowania przeciwciał neutralizujących.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.22.1. Zgon

W badaniu *Tarantino 2016*, w obu rozpatrywanych grupach nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych).

Żadnego przypadku zgonu nie odnotowano również w badaniach *Busse1 2011* i *Elalfy 2011*.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 81.
Częstość występowania zgonu – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Tarantino 2016</i>	Zgon	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	6	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,22; 0,22)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>		12-24 tyg.	0 (0,0)	71	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Zgon z powodu działań niepożądanych	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych: <i>EMA 2018, Tarantino 2016, Bussel 2011</i> – wysoka; <i>Elalfy 2011</i> i wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.22.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *Tarantino 2016*, ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 1 chorego w grupie stosującej ROM (ból głowy i zakrzepica, które wystąpiły u tego samego chorego). W grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego. Różnice między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie były istotne statystycznie.

W badaniu *Bussel 2011* ciężkie działania niepożądane nie wystąpiły w czasie 12 tygodni u żadnego chorego.

Wynik metaanalizy badań *Tarantino 2016* i *Bussel 2011* wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 82.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Tarantino 2016</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)*	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	1 (1,7)	59	0 (0,0)	24	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,08; 0,11)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>Tarantino 2016</i>	Zakrzepica	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>Tarantino 2016</i>	Ból głowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Tarantino 2016</i>	Ból jamy ustnej i gardła	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
GRADE: jakość danych <i>Tarantino 2016</i> i <i>Busse 2011</i> – wysoka; wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*u 1 chorego wystąpiły 2 zdarzenia uznane przez badacza za związane z leczeniem. Zdarzenia wystąpiły po zwiększeniu dawki ROM do 10 µg/kg. Ból głowy ustąpił po podaniu aspiryny, a zakrzepica ustąpiła po kilku tygodniach, bez konieczności zastosowania dodatkowego leczenia. U chorego nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych po ponownym wdrożeniu terapii ROM

3.22.3. Działania niepożądane

W badaniu *Tarantino 2016* działania niepożądane ogółem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (około 26% chorych). W badaniu *Busse 2011* działania niepożądane wystąpiły ogółem u 3 chorych stosujących ROM i 1 chorego w grupie PLC. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. Również wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

W analizowanych badaniach u żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu i działania niepożądane o ≥ 4 . stopniu nasilenia.

Działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły tylko u 1 chorego stosującego ROM w badaniu *Tarantino 2016*. Różnica między grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

W ramach poszczególnych kategorii działań niepożądanych u chorych wystąpiły: ból głowy i gorączka.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.
Częstość występowania działań niepożądanych – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Działania niepożądane ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	11 (26,2)	42	5 (26,3)	19	0,99 (0,29; 3,40)	-0,001 (-0,24; 0,24)	NIE
Bussel 2011		12 tyg.	3 (17,6)	17	1 (20,0)	5	0,86 (0,07; 10,67)	-0,02 (-0,42; 0,37)	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	14 (23,7)	59	6 (25,0)	24	0,97 (0,32; 2,92)	-0,01 (-0,21; 0,20)	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
Bussel 2011		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE
Bussel 2011		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	1 (1,7)	59	0 (0,0)	24	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,08; 0,11)	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Działania niepożądane o ≥ 4 . stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
Bussel 2011	Ból głowy	12 tyg.	1 (5,9)	17	1 (20,0)	5	0,25 (0,01; 4,92)	-0,14 (-0,51; 0,23)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Bussel 2011	Gorączka	12 tyg.	2 (11,8)	17	0 (0,0)	5	3,89 (0,13; 115,31)	0,12 (-0,16; 0,39)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.22.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Tarantino 2016*, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w czasie 24 tygodni terapii u 23,8% chorych stosujących ROM oraz u 5,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W odniesieniu do poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, w żadnym przypadku nie odnotowano występowania znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

W badaniu *Busse/ 2011* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 1 chorego w grupie ROM i nie wystąpiły w grupie PLC. W badaniu *Elalfy 2011* nie odnotowano w żadnej z grup przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Wyniki metaanalizy badań wskazuje na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 84.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem										
<i>Tarantino 2016</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	10 (23,8)	42	1 (5,3)	19	5,63 (0,66; 47,58)	0,19 (0,02; 0,35)	5 (2; 50)	TAK
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	1 (5,9)^ [^]	17	0 (0,0)	5	3,65 (0,03; 391,92)	0,06 (-0,20; 0,31)	n/d	NIE
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	12	0 (0,0)	6	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,22; 0,22)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i> (ab. konf <i>Elalfy 2010</i>)		12-24 tyg.	11 (15,5)	71	1 (3,3)	30	3,79 (0,66; 21,85)	0,12 (0,02; 0,23)**	8 (4; 50)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>Tarantino 2016</i>	Zakażenie dróg moczowych	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>Tarantino 2016</i>	Trombocytoza	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Tarantino 2016</i>	Ból głowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	2 (4,8)	42	0 (0,0)	19	4,38 (0,21; 89,56)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
	Mały napad padaczkowy		1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Tarantino 2016</i> (EMA 2018)	Krwawienie z nosa	24 tyg. (2.-25. tydzień)	2 (4,8)	42	0 (0,0)	19	4,38 (0,21; 89,56)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Tarantino 2016</i>	Nudności	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
	Wymioty		1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
	Ból jamy ustnej i gardła		0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Tarantino 2016</i>	Zapalenie oskrzelików	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Tarantino 2016</i>	Wybroczyny	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Tarantino 2016</i>	Zespół nerczycowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>Tarantino 2016</i>	Krwimocz	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Tarantino 2016</i>	Gorączka	24 tyg. (2.-25. tydzień)	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>Tarantino 2016</i>	Słuczenie		2 (4,8)	42	0 (0,0)	19	4,38 (0,21; 89,56)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Ugryzienie przez zwierzę	24 tyg. (2.-25. tydzień)	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych: <i>Tarantino 2016, Busse 2011</i> – wysoka; <i>Elalfy 2011</i> i wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*chory po splenektomii został hospitalizowany z powodu grypy; później u chorego rozwinęła się posocznica

**zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0 (brak znajomości dalszych liczb po przecinku uniemożliwił wprowadzenie prawidłowej wartości do kalkulatora porównań pośrednich). W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników (wartości n i N z metaanalizy) do programu Revman, uzyskano wynik 0,02

^według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2018* ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie badanej wystąpiły u 2 (11,8%) chorych

3.22.5. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Tarantino 2016* przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 20\%$ chorych w grupie stosującej ROM). Uzupełniająco przedstawiono dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *Tarantino 2016* z publikacji *EMA 2018*.

W badaniu *Tarantino 2016* w czasie 24 tygodni terapii, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły około 98% chorych w grupie ROM i u wszystkich chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu nie wystąpiły zaś u żadnego chorego w obu rozpatrywanych grupach. Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . i o ≥ 4 . stopniu nasilenia wystąpiły rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku bólu jamy ustnej i gardła. Zdarzenie występowało częściej wśród chorych stosujących ROM niż w grupie PLC (odpowiednio ok. 26% vs 5% chorych). W pozostałych przypadkach odnotowane zdarzenia niepożądane wystąpiły ze zbliżoną częstością w obu grupach (nie odnotowano istotnych różnic między grupami).

W badaniu *Bussef 2011* u ok. 94% chorych w grupie ROM i wszystkich chorych w grupie PLC wystąpiły zdarzenia niepożądane. W badaniu *Elalfy 2011* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6 chorych w grupie ROM i 3 chorych w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie dla żadnego z badań.

Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano także w przypadku metaanalizy badań *Tarantino 2016*, *Bussef 2011* i *Elalfy 2011* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

W badaniu *Bussef 2011* zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu nie wystąpiły u żadnego chorego w obu rozpatrywanych grupach. Różnica między grupami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . i o ≥ 4 . stopniu nasilenia nie była istotna statystycznie.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano w badaniach *Busse* 2011 i *Elalfy* 2011 istotnych statystycznie różnic między grupami.

W przypadku wyników, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanaliz istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano dla częstości występowania bólu gardła i jamy ustnej (na niekorzyść grupy ROM).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 85.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	41 (97,6)	42	19 (100,0)	19	0,71 (0,03; 18,21)	-0,02 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
Bussel 2011 ^o		12 tyg.	Ogółem	16 (94,1)	17	5 (100,0)	5	1,00 (0,04; 28,30)	-0,06 (-0,31; 0,20)	n/d	NIE
Elalfy 2011		12 tyg.	Ogółem	6 (50,0)	12	3 (50,0)	6	1,00 (0,14; 7,10)	0,0000 (-0,49; 0,49)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011		12-24 tyg.	Ogółem	63 (88,7)	71	27 (90,0)	30	0,93 (0,21; 4,11)	-0,03 (-0,15; 0,10)	n/d	NIE
Tarantino 2016	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)		12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)		12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,23; 0,23)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	7 (16,7)	42	4 (21,1)	19	0,75 (0,19; 2,95)	-0,04 (-0,26; 0,17)	n/d	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)		12 tyg.	Ogółem	3 (17,6)	17	1 (20,0)	5	0,86 (0,07; 10,67)	-0,02 (-0,42; 0,37)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	10 (16,9)	59	5 (20,8)	24	0,77 (0,23; 2,57)	-0,04 (-0,23; 0,15)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zdarzenia niepożądane o ≥ 4 . stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	1 (5,3)	19	0,90 (0,08; 10,58)	-0,01 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
Bussel 2011 (EMA 2018)		12 tyg.	Ogółem	1 (5,9)	17	0 (0,0)	5	3,65 (0,03; 391,92)	0,06 (-0,20; 0,31)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	3 (5,1)	59	1 (4,2)	24	0,93 (0,13; 6,78)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
Tarantino 2016	Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	16 (38,1)	42	5 (26,3)	19	1,72 (0,52; 5,70)	0,12 (-0,13; 0,36)	n/d	NIE
Bussel 2011		12 tyg.		2 (11,8)	17	1 (20,0)	5	0,53 (0,04; 7,49)	-0,08 (-0,46; 0,30)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.		18 (30,5)	59	6 (25,0)	24	1,43 (0,48; 4,25)	0,07 (-0,14; 0,28)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
Tarantino 2016 (ab.konf. Tarantino 2015)	Nowotwory złośliwe	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
Tarantino 2016 (ab.konf. Tarantino 2015)	Dysplazja lub zwłóknienie szpiku kostnego*	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Niedokrwistość	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Elalfy 2011	Zwłóknienie szpiku kostnego	18 tydz.	Ogółem	0 (0,0)	12	b/d	6	n/o	n/o	n/d	b/d
Bussel 2011	Trombocytopenia o 4. stopniu nasilenia [∞]	12 tyg.	Ogółem	1 (5,9)	17	0 (0,0)	5	3,65 (0,03; 391,92)	0,06 (-0,20; 0,31)	n/d	NIE
Elalfy 2011	Trombocytoza	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	12	0 (0,0)	6	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,22; 0,22)	n/d	NIE
Elalfy 2011	Trombocytopenia z odbicia	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	12	0 (0,0)	6	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,22; 0,22)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
Tarantino 2016	Ból głowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	18 (42,9)	42	11 (57,9)	19	0,55 (0,18; 1,63)	-0,15 (-0,42; 0,12)	n/d	NIE
Bussel 2011		12 tyg.		6 (35,3)	17	2 (40,0)	5	0,82 (0,11; 6,34)	-0,05 (-0,53; 0,44)	n/d	NIE
Elalfy 2011		12 tyg.		1 (8,3)	12	1 (16,7)**	6	0,45 (0,02; 8,83)	-0,08 (-0,42; 0,25)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Metaanaliza badań Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011		12-24 tyg.	Ogółem	25 (35,2)	71	14 (46,7)	30	0,58 (0,23; 1,45)	-0,12 (-0,32; 0,08)	n/d	NIE	
Zaburzenia oka												
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w obrębie spojówek	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE	
Zaburzenia naczyniowe												
Tarantino 2016	Krwawienie z nosa	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem [^]	20 (47,6) [#]	42	10 (52,6)	19	0,82 (0,28; 2,42)	-0,05 (-0,32; 0,22)	n/d	NIE	
			od 1. do <6. r.ż.	5 (62,5)	8	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d	
			od 6. do <12. r.ż.	11 (61,1)	18	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d	
			od 12. do <18. r.ż.	4 (25,0)	16	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d	
Bussel 2011		12 tyg.	Ogółem	6 (35,3)	17	1 (20,0)	5	2,18 (0,20; 24,21)	0,15 (-0,26; 0,57)	n/d	NIE	
Elalfy 2011		12 tyg.		1 (8,3)	12	1 (16,7) ^{**}	6	0,45 (0,02; 8,83)	-0,08 (-0,42; 0,25)	n/d	NIE	
Metaanaliza badań Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011			12-24 tyg.	Ogółem	27 (38,0)	71	12 (40,0)	30	0,92 (0,36; 2,30)	-0,02 (-0,22; 0,18)	n/d	NIE
Tarantino 2016		Krwawienie dziąseł [^]	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	8 (19,0)	42	4 (21,1)	19	0,88 (0,23; 3,39)	-0,02 (-0,24; 0,20)	n/d	NIE
	od 1. do <6. r.ż.			1 (12,5)	8	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d	
	od 6. do <12. r.ż.			3 (16,7)	18	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			od 12. do <18. r.ż.	4 (25,0)	16	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
Tarantino 2016	Krwotok wewnątrzczaszkowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w obrębie warg	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	1 (5,3)	19	0,90 (0,08; 10,58)	-0,01 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016			od 1. do <6. r.ż.	2 (25,0)	8	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
			od 6. do <12. r.ż.	0 (0,0)	18	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
	od 12. do <18. r.ż.	0 (0,0)	16	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	n/o	n/d	b/d
Tarantino 2016	Zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowozatorowe	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwawa wybroczyna	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	4 (9,5)	42	2 (10,5)	19	0,89 (0,15; 5,37)	-0,01 (-0,17; 0,15)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwiak	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	4 (9,5)	42	2 (10,5)	19	0,89 (0,15; 5,37)	-0,01 (-0,17; 0,15)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	2 (10,5)	19	0,42 (0,06; 3,27)	-0,06 (-0,21; 0,09)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwiopłucie	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	0 (0,0)	19	4,38 (0,21; 89,56)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok mózgowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok z ucha	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w obrębie mięśni	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>Bussel 2011</i>	Kaszel	12 tyg.	Ogółem	2 (11,8)	17	2 (40,0)	5	0,20 (0,02; 2,03)	-0,28 (-0,74; 0,17)	n/d	NIE
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.		1 (8,3)	12	1 (16,7)**	6	0,45 (0,02; 8,83)	-0,08 (-0,42; 0,25)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.	Ogółem	3 (10,3)	29	3 (27,3)	11	0,28 (0,05; 1,72)	-0,18 (-0,46; 0,10)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011</i>	Zapalenie nosa i gardła	12 tyg.	Ogółem	2 (11,8)	17	0 (0,0)	5	3,89 (0,13; 115,31)	0,12 (-0,16; 0,39)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011</i>	Nieżyt nosa	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	17	2 (40,0)	5	0,01 (0,0003; 0,29)	-0,40 (-0,80; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>Tarantino 2016</i>	Krwotok w jamie ustnej[^]	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	11 (26,2)	42	4 (21,1)	19	1,33 (0,36; 4,88)	0,05 (-0,18; 0,28)	n/d	NIE
			od 1. do <6. r.ż.	2 (25,0)	8	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
			od 6. do <12. r.ż.	4 (22,2)	18	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
			od 12. do <18. r.ż.	5 (31,3)	16	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
<i>Tarantino 2016</i>	Wymioty	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	11 (26,2)	42	4 (21,1)	19	1,33 (0,36; 4,88)	0,05 (-0,18; 0,28)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	Ogółem	2 (11,8)	17	2 (40,0)	5	0,20 (0,02; 2,03)	-0,28 (-0,74; 0,17)	n/d	NIE
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.		1 (8,3)	12	1 (16,7)**	6	0,45 (0,02; 8,83)	-0,08 (-0,42; 0,25)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Metaanaliza badań Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011		12-24 tyg.	Ogółem	14 (19,7)	71	7 (23,3)	30	0,81 (0,29; 2,25)	-0,04 (-0,21; 0,14)	n/d	NIE
Tarantino 2016	Ból jamy ustnej i gardła	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem^^	11 (26,2)^^^	42	1 (5,3)	19	6,39 (0,76; 53,63)	0,21 (0,04; 0,38)	4 (2; 25)	TAK
Bussel 2011		12 tyg.	Ogółem	4 (23,5)	17	0 (0,0)	5	4,53 (0,36; 56,58)	0,24 (-0,06; 0,53)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	15 (25,4)	59	1 (4,2)	24	5,42 (0,95; 31,06)	0,22 (0,06; 0,37)	4 (2; 16)	TAK
Tarantino 2016	Biegunka	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	10 (23,8)	42	3 (15,8)	19	1,67 (0,40; 6,92)	0,08 (-0,13; 0,29)	n/d	NIE
Tarantino 2016	Nudności	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	9 (21,4)	42	7 (36,8)	19	0,47 (0,14; 1,53)	-0,15 (-0,40; 0,10)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w zębodole	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	2 (10,5)	19	0,21 (0,02; 2,44)	-0,08 (-0,23; 0,06)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w obrębie odbytu	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Utrata zęba	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zaparcia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w obrębie żołądka i jelit	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zaburzenia w obrębie jamy ustnej	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Bussel 2011	Ból nadbrzusza	12 tyg.	Ogółem	3 (17,6)	17	0 (0,0)	5	4,18 (0,24; 71,46)	0,18 (-0,11; 0,46)	n/d	NIE
Bussel 2011	Ból brzucha	12 tyg.	Ogółem	1 (5,9)	17	1 (20,0)	5	0,25 (0,01; 4,92)	-0,14 (-0,51; 0,23)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
Tarantino 2016	Wybroczyny	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem^	11 (26,2)	42	6 (31,6)	19	0,77 (0,23; 2,52)	-0,05 (-0,30; 0,19)	n/d	NIE
			od 1. do <6. r.ż.	2 (25,0)	8	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
			od 6. do <12. r.ż.	4 (22,2)	18	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
			od 12. do <18. r.ż.	5 (31,3)	16	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
Bussel 2011		12 tyg.	Ogółem	2 (11,8)	17	1 (20,0)	5	0,53 (0,04; 7,49)	-0,08 (-0,46; 0,30)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	13 (22,0)	59	7 (29,2)	24	0,73 (0,25; 2,15)	-0,06 (-0,27; 0,15)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Plamica	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	4 (9,5)	42	0 (0,0)	19	4,61 (0,53; 40,45)	0,10 (-0,02; 0,21)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Trądzik	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Sucha skóra	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zwiększona skłonność do powstawania siniaków	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Bussel 2011	Wysypka	12 tyg.	Ogółem	3 (17,6)	17	0 (0,0)	5	4,18 (0,24; 71,46)	0,18 (-0,11; 0,46)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.	Ogółem	2 (16,7)	12	b/d	6	n/o	n/o	n/d	b/d
<i>Bussel 2011</i>	Reakcja alergiczna o ciężkim stopniu nasilenia ^{***}	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	17	1 (20,0)	5	0,01 (0,0001; 1,32)	-0,20 (-0,55; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
<i>Bussel 2011</i>	Ból pleców	12 tyg.	Ogółem	1 (5,9)	17	1 (20,0)	5	0,25 (0,01; 4,92)	-0,14 (-0,51; 0,23)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011</i>	Ból kończyn	12 tyg.	Ogółem	1 (5,9)	17	1 (20,0)	5	0,25 (0,01; 4,92)	-0,14 (-0,51; 0,23)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Krwiomocz	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	3 (7,1)	42	2 (10,5)	19	0,65 (0,10; 4,28)	-0,03 (-0,19; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi											
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Plamienie acykliczne	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	1 (5,3)	19	0,90 (0,08; 10,58)	-0,01 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Krwotok miesięczkowy	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>Tarantino 2016</i>	Gorączka	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	9 (21,4)	42	2 (10,5)	19	2,32 (0,45; 11,95)	0,11 (-0,08; 0,29)	n/d	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	Ogółem	4 (23,5)	17	0 (0,0)	5	4,53 (0,36; 56,58)	0,24 (-0,06; 0,53)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>		12-24 tyg.	Ogółem	13 (22,0)	59	2 (8,3)	24	2,60 (0,61; 11,00)	0,14 (-0,03; 0,30)	n/d	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Obecność świeżej krwi w kale	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	0 (0,0)	19	4,38 (0,21; 89,56)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w obrębie wrzodu	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Obniżenie liczby płytek krwi	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	1 (5,3)	19	0,44 (0,03; 7,41)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
Tarantino 2016	Stłuczenie	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem^	21 (50,0)***	42	7 (36,8)	19	1,71 (0,56; 5,21)	0,13 (-0,13; 0,40)	n/d	NIE
			od 1. do <6. r.ż.	2 (25,0)	8	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
			od 6. do <12. r.ż.	9 (50,0)	18	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
			od 12. do <18. r.ż.	8 (50,0)	16	b/d	b/d	n/o	n/o	n/d	b/d
Bussel 2011		12 tyg.	Ogółem	3 (17,6)	17	1 (20,0)	5	0,86 (0,07; 10,67)	-0,02 (-0,42; 0,37)	n/d	NIE
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	24 (40,7)	59	8 (33,3)	24	1,54 (0,55; 4,25)	0,10 (-0,13; 0,32)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Siniak w miejscu wkłucia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	4 (9,5)	42	2 (10,5)	19	0,89 (0,15; 5,37)	-0,01 (-0,17; 0,15)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Zadrażnienie	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	3 (7,1)	42	1 (5,3)	19	1,38 (0,13; 14,25)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Skaleczenie	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	3 (15,8)	19	0,27 (0,04; 1,75)	-0,11 (-0,29; 0,07)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwawienie w obrębie rany	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	1 (5,3)	19	0,90 (0,08; 10,58)	-0,01 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok po zabiegu	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	2 (10,5)	19	0,21 (0,02; 2,44)	-0,08 (-0,23; 0,06)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Pęcherzyk wypełniony krwią	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Siniak w miejscu infuzji	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Krwotok w miejscu wkłucia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Uraz kończyny	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	4,27 (0,06; 294,32)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Uraz w obrębie warg	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	2 (10,5)	19	0,04 (0,002; 0,78)	-0,11 (-0,25; 0,04)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Ugryzienie przez zwierzę	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Siniak w miejscu nakłucia naczyniowego	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE
Tarantino 2016 (EMA 2018)	Rana	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	0,04 (0,0006; 2,78)	-0,05 (-0,17; 0,07)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych: Tarantino 2016, EMA 2018, Busse 2011 – wysoka; Elalfy 2011, ab. konf. i wynik metaanalizy – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

*w jedynej wykonanej biopsji szpiku kostnego (u jednego z chorych w grupie PLC który zgłosił ból kości wykonano biopsję szpiku kostnego)

**obliczony odsetek nieznacznie różni się od wartości wskazanej przez autorów publikacji, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

***według danych przedstawionych w dokumencie EMA 2018, zdarzenie wystąpiło u 19 (45,2%) chorych

^zdarzenie występujące z częstością co najmniej 20% w dowolnej z grup, najczęściej związane z wystąpieniem krwawienia

^^żadne ze zdarzeń nie było uznane za związane z leczeniem i nie było uznane za ciężkie

^^^wśród tych 11 chorych raportowano także zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce (n = 2), alergiczny nieżyt nosa (n = 2), refluks żołądkowo-przłykowy (n = 1) i chorobę posurowiczą po podaniu dożylniej immunoglobuliny (n = 1)

#w suplemencie do publikacji *Tarantino 2016* podano, że zdarzenie wystąpiło u 19 chorych

◊większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane

◊◊liczba płytek u tego chorego zwiększyła się z $14 \times 10^9/l$ do $106 \times 10^9/l$ w tygodniu 5., do $85 \times 10^9/l$ w tygodniu 6., i $48 \times 10^9/l$ w tygodniu 7. Chory pominął dawkę w 8. tygodniu i kolejnym tygodniu. Liczba płytek zmniejszyła się do $13 \times 10^9/l$ i u chorego wystąpiło krwawienie z nosa o 1. stopniu nasilenia. Choremu podano dożylnie immunoglobuliny i liczba płytek wzrosła do $309 \times 10^9/l$. Zdarzenie nie zostało zaklasyfikowane jako ciężkie (brak hospitalizacji lub poważnego krwawienia)

◊◊◊zdarzenie ustąpiło tego samego dnia po podaniu leków

3.22.6. Krwawienia

3.22.6.1. Częstość występowania krwawień

W publikacji *Tarantino 2016* w czasie 24 tygodni terapii, krwawienia ogółem wystąpiły u ok. 83% chorych w grupie ROM i u ok. 74% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Nie zaobserwowano także znamiennych statystycznie różnic między grupami, dla żadnej z podgrup wiekowych. W żadnej z grup nie odnotowano także przypadku krwawienia prowadzącego do przerwania leczenia.

Większość odnotowanych krwawień miała 1. stopień nasilenia. Krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia oraz krwawienia inne niż skórne występowały w badaniu *Tarantino 2016* ze zbliżoną częstością w obu rozpatrywanych grupach lub rzadziej w grupie ROM (nie odnotowano występowania istotnych różnic między grupami). W badaniu nie odnotowano w żadnej z grup przypadku krwawień o 4. lub 5. stopniu nasilenia.

W badaniu *Busse/ 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania krwawień (w tym krwawień związanych z leczeniem, ciężkich krwawień, krwawień ogółem czy krwawień istotnych klinicznie). Również w badaniu *Elalfy 2011* ciężkie krwawienia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 86.
Częstość występowania krwawień – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Krwawienia										
<i>Bussel 2011</i>	Krwawienia związane z leczeniem	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,23; 0,23)	NIE
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Krwawienia prowadzące do przerwania leczenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)		0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Tarantino 2016</i>	Ciężkie krwawienia	24 tyg. (2.-25. tydzień) [#]		5 (11,9)	42	1 (5,3)	19	2,43 (0,26; 22,39)	0,07 (-0,07; 0,21)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.		0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,23; 0,23)	NIE
<i>Elalfy 2011</i>		12 tyg.		0 (0,0)	12	2(33,3)	6	0,04 (0,002; 0,85)	-0,33 (-0,70; 0,04)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016, Bussel 2011 i Elalfy 2011</i>		12-24 tyg.		5 (7,0)	71	3 (10,0)	30	0,51 (0,02; 15,80)	-0,03 (-0,23; 0,16)	NIE
<i>Tarantino 2016</i>		Krwawienia ogółem		24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem*	35 (83,3)	42	14 (73,7)	19	1,79 (0,48; 6,58)
	od 1. do <6. r.ż.		7 (87,5)		8	b/d	b/d	n/o	n/o	b/d
	od 6. do <12. r.ż.		14 (77,8)		18	b/d	b/d	n/o	n/o	b/d
	od 12. do <18. r.ż.		14 (87,5)		16	b/d	b/d	n/o	n/o	b/d
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	Ogółem	12 (70,6) [^]	17	2 (40,0)	5	3,60 (0,45; 28,56)	0,31 (-0,18; 0,79)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011		12-24 tyg.	Ogółem	47 (79,7)	59	16 (66,7)	24	2,19 (0,73; 6,52)	0,14 (-0,06; 0,35)	NIE
Bussel 2011	Krwawienia o 1. stopniu nasilenia	12 tyg.	Ogółem	12 (70,6)	17	2 (40,0)	5	3,60 (0,45; 28,56)	0,31 (-0,18; 0,79)	NIE
Bussel 2011	Krwawienia o ≥2. stopniu nasilenia (krwawienia istotne klinicznie) ^{^^}	12 tyg.	Ogółem	1 (5,9) ^{^^^}	17	0 (0,0)	5	3,65 (0,03; 391,92)	0,06 (-0,20; 0,31)	NIE
Elalfy 2011	Krwawienia o 2. stopniu nasilenia	12 tyg.	Ogółem	2 (16,7)	12	b/d	6	n/o	n/o	b/d
Tarantino 2016 (ab.konf. Tarantino 2015)	Krwawienia o ≥3. stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	2 (4,8)	42	2 (10,5)	19	0,42 (0,06; 3,27)	-0,06 (-0,21; 0,09)	NIE
Elalfy 2011	Krwawienia o 3. stopniu nasilenia	12 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	12	b/d	6	n/o	n/o	b/d
Tarantino 2016	Krwawienia o 4. stopniu nasilenia	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
	Krwawienia o 5. stopniu nasilenia (prowadzące do zgonu)			0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
	Krwawienia inne niż skórne	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	32 (76,2)	42	13 (68,4)	19	1,48 (0,44; 4,90)	0,08 (-0,17; 0,32)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa chorych	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		8 tyg. (18.-25. tydzień)**		14 (33,3)	42	9 (47,4)	19	0,56 (0,18; 1,68)	-0,14 (-0,41; 0,13)	NIE
GRADE: jakość danych: <i>EMA 2018, Tarantino 2016, Bussel 2011</i> – wysoka; <i>Elalfy 2011</i> , ab. konf. i wyniki metaanalizy – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*większość zdarzeń miała 1. stopień nasilenia

**dane na podstawie analizy *post-hoc*

^żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za ciężkie lub związane z leczeniem. Większość zdarzeń wystąpiła w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia, a 14 z 17 zdarzeń wystąpiło przy liczbie płytek krwi wynoszącej $<30 \times 10^9/l$

^^oceniono w badaniu w ramach oceny skuteczności

^^^zdarzenie wystąpiło u 16-letniej dziewczyny, u której w wywiadzie występowały wybroczyny, krwawienie z nosa i krwotok miesięczkowy

#według danych z publikacji *EMA 2018* ciężkie krwawienia wystąpiły 4 chorych stosujących ROM – w tym krwawienie z nosa (u 2 chorych) oraz wybroczyny i stłuczenie (każde u 1 chorego) oraz u 2 chorych w grupie PLC (u 1 chorego ugryzienie przez zwierzę i u 1 krwimocz). Dodatkowo u 1 chorego w grupie ROM chwili kwalifikacji badania wystąpiło krwawienie w obrębie dziąseł i stłuczenie

3.22.6.2. Wskaźnik występowania krwawień skorygowany o czas trwania terapii

W badaniu *Tarantino 2016* zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* częstość występowania krwawień ogółem skorygowana o czas trwania terapii (na 100 pacjento-tygodni) wynosiła 30,9 w grupie ROM i 47,3 w grupie PLC; $p < 0,0001$), zaś częstość występowania krwawień o co najmniej 2. stopniu nasilenia wynosiła odpowiednio 5,9 i 17,9 ($p = 0,0006$). W obu przypadkach częstość występowania krwawień była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej PLC niż ROM.

W badaniu *Busse 2011* częstość występowania krwawień ogółem skorygowana o czas trwania terapii (na 100 pacjento-tygodni) wynosiła 7,3 w grupie ROM i 11,9 w grupie PLC. Na podstawie dostępnych danych określenie czy różnica między grupami była istotna statystycznie nie było możliwe.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 87.

Wskaźnik występowania krwawień skorygowany o czas trwania terapii – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		Różnica	IS
		Liczba krwawień/ 100 pacjento-tygodni	N (liczba pacjento-tygodni)	Liczba krwawień/ 100 pacjento-tygodni	N (liczba pacjento-tygodni)		
Wskaźnik występowania krwawień skorygowany o czas trwania terapii							
<i>Tarantino 2016*</i>	1. stopień nasilenia krwawień	24,8**	42 (990)	29,2**	19 (430)	-4,4	b/d
	2. stopień nasilenia krwawień	5,4**		10,6**		-5,2	b/d
	3. stopień nasilenia krwawień	0,4**		6,9**		-6,5	b/d
	4. stopień nasilenia krwawień	0		0		0	b/d
	5. stopień nasilenia krwawień	0		0		0	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	ROM		PLC		Różnica	IS
		Liczba krwawień/100 pacjento-tygodni	N (liczba pacjento-tygodni)	Liczba krwawień/100 pacjento-tygodni	N (liczba pacjento-tygodni)		
	2.-5. stopień nasilenia krwawień	5,9		17,9		-12,0	p=0,0006***
	Ogółem	30,9		47,3		-16,4	p<0,0001***
<i>Bussel 2011</i>	Ogółem	7,3	17	11,9	5	-4,6	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*na podstawie analizy *post-hoc*

**dane odczytane z wykresu

***p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.22.6.3. Złożone epizody krwawień

Ze względu na to, że stosowanie terapii ratunkowej może być niezwiązane z epizodami krwawień w badaniu *Tarantino 2016* określono również wskaźnik występowania złożonych epizodów krwawień (analiza *post-hoc*). Według danych przedstawionych przez autorów badania wskaźnik ten, rozumiany jako istotne klinicznie krwawienie i/lub zastosowanie terapii ratunkowej w celu zapobieżenia istotnemu klinicznie krwawieniu, skorygowany o czas trwania terapii, był istotnie statystycznie niższy w grupie ROM niż w grupie PLC (odpowiednio 8 vs 18 epizodów na 100 pacjento-tygodni).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 88.

Wskaźnik występowania złożonych epizodów krwawień skorygowany o czas trwania terapii – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	ROM		PLC		IS
			Liczba epizodów (liczba epizodów/100 pacjento-tygodni)	N	Liczba epizodów (liczba epizodów/100 pacjento-tygodni)	N	
<i>Tarantino 2016</i>	Wskaźnik występowania złożonych epizodów krwawień skorygowany o czas trwania terapii*	Ogółem	80 (8,1)***	42	79 (18,4)***	20	p<0,0001**
		od 1. do <6. r.ż.	32 (17)	8	24 (26)	b/d	b/d
		od 6. do <12. r.ż.	16 (4)	18	44 (25)	b/d	b/d
		od 12. do <18. r.ż.	32 (9)	16	11 (7)	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	ROM		PLC		IS
			Liczba epizodów (liczba epizodów/100 pacjento-tygodni)	N	Liczba epizodów (liczba epizodów/100 pacjento-tygodni)	N	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*definiowano jako istotne klinicznie krwawienie (zgodnie z CTCAE wersja 3.0 krwawienie o najmniej 2. stopniu nasilenia) i/lub zastosowanie terapii ratunkowej w celu zapobiegania istotnemu klinicznie krwawieniu w czasie 2.-25. tygodnia leczenia

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

***liczba epizodów/100 pacjento-tygodni na podstawie informacji z dokumentu *EMA 2018*

W publikacji *EMA 2018* przedstawiono także dane dla średniej liczby złożonych epizodów krwawień w badaniu *Tarantino 2018*. W ogólnej populacji chorych średnia liczba złożonych epizodów krwawień wynosiła 1,9 w grupie ROM oraz 4,0 w grupie PLC. W przypadku podgrupy chorych u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy, średnia liczba złożonych epizodów krwawień wynosiła w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 2,1 i 4,2. W publikacji *EMA 2018* wskazano, iż z uwagi na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w przypadku częstości zastosowania terapii ratującej, odstąpiono od testowania istotności statystycznej dla różnicy między grupami dla średniej liczby złożonych epizodów krwawień. Według obliczeń własnych analityków różnice między grupami zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie chorych u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy nie były istotne statystycznie.

W publikacji *EMA 2018* przedstawiono także dane dla średniej liczby krwawień o co najmniej 2. stopniu nasilenia w badaniu *Bussel 2011*. W grupie badanej średnia liczba tych krwawień wynosiła 0,4, a w grupie kontrolnej 0,0.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 89.
Średnia liczba krwawień – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	ROM		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Liczba krwawień									
<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>	Liczba złożonych epizodów krwawień*	24 tyg. (2.-25. tydzień)	Ogółem	1,9 (4,2)	42	4,0 (6,9)	20	-2,10 (-5,38; 1,18)	NIE
			Czas trwania ITP >12 mies.	2,1 (4,7)	32	4,2 (7,5)	16	-2,10 (-6,12; 1,92)	NIE
<i>Bussel 2011 (EMA 2018)</i>	Liczba krwawień o ≥ 2 . stopniu nasilenia	12 tyg.	Ogółem	0,4 (1,0)	17	0,0 (0,0)	5	Niemożliwe do obliczenia	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*definiowano jako istotne klinicznie krwawienie (zgodnie z CTCAE wersja 3.0 krwawienie o co najmniej 2. stopniu nasilenia) i/lub zastosowanie terapii ratunkowej w celu zapobiegania istotnemu klinicznie krwawieniu w czasie 2.-25. tygodnia leczenia

3.22.7. Przeciwciała neutralizujące

W badaniu *Tarantino 2016*, u żadnego chorego w obu rozpatrywanych grupach podczas trwania badania nie odnotowano wystąpienia przeciwciał neutralizujących zarówno przeciwko ROM, jak i TPO (badania wykonano w chwili włączenia chorych do badania oraz po upływie 12 i 25 tyg. obserwacji).

Przeciwciał neutralizujących nie odnotowano u chorych także w przypadku badania *Bussel 2011*.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 90.
Częstość występowania przeciwciał neutralizujących – populacja pediatryczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Tarantino 2016</i>	Przeciwciała neutralizujące	12 tyg.	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
		25 tyg.	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,08; 0,08)	NIE
<i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	17	0 (0,0)	5	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,23; 0,23)	NIE
Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>		12 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	NIE
GRADE: <i>Tarantino 2016</i>, <i>Bussel 2011</i> – wysoka; wyniki z metaanaliz badań – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.23. Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT – porównanie pośrednie

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu w populacji pediatrycznej została wykonana na podstawie wyników porównania pośredniego badań porównujących ROM vs PLC (*Tarantino 2016*, *Elalfy 2011* i *Busse 2011*) oraz danych z badań porównujących ELT vs PLC (*PETIT*⁵⁴ i *PETIT2*).

W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Busse 2011*.

Z uwagi na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniach *Elalfy 2011* i *Busse 2011* w porównaniu do badań *Tarantino 2016*, *PETIT* i *PETIT2*, w przypadku punktów końcowych dla których możliwe było wykonanie metaanalizy danych z badań *PETIT* i *PETIT2*, wyniki te porównywano pośrednio jedynie względem zmetaanalizowanych wyników badań *Tarantino 2016*, *Elalfy 2011* i/lub *Busse 2011* bądź względem danych z badania *Tarantino 2016* (odstąpiono od pośredniego porównania danych z metaanalizy badań *PETIT* i *PETIT2* względem danych jedynie z badania *Elalfy 2011* lub badania *Busse 2011*).

Analiza była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ krwawienia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach

3.23.1. Zgony

⁵⁴ do analizy bezpieczeństwa zaliczono także 1 chorego przypisanego do grupy PLC, który otrzymał ELT w wyniku błędu

Wyniki porównania pośredniego metaanalizowanych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania zgonów (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych). Nie wystąpiły one bowiem w żadnej z analizowanych grup.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 91.

Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011*, *PETIT* i *PETIT2* – populacja pediatria

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	0 (0,0)	71	0 (0,0)	30	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,08; 0,08)	0 (0,0)	107	0 (0,0)	50	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,04; 0,04)	OR= niemożliwe do obliczenia	NIE
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					<i>PETIT (Bussel 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	12-24 tyg. vs 7 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,09; 0,09)	0 (0,0)	44	0 (0,0)	21	OR= niemożliwe do obliczenia RD= 0,0000 (-0,07; 0,07)	OR= niemożliwe do obliczenia	NIE

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

3.23.2. Ciężkie działania niepożądane

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92.

Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Busse 2011* i *PETIT* – populacja pediatryczna

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Busse 2011</i>					<i>PETIT (GSK 2017)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane ogółem	12-24 tyg. vs 7 tyg.	1 (1,7)	59	0 (0,0)	24	OR=4,27 (0,06; 294,32)	2 (4,5)	44	0 (0,0)	21	OR=4,48 (0,23; 88,92)	OR=0,95 (0,01; 170,91)	NIE
						RD=0,02 (-0,08; 0,11)					RD=0,05 (-0,05; 0,14)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

3.23.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie metaanalizowanych badań wykazało znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Wiarygodność wnioskowania dla tego wyniku jest jednak ograniczona m.in. z uwagi na różnice w okresie obserwacji w badaniach dla ROM oraz w badaniach dla ELT oraz większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie PLC w badaniach *PETIT* i *PETIT2* niż w badaniach dla ROM. Co ważne, w przypadku oceny konkretnych zdarzeń (zakażenie dróg moczowych, krwawienie z nosa, wybroczyny czy gorączka) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w porównaniu pośrednim badania *Tarantino 2016* względem badań *PETIT* lub *PETIT2*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 93.

Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Busse 2011* i *Elalfy 2011*, *PETIT* i *PETIT2* – populacja pediatryczna

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Busse 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Busse 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	11 (15,5)	71	1 (3,3)	30	OR=3,79 (0,66; 21,85) RD=0,12 (0,02; 0,23)*	9 (8,4)	107	6 (12,0)	50	OR=0,67 (0,23; 2,01) RD=-0,04 (-0,14; 0,07)	OR=5,66 (0,72; 44,31) RD=0,16 (0,01; 0,31)	6 (3; 100)	TAK
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>					Badanie <i>PETIT (Busse 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze														
Zakażenie dróg moczowych**	24 tyg. vs 7 tyg.	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	OR=4,27 (0,06; 294,32) RD=0,02 (-0,06; 0,11)	1 (2,3)	44	0 (0,0)	21	OR=4,38 (0,07; 289,56) RD=0,02 (-0,06; 0,10)	OR=0,97 (0,003; 373,77) RD=0,0000 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Busse 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe														

Krwawienie z nosa	24 tyg. vs 7-13 tyg.	2 (4,8)	42	0 (0,0)	19	OR=4,38 (0,21; 89,56) RD=0,05 (-0,05; 0,15)	0 (0,0)	107	2 (4,0)	50	OR=0,04 (0,002; 0,84)^ RD=-0,04 (-0,11; 0,03)	OR=109,50 (1,52; 7882,84) RD=0,09 (-0,03; 0,21)	n/d	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016					Badanie PETIT2 (Grainger 2015)					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej														
Wybroczyny	24 tyg. vs 13 tyg.	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	OR=4,27 (0,06; 294,32) RD=0,02 (-0,06; 0,11)	0 (0,0)	63	1 (3,4)	29	OR=0,04 (0,0006; 2,85) RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	OR=106,75 (0,27; 42966,35) RD=0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016					Badanie PETIT (Bussel 2015)					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania														
Gorączka**	24 tyg. vs 7 tyg.	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	OR=4,27 (0,06; 294,32) RD=0,02 (-0,06; 0,11)	1 (2,3)	44	0 (0,0)	21	OR=4,38 (0,07; 289,56) RD=0,02 (-0,06; 0,10)	OR=0,97 (0,003; 373,77) RD=0,0000 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna														

*zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0. W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników uzyskano wynik 0,02

**zdarzenia te analizowano łącznie, oba miały 3. stopień nasilenia

[^]zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0. W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników uzyskano wynik 0,002

3.23.4. Zdarzenia niepożądane

Zarówno dla zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i konkretnych zdarzeń możliwych do oceny w ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Z uwagi na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniach *Elalfy 2011* i *Busseł 2011* w porównaniu do badań *Tarantino 2016*, *PETIT* i *PETIT2*, w przypadku punktów końcowych dla których możliwe było wykonanie metaanalizy danych z badań *PETIT* i *PETIT2*, wyniki te porównywano pośrednio jedynie względem zmetaanalizowanych wyników badań *Tarantino 2016*, *Elalfy 2011* i/lub *Busseł 2011* bądź względem danych z badania *Tarantino 2016* (odstępiono od pośredniego porównania danych z metaanalizy badań *PETIT* i *PETIT2* względem danych jedynie z badania *Elalfy 2011* lub badania *Busseł 2011*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011*, *PETIT* i *PETIT2* – populacja pediatryczna

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane													
Zdarzenia niepożądane ogółem	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	63 (88,7)	71	27 (90,0)	30	OR=0,93 (0,21; 4,11) RD=-0,03 (-0,15; 0,10)	87 (81,3)	107	41 (82,0)	50	OR=0,76 (0,11; 5,16) RD=-0,03 (-0,27; 0,20)	OR=1,22 (0,11; 13,92) RD=0,00 (-0,27; 0,27)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Badanie <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	12-24 tyg. vs 13 tyg.	0 (0,0)	59	0 (0,0)	24	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,09; 0,09)	2 (3,2)*	63	1 (3,4)*	29	OR=0,92 (0,08; 10,55) RD=-0,003 (-0,08; 0,08)	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,003 (-0,12; 0,12)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze													

Zakażenie górnych dróg oddechowych	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	18 (30,5)	59	6 (25,0)	24	OR=1,43 (0,48; 4,25) RD=0,07 (-0,14; 0,28)	18 (16,8)	107	3 (6,0)	50	OR=3,29 (0,91; 11,92) RD=0,11 (0,01; 0,20)	OR=0,43 (0,08; 2,35) RD=-0,04 (-0,27; 0,19)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016 (ab.konf. Tarantino 2015)					Metaanaliza badań PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)													
Nowotwory złośliwe	24 tyg. vs 7-13 tyg.	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,08; 0,08)	0 (0,0)	107	0 (0,0)	50	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,04; 0,04)	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,09; 0,09)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016 (EMA 2018)					PETIT2 (Grainger 2015)					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego													
Niedokrwistość	24 tyg. vs 13 tyg.	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	OR=0,04 (0,0006; 2,78) RD=-0,05 (-0,17; 0,07)	1 (1,6)	63	0 (0,0)	29	OR=4,31 (0,06; 292,63) RD=0,02 (-0,04; 0,07)	OR=0,01 (0,0000; 3,70) RD=-0,07 (-0,20; 0,06)	NIE

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016, Busse 2011 i Elalfy 2011</i>						Metaanaliza badań <i>PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>						Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia układu nerwowego															
Ból głowy	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	25 (35,2)	71	14 (46,7)	30	OR=0,58 (0,23; 1,45) RD=-0,12 (-0,32; 0,08)	19 (17,8)	107	12 (24,0)	50	OR=0,67 (0,28; 1,57) RD=-0,06 (-0,19; 0,07)	OR=0,87 (0,25; 3,06) RD=-0,06 (-0,30; 0,18)	NIE		
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016, Busse 2011 i Elalfy 2011</i>						Metaanaliza badań <i>PETIT (GSK 2017) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>						Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia naczyniowe															
Krwawienie z nosa	12-24 tyg. vs 13 tyg.	27 (38,0)	71	12 (40,0)	30	OR=0,92 (0,36; 2,30) RD=-0,02 (-0,22; 0,18)	9 (8,4)	107	10 (20,0)	50	OR=0,36 (0,14; 0,97) RD=-0,12 (-0,24; 0,01)	OR=2,56 (0,67; 9,76) RD=0,10 (-0,14; 0,34)	NIE		
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>						Badanie <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>						Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Krwawienie dziąseł	24 tyg. vs 13 tyg.	8 (19,0)	42	4 (21,1)	19	OR=0,88 (0,23; 3,39) RD=-0,02 (-0,24; 0,20)	2 (3,1)	63	1 (3,4)	29	OR=0,92 (0,08; 10,55) RD=-0,003 (-0,08; 0,08)	OR=0,96 (0,06; 15,53) RD=-0,02 (-0,25; 0,22)	NIE		
Punkt końcowy	OBS	<i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>						<i>Badanie PETIT2 (Grainger 2015)</i>						Wynik porównania pośredniego	

		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Krwotok w obrębie warg	24 tyg. vs 13 tyg.	2 (4,8)	42	1 (5,3)	19	OR=0,90 (0,08; 10,58) RD=-0,01 (-0,12; 0,11)	1 (1,6)	63	0 (0,0)	29	OR=4,31 (0,06; 292,63) RD=0,02 (-0,04; 0,07)	OR=0,21 (0,002; 28,00) RD=-0,03 (-0,16; 0,10)	NIE
Krwawa wybroczyna		4 (9,5)	42	2 (10,5)	19	OR=0,89 (0,15; 5,37) RD=-0,01 (-0,17; 0,15)	0 (0,0)	63	1 (3,4)	29	OR=0,04 (0,0006; 2,85) RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	OR=22,25 (0,22; 2203,51) RD=0,02 (-0,16; 0,20)	NIE
Krwotok		2 (4,8)	42	2 (10,5)	19	OR=0,42 (0,06; 3,27) RD=-0,06 (-0,21; 0,09)	0 (0,0)	63	1 (3,4)	29	OR=0,04 (0,0006; 2,85) RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	OR=10,50 (0,10; 1133,02) RD=-0,03 (-0,20; 0,14)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016					Metaanaliza badań PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowozatorowe	24 tyg. vs 7-13 tyg.	0 (0,0)	42	0 (0,0)	19	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,08; 0,08)	0 (0,0)	107	0 (0,0)	50	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,04; 0,04)	OR= niemożliwe do obliczenia RD=0,0000 (-0,09; 0,09)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań Busse 2011 i Elalfy 2011					Metaanaliza badań PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia													
Kaszel	12 tyg. vs 7-13 tyg.	3 (10,3)	29	3 (27,3)	11	OR=0,28 (0,05; 1,72)	10 (9,3)	107	0 (0,0)	50	OR=4,72 (1,20; 18,57)	OR=0,06 (0,01; 0,56)	NIE
						RD=-0,18 (-0,46; 0,10)					RD=0,09 (0,02; 0,16)	RD=-0,27 (-0,56; 0,02)	
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016					Badanie PETIT2 (Grainger 2015)					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit													
Krwotok w jamie ustnej	24 tyg. vs 13 tyg.	11 (26,2)	42	4 (21,1)	19	OR=1,33 (0,36; 4,88)	2 (3,2)	63	0 (0,0)	29	OR=4,38 (0,22; 87,89)	OR=0,30 (0,01; 7,96)	NIE
						RD=0,05 (-0,18; 0,28)					RD=0,03 (-0,03; 0,10)	RD=0,02 (-0,22; 0,26)	
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016 (EMA 2018)					Metaanaliza badań PETIT (GSK 2017) i PETIT2 (Grainger 2015)					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego													
Zaparcia	24 tyg. vs	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	OR= 0,04 (0,0006; 2,78)	2 (1,9)	107	1 (2,0)	50	OR=0,78 (0,10; 6,10)	OR=0,05 (0,0005; 5,61)	NIE

						RD=-0,05 (-0,17; 0,07)					RD=-0,00 (-0,06; 0,05)	RD=-0,05 (-0,18; 0,08)			
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016, Busse 2011 i Elalfy 2011</i>						Metaanaliza badań <i>PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>						Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Wymioty	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	14 (19,7)	71	7 (23,3)	30	OR=0,81 (0,29; 2,25) RD=-0,04 (-0,21; 0,14)	6 (5,6)	107	9 (18,0)	50	OR=0,26 (0,09; 0,80) RD=-0,12 (-0,24; -0,01)	OR=3,12 (0,70; 13,93) RD=0,08 (-0,13; 0,29)	NIE		
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016 i Busse 2011</i>						Metaanaliza badań <i>PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>						Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Ból jamy ustnej i gardła	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	15 (25,4)	59	1 (4,2)	24	OR=5,42 (0,95; 31,06) RD=0,22 (0,06; 0,37)	8 (7,5)	107	1 (2,0)	50	OR=2,86 (0,48; 16,92) RD=0,06 (-0,01; 0,12)	OR=1,90 (0,16; 22,92) RD=0,16 (-0,01; 0,33)	NIE		
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016</i>						Metaanaliza badań <i>PETIT (Busse 2015) i PETIT2 (Grainger 2015)</i>						Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					

Biegunka	24 tyg. vs 7-13 tyg.	10 (23,8)	42	3 (15,8)	19	OR=1,67 (0,40; 6,92)	10 (9,3)	107	1 (2,0)	50	OR=3,65 (0,63; 21,12)	OR=0,46 (0,05; 4,39)	NIE
						RD=0,08 (-0,13; 0,29)					RD=0,07 (0,01; 0,14)**	RD=0,01 (-0,21; 0,23)	
Nudności	24 tyg. vs 7-13 tyg.	9 (21,4)	42	7 (36,8)	19	OR=0,47 (0,14; 1,53)	8 (7,5)	107	6 (12,0)	50	OR=0,57 (0,18; 1,73)	OR=0,82 (0,16; 4,28)	NIE
						RD=-0,15 (-0,40; 0,10)					RD=-0,04 (-0,14; 0,06)	RD=-0,11 (-0,38; 0,16)	
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań Tarantino 2016 i Bussel 2011					Metaanaliza badań PETIT (GSK 2017) i PETIT2 (Grainger 2015)				Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej													
Wybroczyny	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	13 (22,0)	59	7 (29,2)	24	OR=0,73 (0,25; 2,15)	2 (1,9)	107	2 (4,0)	50	OR=0,46 (0,08; 2,76)	OR=1,59 (0,20; 12,60)	NIE
						RD=-0,06 (-0,27; 0,15)					RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	RD=-0,04 (-0,26; 0,18)	
Punkt końcowy	OBS	Badanie Tarantino 2016 (EMA 2018)					Metaanaliza badań PETIT (GSK 2017) i PETIT2 (Grainger 2015)				Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi													
Krwotok miesięczkowy	24 tyg. vs	0 (0,0)	42	1 (5,3)	19	OR= 0,04 (0,0006; 2,78)	2 (1,9)	107	2 (4,0)	50	OR=0,46 (0,06; 3,35)	OR=0,09 (0,0008; 9,33)	NIE

	7-13 tyg.					RD=-0,05 (-0,17; 0,07)					RD=-0,02 (-0,08; 0,04)	RD= -0,03 (-0,16; 0,10)	
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania													
Gorączka	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	13 (22,0)	59	2 (8,3)	24	OR=2,60 (0,61; 11,00) RD=0,14 (-0,03; 0,30)	10 (9,3)***	107	4 (8,0)	50	OR=1,20 (0,35; 4,10) RD=0,01 (-0,08; 0,11)	OR=2,17 (0,32; 14,47) RD=0,13 (-0,06; 0,32)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Badanie <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach													
Słuczenie	12-24 tyg. vs 13 tyg.	24 (40,7)	59	8 (33,3)	24	OR=1,54 (0,55; 4,25) RD=0,10 (-0,13; 0,32)	2 (3,2)	63	0 (0,0)	29	OR=4,38 (0,22; 87,89) RD=0,03 (-0,03; 0,10)	OR=0,35 (0,01; 8,33) RD=0,07 (-0,16; 0,30)	NIE
Punkt końcowy	OBS	Badanie <i>Tarantino 2016 (EMA 2018)</i>					<i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego	
		ROM		PLC			ELT		PLC				IS

		n (%)	N	n (%)	N	OR/RD (95% CI)	n (%)	N	n (%)	N	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	
Uraz kończyny	24 tyg. vs 13 tyg.	1 (2,4)	42	0 (0,0)	19	OR=4,27 (0,06; 294,32)	0 (0,0)	63	1 (3,4)	29	OR=0,04 (0,0006; 2,85)	OR=106,75 (0,27; 42966,35)	NIE
						RD=0,02 (-0,06; 0,11)					RD=-0,03 (-0,12; 0,05)	RD=0,05 (-0,07; 0,17)	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna													

*przyczyną zaprzestania leczenia był wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych w grupie ELT i krwotok w jamie brzusznej w grupie PLC

**zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0. W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników uzyskano wynik 0,01

***w tym 1 zdarzenie o 3.-4. stopniu nasilenia w badaniu *PETIT*

3.23.5. Krwawienia

Porównanie pośrednie metaanalizowanych badań wykazało znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania krwawień ogółem. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano natomiast w przypadku ciężkich krwawień.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 95.

Porównanie pośrednie częstości występowania krwawień na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011*, *PETIT* i *PETIT2* – populacja pediatryczna

Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> , <i>Bussel 2011</i> i <i>Elalfy 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N*	n (%)	N*				
Ciężkie krwawienia	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	5 (7,0)	71	3 (10,0)	30	OR=0,51 (0,02; 15,80)	0 (0,0)	108	5 (9,8)	51	OR=0,04 (0,01; 0,28)	OR=12,75 (0,31; 530,84)	n/d	NIE
						RD=-0,03 (-0,23; 0,16)					RD=-0,10 (-0,19; -0,01)			
Punkt końcowy	OBS	Metaanaliza badań <i>Tarantino 2016</i> i <i>Bussel 2011</i>					Metaanaliza badań <i>PETIT (Bussel 2015)</i> i <i>PETIT2 (Grainger 2015)</i>					Wynik porównania pośredniego		
		ROM		PLC		OR/RD (95% CI)	ELT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N*	n (%)	N*				
Krwawienia ogółem	12-24 tyg. vs 7-13 tyg.	47 (79,7)	59	16 (66,7)	24	OR=2,19 (0,73; 6,52)	37 (34,3)	108	34 (66,7)	51	OR=0,23 (0,05; 1,04)	OR=9,52 (1,47; 61,85)	2 (1; 9)	TAK
						RD=0,14 (-0,06; 0,35)					RD=-0,35 (-0,67; -0,03)			

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

*krwawienia analizowano w ramach analizy skuteczności, dlatego liczebność populacji różni się od uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa

3.24. Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT na podstawie badań retrospektywnych

Porównawczą ocenę ROM względem ELT na podstawie porównania pośredniego uzupełniono oceną skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego. Analizę bezpieczeństwa romiplozymu względem eltrombopagu w populacji dzieci chorych na ITP wykonano na podstawie retrospektywnych badań *Neunert 2016* oraz *Ramaswamy 2014* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ krwawienia;
- ⊕ przeciwciała neutralizujące.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.24.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

U żadnego z chorych w obu grupach z badania *Ramaswamy 2014* nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ciężkim nasileniu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 96.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie badań retrospektywnych – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM		ELT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem									
<i>Ramaswamy 2014</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	b/d*	0 (0,0)	21	0 (0,0)	12	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,12; 0,12)	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o ciężkim		0 (0,0)	21	0 (0,0)	12	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,12; 0,12)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM		ELT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	nasileniu (3./4. stopnia nasilenia)								
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

*w badaniu podano informację, że do badania włączono chorych, u których zastosowano terapię ROM i/lub ELT między 2009 a 2013 rokiem oraz, że dla pewnych analiz (czas do uzyskania maksymalnej dawki leku i czas do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi) brano pod uwagę jedynie pierwsze 14 tygodni leczenia stanowiące czas do osiągnięcia maksymalnej dawki oraz do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi; czas trwania terapii ROM mieścił się w zakresie od 6 do 44 mies., a ELT – od 23 do 53 mies.

3.24.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Neunert 2016* zdarzeniem niepożądanym występującym istotnie statystycznie częściej w grupie ELT niż ROM była trombocytoza odnotowana u ok. 4% chorych z grupy badanej i ok. 19% z grupy kontrolnej. Ponadto, u 2 (5,6%) chorych z grupy ELT zaobserwowano zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. Zdarzeń tych nie odnotowano u żadnego chorego z grupy ROM. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Jak wskazali autorzy publikacji, u 9 (17,0%) z 53 chorych, u których wykonano biopsję szpiku kostnego odnotowano wzrost włókien retykulinowych. U chorych stosujących ELT nie zaobserwowano wzrostu aktywności transaminaz oraz zaćmy (badanie oftalmologiczne przeprowadzono u 7 chorych).

Według autorów badania *Ramaswamy 2014*, w grupie ROM obserwowano zdarzenia niepożądane tj. wysypka, nudności i bóle głowy. Nie występowały żadne objawy związane z krwawieniem. W grupie ELT odnotowano krwawienie z nosa i łagodne krwawienie z odbytu (każde ze zdarzeń wystąpiło u tego samego chorego, oba miały 2 punkty według skali krwawienia WHO) przy liczbie płytek krwi wynoszącej $35 \times 10^9/l$. Obserwowano również łagodne bóle głowy. W badaniu odnotowano 1 przypadek zakrzepicy (zakrzepica żył głębokich w miejscu złamania kostki). U żadnego z chorych otrzymujących ELT nie zaobserwowano zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Spośród 11 chorych, u których dokonano oceny szpiku kostnego na początku badania i w trakcie leczenia ROM/ELT, u 3 chorych zaobserwowano wzrost włókien retykulinowych ze stopnia 0 do 1, a u 1 chorego spadek ze stopnia 1 do 0. Spośród 24 biopsji szpiku kostnego (w tym 10 wykonanych po ponad 2 latach terapii) 23 były prawidłowe (stopnie 0-1), a 1 wynik dot. zwłóknienia szpiku w stopniu 2.

W badaniu *Ramaswamy 2014* w żadnej z grup nie odnotowano przypadków indukcji nowotworu, czy przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań retrospektywnych – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM		ELT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
Neunert 2016	Trombocytoza**	Mediana 6 tyg.	2 (3,9)	51	7 (19,4)	36	0,17 (0,03; 0,87)	-0,16 (-0,30; -0,02)	7 (4; 50)	TAK
	Zakrzepica żył głębokich		0 (0,0)	51	2 (5,6)	36	0,09 (0,01; 1,47)	-0,06 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
	Zatorowość płucna		0 (0,0)	51	2 (5,6)***	36	0,09 (0,01; 1,47)	-0,06 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
	Trombocytopenia z odbicia		0 (0,0)	51	0 (0,0)	36	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Ramaswamy 2014	Indukcja nowotworu	b/d*	0 (0,0)	21	0 (0,0)	12	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		0 (0,0)	21	0 (0,0)	12	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w badaniu podano informację, że do badania włączono chorych, u których zastosowano terapię ROM i/lub ELT między 2009 a 2013 rokiem oraz, że dla pewnych analiz (czas do uzyskania maksymalnej dawki leku i czas do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi) brano pod uwagę jedynie pierwsze 14 tygodni leczenia stanowiące czas do osiągnięcia maksymalnej dawki oraz do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi; czas trwania terapii ROM mieścił się w zakresie od 6 do 44 mies., a ELT – od 23 do 53 mies.

**zdarzenie to odnotowano 2-23 tyg. od rozpoczęcia terapii, przy stosowanych dawkach ROM z zakresu 1-7 µg/kg oraz 25-75 mg ELT. W większości przypadków zdarzenie leczono za pomocą wstrzymania lub zmniejszenia dawek stosowanych leków albo zmniejszając dawki leków towarzyszących. W dwóch przypadkach trombocytoza była związana ze stosowaniem leku ratunkowego

***jedno zdarzenie wystąpiło u 17-letniej kobiety z przetrwałą postacią ITP dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia ELT. W momencie wystąpienia zdarzenia u chorej wykonywano splenektomię. U chorej występowały czynniki ryzyka prozakrzepowego, w tym stan pooperacyjny, otyłość, jednoczesne stosowanie kortykosteroidów i doustnych środków antykoncepcyjnych. W momencie wystąpienia zdarzenia jej liczba płytek krwi wynosiła 60 x 10⁹/l. Drugi przypadek zatorowości płucnej wystąpił u 17-letniej kobiety z przewlekłą postacią ITP 3 miesiące po zmianie terapii z ROM na ELT. 2 tyg. przed wystąpieniem zdarzenia liczba płytek krwi wynosiła 61 x 10⁹/l

3.24.3. Krwawienia

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu krwawienia, analizując obie grupy w badaniu *Neunert 2016*, wynosiła 7,4 (zakres: 0,1-125) tyg. Epizody krwawienia wymagające zastosowania terapii ratunkowej (ogółem 40 epizodów w obu grupach), wystąpiły podczas stosowania mediany dawki ROM równej 3 (zakres: 0-11) µg/kg oraz 50 (zakres: 12,5-75) mg ELT.

3.24.4. Przeciwciała neutralizujące

W czasie 6 tygodni badania *Neunert 2016* u 1 chorego z grupy ROM odnotowano wystąpienie przeciwciał skierowanych przeciwko ROM. Chory ten nie uzyskał odpowiedzi płytkowej po zwiększeniu dawki romiplostymu do 10 µg/kg. Potwierdzenie występowania przeciwciał neutralizujących zostało potwierdzone w testach przeprowadzonych przez Amgen. Chory zaprzestał stosowania leku.

3.25. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badania jednoramiennego *Busse/2015a*

Zgodnie z treścią wytycznych AOTMiT [3] w uzasadnionych przypadkach do analizy powinno się włączać również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa ROM w populacji pediatrycznej została wykonana w oparciu o wyniki badania jednoramiennego *Busse/2015a* (analiza *post-hoc*), w którym uczestniczyli chorzy stosujący ROM i biorący uprzednio udział w badaniu *Busse/2011* oraz w badaniach przedłużonych.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgon;
- ⊕ działania niepożądane (w tym ciężkie);
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie);
- ⊕ przeciwciała neutralizujące.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.25.1. Zgon

W badaniu *Bussel 2015a* w czasie około 244 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Jest to spójne z wynikami przedstawionymi w raporcie dla badań randomizowanych dla ROM w populacji pediatrycznej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 98.

Częstość występowania zgonu na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2015a</i>	Zgon	do 244,4 tyg.	0 (0,0)	22	0	0,0
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.25.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *Bussel 2015a* w czasie około 244 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego. Jest to spójne z wynikami przedstawionymi w raporcie dla badań randomizowanych dla ROM w populacji pediatrycznej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 99.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2015a</i>	Ciężkie działania niepożądane ogółem	do 244,4 tyg.	0 (0,0)	22	0	0,0
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.25.3. Działania niepożądane

W badaniu *Bussel 2015a* w czasie około 244 tygodni obserwacji działania niepożądane wystąpiły u 6 (27,3%) chorych. Częstość ta jest nieznacznie wyższa niż raportowana na podstawie randomizowanego badania dla ROM w populacji pediatrycznej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 100.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2015a</i>	Działania niepożądane ogółem	do 244,4 tyg.	6 (27,3)	22	37	1,12
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.25.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Bussel 2015a* w czasie około 244 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 7 (31,8%). Częstość ta jest nieznacznie wyższa niż raportowana na podstawie randomizowanego badania dla ROM w populacji pediatrycznej. U 2 chorych (9,1%) odnotowano wystąpienie grypy. Pozostałe raportowane w badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 1 chorego.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 101.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2015a</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	do 244,4 tyg.	7 (31,8)	22	14	0,43
	Grypa		2 (9,1)		b/d	b/d

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
	Astma		1 (4,5)			
	Krwawienie z nosa		1 (4,5)			
	Krwiak		1 (4,5)			
	Niedociśnienie		1 (4,5)			
	ITP		1 (4,5)			
	Zapalenie węzłów chłonnych		1 (4,5)			
	Streptokokowe zapalenie gardła		1 (4,5)			
	Gorączka		1 (4,5)			
	Posocznica		1 (4,5)			
	Trombocytopenia		1 (4,5)			
	Reakcja związana z transfuzją		1 (4,5)			
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.25.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Bussel 2015a* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich 22 chorych, w tym u 9 (40,9%) chorych odnotowano zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Należy zauważyć, iż w badaniu u żadnego chorego nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania tj. zwłóknienie szpiku kostnego lub obecności retykuliny w szpiku kostnym i zdarzeń związanych z zakrzepicą. Jest to spójne z przedstawionymi w raporcie wynikami badań randomizowanych dla ROM w populacji pediatrycznej.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych najczęściej występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy (u 14 chorych każde ze zdarzeń), krwawienie ogółem u 17 chorych (w tym o ≥ 3 . stopniu nasilenia jedynie u 2 chorych), ból gardła i krtani oraz wybroczyny (u 11 chorych każde) i gorączka u 12 chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 102.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM			
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2015a</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem		do 244,4 tyg.	22 (100,0)	22	745	22,63
	Zdarzenie niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia			9 (40,9)		20	0,61
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia			0 (0,0)		0	0,0
	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	Zwłóknienie szpiku kostnego lub obecność retykuliny w szpiku kostnym		0 (0,0)		0	0,0
		Zdarzenia związane z zakrzepicą		0 (0,0)		0	0,0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
<i>Bussel 2015a</i>	Zakażenie górnych dróg oddechowych		do 244,4 tyg.	14 (63,6)	22	b/d	b/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
<i>Bussel 2015a</i>	Trombocytopenia*		do 244,4 tyg.	2 (9,1)	22	2	0,06
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>Bussel 2015a</i>	Ból głowy		do 244,4 tyg.	14 (63,6)	22	b/d	b/d
Zaburzenia naczyniowe							
<i>Bussel 2015a</i>	Krwawienie ogółem		do 244,4 tyg.	17 (77,3)	22	b/d	b/d
	Krwawienie o ≥3. stopniu nasilenia**			2 (9,1)			
	Krwawienie z nosa			10 (45,5)			
	Krwawienie dziąseł			7 (31,8)			

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
	Krwotok w jamie ustnej		6 (27,3)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Busseł 2015a	Ból gardła i krtani	do 244,4 tyg.	11 (50,0)	22	b/d	b/d
	Kaszel		10 (45,5)			
	Zapalenie nosogardzieli		7 (31,8)			
	Nieżyt nosa		9 (40,9)			
	Katar		9 (40,9)			
Zaburzenia żołądka i jelit						
Busseł 2015a	Wymioty	do 244,4 tyg.	9 (40,9)	22	b/d	b/d
	Nudności		8 (36,4)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Busseł 2015a	Wybroczyny	do 244,4 tyg.	11 (50,0)	22	b/d	b/d
	Wysypka		7 (31,8)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Busseł 2015a	Ból stawów	do 244,4 tyg.	6 (27,3)	22	b/d	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Busseł 2015a	Gorączka	do 244,4 tyg.	12 (54,5)	22	b/d	b/d
	Zmęczenie		9 (40,9)			
	Ból		6 (27,3)			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2015a</i>	Stłuczenie	do 244,4 tyg.	9 (40,9)	22	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*zdarzenia uznano za zagrażające życiu

**w obu przypadkach było to krwawienie z nosa

3.25.6. Przeciwciała neutralizujące

W badaniu *Bussel 2015a* częstość tworzenia przeciwciał oceniano jako zdarzenie szczególnego zainteresowania. W czasie 244 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku powstania przeciwciał neutralizujących.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 103.

Częstość występowania przeciwciał neutralizujących na podstawie badania jednoramiennego – populacja pediatryczna

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
<i>Bussel 2015a</i>	Przeciwciała neutralizujące przeciw ROM/TPO	do 244,4 tyg.	0 (0,0)	22	0	0,0
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

C. Uzupelniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ROM u chorych na ITP na podstawie zbiorczego zestawienia wyników 13 badań klinicznych, przedstawionych w publikacji *Rodeghiero 2013* (łączna analiza danych dla chorych po i bez splenektomii). Dodatkowo z publikacji *Cines 2015* przedstawiono zaktualizowane dane z tej publikacji (dane z 14 badań klinicznych). Z publikacji *Cines 2017* przedstawiono zaś dodatkowe dane do publikacji *Cines 2015* dla podgrupy dorosłych chorych na ITP, u których wykonano zabieg splenektomii.

Dane z analizy uzupełniającej są spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części analizy klinicznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.26. Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności w podrozdziałach poniżej przedstawiono dane dotyczące następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ zastosowanie terapii ratującej.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

3.26.1. Odpowiedź na leczenie

W populacji dorosłych chorych po splenektomii, odpowiedź na leczenie ogółem definiowana jako ≥ 1 wynik dot. liczby płytek wynoszący $\geq 50 \times 10^9/l$, bez zastosowania terapii ratunkowej w poprzednich 4 tygodniach, wystąpiła u ponad 82% chorych otrzymujących ROM w badaniach klinicznych. Trwała odpowiedź na leczenie (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ przez 9 z 12

tygodni bez zastosowania terapii ratunkowej w poprzednich 4 tygodniach przed oceną liczby płytek) wystąpiła zaś u około 68% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
Chorzy po splenektomii				
<i>Cines 2017</i>	Odpowiedź na leczenie ogółem*	do 281 tyg. [^]	310 (82,4)	376***
	Trwała odpowiedź na leczenie**		254 (67,6)	

*definiowano jako ≥ 1 liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$, bez zastosowania terapii ratunkowej w poprzednich 4 tygodniach

**definiowano jako liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ przez 9 z 12 tygodni bez zastosowania terapii ratunkowej w poprzednich 4 tygodniach przed oceną liczby płytek

***z analizy wykluczono dane dla chorych uczestniczących w badaniach dawki, którzy otrzymali ROM w dawce innej niż wskazana (ang. *off-label dose*)

[^]średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

3.26.2. Terapia ratunkowa

Według danych przedstawionych w publikacji *Cines 2017*, wśród dorosłych chorych na ITP, u których wykonano splenektomię i podano ROM, wskaźnik liczby zdarzeń dotyczących zastosowania terapii ratunkowej na 100 pacjento-lat wynosił 263,4.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 107.

Częstość zastosowania terapii ratunkowej na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
Chorzy po splenektomii						
<i>Cines 2017</i>	Terapia ratunkowa	do 281 tyg.*	b/d	b/d	b/d	263,4**

*średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

**całkowita ekspozycja na ROM wynosiła 702,0 pacjento-lat

3.27. Ocena bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa w podrozdziałach poniżej przedstawiono dane dotyczące następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane;
- ⊕ przeciwciała neutralizujące;
- ⊕ krwawienia.

Dane z analizy uzupełniające są spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części analizy klinicznej.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

3.27.1. Zgony

W badaniu *Rodeghiero 2013* do 260. tygodnia okresu obserwacji zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 3,7% chorych leczonych romiplostymem (2,6 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Były one spowodowane głównie zawałem serca oraz zapaleniem płuc (po 0,3% chorych). Pozostałe zgony odnotowano tylko raz. Jedynie cztery zgony (0,6%; 0,4 na 100 pacjento-lat) zostały uznane za związane z przyjmowaniem romiplostymu – w tym zawał serca, niestabilna dusznica, niedokrwistość aplastyczna, hemoliza.

Według zaktualizowanych danych przedstawionych w publikacji *Cines 2015*, do 283. tygodnia okresu obserwacji odnotowano łącznie 40 zgonów wśród chorych stosujących ROM (wskaźnik liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat wynosił ponownie 2,6), zaś działania niepożądane były przyczyną 5 zgonów.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji *Cines 2017* wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na 100 pacjento-lat w podgrupie chorych na ITP, u których wykonano splenektomię wynosił 1,6.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 108.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM				
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
Populacja ogółem							
<i>Rodeghiero 2013</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	do 260 tyg.	24 (3,7)	653	24	2,6	
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	40	2,6	
<i>Cines 2015</i>	Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Niewydolność nerek	do 283 tyg.	b/d	994	3	0,2
<i>Rodeghiero 2013</i>		Zawał serca	do 260 tyg.	2 (0,3)	653	b/d	b/d
<i>Cines 2015</i>			do 283 tyg.	b/d	994	3	0,2
<i>Rodeghiero 2013</i>		Zapalenie płuc	do 260 tyg.	2 (0,3)	653	b/d	0,2
<i>Cines 2015</i>			do 283 tyg.	b/d	994	2	0,1
<i>Rodeghiero 2013</i>		Działania niepożądane prowadzące do zgonu	do 260 tyg.	4 (0,6) [^]	653	b/d	0,4
<i>Cines 2015</i>	do 283 tyg.		b/d	994	5	0,3 ^{***}	
Chorzy po splenektomii							
<i>Cines 2017</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	do 281 tyg. ^{**}	b/d	391 [*]	b/d	1,6	

*368 chorych otrzymało w badaniach jedynie ROM. W przypadku pozostałych chorych zastosowano w badaniach zmianę terapii na inną (ang. *switch*). Zdarzenia odnotowane przed zmianą terapii przypisano do grupy placebo, zdarzenia odnotowane po zmianie terapii uwzględniano w grupie ROM

**średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

***w opinii badacza

[^]w tym zawał serca, niestabilna dusznica, niedokrwistość aplastyczna, hemoliza

3.27.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *Rodeghiero 2013* w populacji ogólnej do 260. tyg. okresu obserwacji ciężkie działania niepożądane zanotowano u 6,3% (8,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Według zaktualizowanych danych z publikacji *Cines 2015*, do 283. tyg. okresu obserwacji ciężkie działania niepożądane wystąpiły 118 razy (7,8 zdarzeń na 100 pacjento-lat). W podgrupie chorych po splenektomii, do 281. tyg. okresu obserwacji, wskaźnik liczby ciężkich działań niepożądanych na 100 pacjento-lat wynosił 9,3.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 109.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
Populacja ogółem						
<i>Rodeghiero 2013</i>	Ciężkie działania niepożądane	do 260 tyg.	41 (6,3)	653	78	8,5
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	118	7,8*
Chorzy po splenektomii						
<i>Cines 2017</i>	Ciężkie działania niepożądane	do 281 tyg.**	b/d	391***	b/d	9,3

*w opinii badacza

**średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

***368 chorych otrzymało w badaniach jedynie ROM. W przypadku pozostałych chorych zastosowano w badaniach zmianę terapii na inną (ang. *switch*). Zdarzenia odnotowane przed zmianą terapii przypisano do grupy placebo, zdarzenia odnotowane po zmianie terapii uwzględniano w grupie ROM

3.27.3. Działania niepożądane

W populacji ogólnej do 260. tyg. okresu obserwacji działania niepożądane zanotowano u 49,8% chorych (138,5 na 100 pacjento-lat). Do działań niepożądanych występujących częściej niż 10 zdarzeń na 100 pacjento-lat zaliczono ból głowy (23,4 na 100 pacjento-lat). Według zaktualizowanych danych z publikacji *Cines 2015*, do 283. tyg. okresu obserwacji wskaźnik liczby działań niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 114,4. W podgrupie chorych po splenektomii, do 281. tyg. okresu obserwacji, wskaźnik liczby działań niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił zaś 123,1.

W ogólnej populacji chorych wśród działań niepożądanych odnotowano m.in. działania związane z zakrzepicą (u 2,9% chorych), obecność retykuliny w szpiku kostnym (u 1,7% chorych), nowotwory (0,5% chorych) i chorobę rozrostową układu krwiotwórczego (0,2% chorych) oraz zaćmę (0,1% chorych).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 110.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM				
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentolat	
Populacja ogółem							
<i>Rodeghiero 2013</i>	Działania niepożądane	do 260 tyg.	325 (49,8) [^]	653	1 276	138,5	
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	1 739	114,4*	
<i>Cines 2015</i>	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	do 283 tyg.	b/d	994	40	2,6	
<i>Cines 2015</i>	Działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	do 283 tyg.	b/d	994	35	2,3	
<i>Rodeghiero 2013</i>	Zdarzenia niepożądane dotyczące szpiku kostnego, nowotworów i nowotworów hematologicznych	Retykulina w szpiku kostnym	do 260 tyg.	11 (1,7)	653	11	1,2
		Nowotwory związane z leczeniem	do 260 tyg.	3 (0,5)	653	b/d	30,3
		Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego związana z leczeniem	do 260 tyg.	1 (0,2) ^{^^}	653	1	0,1
<i>Rodeghiero 2013</i>	Działania niepożądane związane z zakrzepicą	do 260 tyg.	19 (2,9)	653	27	2,9	
<i>Cines 2015</i>	Zaćma	do 283 tyg.	1 (0,1)	994	1	b/d	
Chorzy po splenektomii							
<i>Cines 2017</i>	Działania niepożądane	do 281 tyg. ^{**}	b/d	391 ^{***}	b/d	123,1	

*w opinii badacza

**średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

***368 chorych otrzymało w badaniach jedynie ROM. W przypadku pozostałych chorych zastosowano w badaniach zmianę terapii na inną (ang. *switch*). Zdarzenia odnotowane przed zmianą terapii przypisano do grupy placebo, zdarzenia odnotowane po zmianie terapii uwzględniano w grupie ROM

[^]działaniem niepożądanym dla którego liczba zdarzeń/100 pacjentolat wynosiła >10 był ból głowy (wskaźnik liczby zdarzeń/100 pacjentolat wynosił 23,4)

^{^^}niezgodność z wynikiem przedstawionym w tekście, gdzie wymieniono 2 przypadki (0,2 na 100 pacjentolat)

3.27.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W populacji ogólnej ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,7% (65,0 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Dla dłuższego okresu obserwacji liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła 60. W przypadku podgrupy chorych po splenektomii odnotowano 68,1 ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakrzepicą wystąpiły u 4,9% chorych (4,8 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Jednak dla dłuższego okresu obserwacji liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła 4,0.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 111.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
Populacja ogółem						
<i>Rodeghiero 2013</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane	do 260 tyg.	207 (31,7)	653	599	65,0
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	910	60
<i>Rodeghiero 2013</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakrzepicą	do 260 tyg.	32 (4,9)	653	b/d	4,8
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	61	4,0
<i>Rodeghiero 2013</i>	Nowotwory ogółem[^]	do 260 tyg.	14 (2,1)	653	20	2,2
Chorzy po splenektomii						
<i>Cines 2017</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane	do 281 tyg.*	b/d	391**	b/d	68,1

*średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

**368 chorych otrzymało w badaniach jedynie ROM. W przypadku pozostałych chorych zastosowano w badaniach zmianę terapii na inną (ang. *switch*). Zdarzenia odnotowane przed zmianą terapii przypisano do grupy placebo, zdarzenia odnotowane po zmianie terapii uwzględniano w grupie ROM

[^] uwzględniono tylko te, które uznano za ciężkie zdarzenie niepożądane

3.27.5. Zdarzenia niepożądane

Do 260. tygodnia obserwacji u niemal wszystkich chorych (92,2%) wystąpiły zdarzenia niepożądane (1 341,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat). U 5,1% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zaś u 5,5% zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (79,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat), zmęczenie (44,7 na 100 pacjento-lat) oraz zapalenie nosogardzieli (35,9 na 100 pacjento-lat). Wszystkie pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż 30 na 100 pacjento-lat.

Dla dłuższego okresu obserwacji, w populacji ogólnej wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 1 127,1. Podobnie jak w krótszym okresie obserwacji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (60,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat), zmęczenie (32,4 na 100 pacjento-lat) oraz zapalenie nosogardzieli (34,4 na 100 pacjento-lat), a także stłuczenie (47,8 na 100 pacjento-lat) i krwawienie z nosa (35,2 na 100 pacjento-lat). Wszystkie pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż 30 na 100 pacjento-lat.

W podgrupie chorych po splenektomii wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 1 126. Wśród zdarzeń szczególnego zainteresowania odnotowano zakażenia ogółem (156,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat), w tym zakażenia oportunistyczne (8,7 zdarzeń) i zakażenia układowe (2,1 zdarzeń).

Wśród zdarzeń niepożądanych dotyczących szpiku kostnego i nowotworów, w populacji ogólnej do 260. tygodnia badania, retykulinę w szpiku kostnym zaobserwowano u 0,2% chorych (zdarzenia ocenione jako niezwiązane ze stosowanym leczeniem). Podobnie, kolagen w szpiku wykazano u jednego chorego (0,1 na 100 pacjento-lat). U wszystkich 13 chorych, u których odnotowano wystąpienie retykulininy lub kolagenu w szpiku kostnym otrzymywali ROM w wysokich dawkach, w tym 5 chorych w dawkach przekraczających zalecane 10 µg/kg/tydzień.

Do 260. tyg. badania, częstość zgłoszonych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego dotyczyła 0,8% chorych (0,7 na 100 pacjento-lat). Dla dłuższego okresu obserwacji (do 283. tyg.) częstość występowania nowotworów niehematologicznych wynosiła 2,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat, zaś nowotworów hematologicznych/zespołu mielodysplastycznego 0,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

W podgrupie chorych po splenektomii wskaźnik liczby zaburzeń dotyczących obecności retykuliny w szpiku kostnym na 100 pacjento-lat wynosił 0,4.

Zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą⁵⁵ zaobserwowano u 39 (5,9%) chorych przyjmujących romiplostim (7,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Przy rozpatrywaniu dłuższego okresu obserwacji zdarzenia niepożądane związane z zakrzepicą wystąpiły z częstością 5,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat.

W podgrupie chorych po splenektomii wskaźnik liczby zaburzeń zakrzepowych na 100 pacjento-lat wynosił 6,3. Wśród nich najczęściej występowała zakrzepica żył głębokich (1,4 zdarzeń/100 pacjento-lat) i zatorowość płucna (1,0 zdarzeń/100 pacjento-lat).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

⁵⁵ zdarzenia niepożądane związane z zakrzepicą zaklasyfikowano jako zakrzepica tętnicza lub żylna

Tabela 112.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych u chorych zgłaszających co najmniej jedno zdarzenie/działanie na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM				
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
Populacja ogółem							
<i>Rodeghiero 2013</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	do 260 tyg.	602 (92,2)	653	12 361	1 341,4	
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	936 (94,2)###	994	17 129	1 127,1	
<i>Rodeghiero 2013</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	do 260 tyg.	33 (5,1)	653	33	3,6	
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	83	5,5	
<i>Rodeghiero 2013</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	do 260 tyg.	36 (5,5)	653	41	4,4	
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	65	4,3	
<i>Rodeghiero 2013</i>	Najczęstsze zdarzenia niepożądane	Ból głowy	do 260 tyg.	b/d	653	b/d	79,2
<i>Cines 2015</i>			do 283 tyg.	358 (36,0)###	994	926	60,9
<i>Cines 2015</i>		Stłuczenie	do 283 tyg.	b/d	994	727	47,8
<i>Rodeghiero 2013</i>		Zmęczenie	do 260 tyg.	b/d	653	b/d	44,7
<i>Cines 2015</i>			do 283 tyg.	b/d	994	493	32,4
<i>Cines 2015</i>		Krwawienie z nosa	do 283 tyg.	b/d	994	535	35,2
<i>Rodeghiero 2013</i>		Zapalenie nosogardzieli	do 260 tyg.	b/d	653	b/d	35,9
<i>Cines 2015</i>			do 283 tyg.	b/d	994	523	34,4

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM				
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
Rodeghiero 2013	Zdarzenia niepożądane dotyczące szpiku kostnego, nowotworów i nowotworów hematologicznych	Retykulina w szpiku kostnym	do 260 tyg.	1 (0,2) ^{^^}	653	1	b/d
Cines 2015		do 283 tyg.	b/d	825	17	b/d [°]	
Rodeghiero 2013		Kolagen w szpiku kostnym	do 260 tyg.	1 (0,2) ^{^^^}	653	1	0,1
Cines 2015		do 283 tyg.	b/d	825	1	b/d	
Cines 2015		Nowotwory niehematologiczne	do 283 tyg.	b/d	994	34	2,2 ^{#°°}
Cines 2015		Nowotwory hematologiczne/ Zespół mielodysplastyczny	do 283 tyg.	b/d	994	7	0,5 ^{##°°°}
Rodeghiero 2013		Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego	do 260 tyg.	5 (0,8) [@]	653	6	0,7
Rodeghiero 2013		Zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą	Ogółem	do 260 tyg.	39 (5,9)	653	b/d
Cines 2015	do 283 tyg.		b/d	994	83	5,5	
Rodeghiero 2013	Zakrzepica żył głębokich		do 260 tyg.	11 (1,7)	653	b/d	1,2
Cines 2015	do 283 tyg.		b/d	994	17	1,1	
Rodeghiero 2013	Zatorowość płucna		do 260 tyg.	10 (1,5)	653	b/d	1,1
Cines 2015	do 283 tyg.		b/d	994	13	0,9	
Rodeghiero 2013	Zawał serca		do 260 tyg.	8 (1,2)	653	b/d	0,9
Cines 2015	do 283 tyg.		b/d	994	9	0,6	
Rodeghiero 2013	Incydent naczyniowo-mózgowy		do 260 tyg.	3 (0,5)	653	b/d	0,3
Cines 2015	do 283 tyg.		b/d	994	6	0,4	
Rodeghiero 2013	Przejściowy atak niedokrwienny		do 260 tyg.	3 (0,5)	653	b/d	0,3

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	5	0,3
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	3 (0,5)	653	b/d	0,3
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	4	0,3
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	6 (0,9)	653	b/d	0,7
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	5 (0,8)	653	b/d	0,5
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	5	0,3
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	4 (0,6)	653	b/d	0,4
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	2 (0,3)	653	b/d	0,2
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	4	0,3
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	4	0,3
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	3 (0,5)	653	b/d	0,3
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	2 (0,3)	653	b/d	0,2
<i>Rodeghiero 2013</i>		do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ROM						
				n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat			
Rodeghiero 2013		Obrzęk obwodowy	do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1			
Rodeghiero 2013		Cewnikowanie żył centralnych	do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1			
Rodeghiero 2013		Zakrzepica zatok poprzecznych	do 260 tyg.	1 (0,2)	653	b/d	0,1			
Rodeghiero 2013	Inne zdarzenia niepożądane	Zaćma	do 260 tyg.	10 (1,5)	653	b/d	b/d			
Cines 2015			do 283 tyg.	b/d	994	34	2,2*			
Chorzy po splenektomii										
Cines 2017	Zdarzenia niepożądane ogółem					b/d	1 226			
	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	Zakażenie ogółem				do 281 tyg.**	b/d	391***	b/d	156,7
		Zakażenie oportunistyczne							b/d	8,7
		Zakażenie układowe							b/d	2,1
Cines 2017	Zdarzenia niepożądane dotyczące szpiku kostnego, nowotworów i nowotworów hematologicznych	Retykulina w szpiku kostnym@	do 281 tyg.**	b/d	331	b/d	0,4			
Cines 2017	Zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą	Zaburzenie zakrzepowe ogółem^	do 281 tyg.**	b/d	391***	b/d	6,3			
		Zakrzepica żył głębokich				10	1,4			
		Zatorowość płucna				7	1,0			
		Zakrzepica żyły wrotnej				3	0,4			
		Zakrzepowe zapalenie żył obwodowych				3	0,4			

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM				
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
					3	0,4	
					Zakrzepica	3	0,4
					Ostry zawał mięśnia sercowego	2	0,3
					Zawał mięśnia sercowego	2	0,3
					Incydent naczyniowo-mózgowy	1	0,1
					Niedowład połowiczny	1	0,1
					Zawał ściany jelita	1	0,1
					Udar niedokrwienny	1	0,1
					Choroba okluzyjna tętnic obwodowych	1	0,1
					Obrzęk obwodowy	1	0,1
					Zakrzepowe zapalenie żył	1	0,1
					Zakrzepica w obrębie urządzenia	1	0,1
					Zakrzepica zatoki poprzecznej	1	0,1
					Zakrzepica żył	1	0,1
Zakrzepica żył kończyn	1	0,1					

*z czego 2 przypadki uznano za ciężkie zdarzenia niepożądane

**średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

***368 chorych otrzymało w badaniach jedynie ROM. W przypadku pozostałych chorych zastosowano w badaniach zmianę terapii na inną (ang. *switch*). Zdarzenia odnotowane przed zmianą terapii przypisano do grupy placebo, zdarzenia odnotowane po zmianie terapii uwzględniano w grupie ROM

^zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

^^pozostałe 11 z 12 odnotowanych zdarzeń uznano za działania niepożądane

^^^uznane za zdarzenie inne niż ciężkie, niezwiązane z leczeniem

*w tym szpiczak mnogi (2 zdarzenia), chłoniak, ostra białaczka szpikowa, chłoniak z komórek B, przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniak non-Hodgkin (po 1 zdarzeniu)

##w tym rak podstawnokomórkowy (14 zdarzeń), rak płaskonabłonkowy (4 zdarzenia), rak komórek wątroby (3 zdarzenia), choroba Bowen'a i rak jelita grubego (po 2 przypadki), rak piersi, rogiak kolczystokomórkowy, rak płuc, czerniak złośliwy, przerzuty do mózgu, przerzuty do węzłów chłonnych, nowotwór skóry, rak nerki, rak pęcherza (po 1 zdarzeniu)

###dane z abstraktu konferencyjnego *Cines 2012*

@zdarzenia z 12 badań dotyczące zwłóknienia szpiku kostnego, mielofibrozy lub wzrostu stężenia retikulin

@@wymieniono tutaj: ostrą białaczkę szpikową, chłoniaka z limfocytów B, przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniaka, mielofibrozę oraz zaburzenie mieloproliferacyjne;

◇w tym 15 zdarzeń zostało uznane za niezwiązane z leczeniem, a 10 zdarzeń oceniono jako ciężkie

◇◇żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem

◇◇◇przypadek szpiczaka został uznany za związany z leczeniem

3.27.6. Przeciwciała neutralizujące

W populacji ogólnej do 260. tygodnia okresu obserwacji przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 2 (0,3%) chorych. Dla dłuższego okresu obserwacji wskazano, iż przeciwciała te wystąpiły u 3 (0,3%) chorych. W publikacji *Cines 2017* wskazano zaś, że przeciwciała neutralizujące odnotowano łącznie u 6 chorych (populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 113.

Częstość wytworzenia przeciwciał neutralizujących – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
Populacja ogółem						
<i>Rodeghiero 2013</i>	Wytworzenie przeciwciał przeciw ROM	do 260 tyg.	2 (0,3)*	653	b/d	0,2
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	3 (0,3)**	994	b/d	b/d
<i>Cines 2017</i>		do 281 tyg.***	6 (0,6)	1046	b/d	b/d

*zdarzenie ustąpiło po przerwaniu leczenia. Żaden z chorych nie wytworzył przeciwciał wobec endogennego TPO

**żaden z chorych nie wytworzył przeciwciał wobec endogennego TPO

***średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

3.27.7. Krwawienia

Według danych przedstawionych w publikacji *Rodeghiero 2013* u chorych stosujących ROM, epizody krwawienia (włączając lekkie krwawienia) wystąpiły ogółem u 53,9% chorych leczonych romiplostymem (193,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Wśród 1 779 epizodów krwawienia 435 (24,4%) miało miejsce u chorych z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Natomiast

przypadki krwawienia 3. lub wyższego stopnia⁵⁶ wystąpiły u 7,5% (11,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat), podobnie jak przypadki ciężkiego krwawienia⁵⁷ (7,5%, 11,6 na 100 pacjento-lat).

Dla dłuższego okresu obserwacji (do 283. tyg.) wskaźnik liczby krwawień ogółem na 100 pacjento-lat wynosił 205, zaś wskaźnik krwawień o ≥ 3 . stopniu nasilenia i ciężkich krwawień wynosiły odpowiednio 12 i 9,9.

W podgrupie chorych po splenektomii wskaźnik liczby krwotoków na 100 pacjento-lat wynosił 266,1.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 114.

Częstość występowania epizodów krwawienia na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
<i>Rodeghiero 2013</i>	Krwawienie ogółem	do 260 tyg.	352 (53,9)	653	1 779	193,1
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	3 115	205
<i>Rodeghiero 2013</i>	Krwawienie przy liczbie płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	do 260 tyg.	b/d	b/d	435	b/d
<i>Rodeghiero 2013</i>	Krwawienie o ≥ 3 . stopniu nasilenia	do 260 tyg.	49 (7,5)	653	b/d	11,2
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	182	12
<i>Rodeghiero 2013</i>	Ciężkie krwawienia	do 260 tyg.	49 (7,5)	653	b/d	11,6
<i>Cines 2015</i>		do 283 tyg.	b/d	994	151	9,9
Chorzy po splenektomii						

⁵⁶ zgodnie z założeniem badania: 1-łagodne (chory był świadomy objawu/symptomu, ale łatwo go tolerował), 2-umiarkowane (zdarzenie powodowało dyskomfort zakłócający codzienną aktywność), 3-ciężkie (zdarzenie obezwładniające, uniemożliwiające pracę i zaangażowanie w codzienne czynności), 4-zagrażające życiu, 5-prowadzące do zgonu

⁵⁷ zgodnie z założeniem badania: ciężkie krwawienie to krwawienie, które zostało zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane, zebrane na specjalnym formularzu ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *Serious Adverse Event Form*)

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat
<i>Cines 2017</i>	Krwotok	do 281 tyg.*	b/d	391**	b/d	266,1

*średni (SD) czas trwania leczenia 87,3 (75,5) tyg.

**368 chorych otrzymało w badaniach jedynie ROM. W przypadku pozostałych chorych zastosowano w badaniach zmianę terapii na inną (ang. *switch*). Zdarzenia odnotowane przed zmianą terapii przypisano do grupy placebo, zdarzenia odnotowane po zmianie terapii uwzględniano w grupie ROM

Przedstawione w publikacji *Rodeghiero 2013* dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (209-260 tyg.), wskazują iż przynajmniej jedno krwawienie (stopień 3. lub wyższy) odnotowano tylko u 1 (3,7%) dorosłego chorego na ITP stosującego ROM, zaś ciężkich krwawień nie odnotowano u żadnego chorego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 115.

Częstość występowania przypadków chorych z przynajmniej jednym krwawieniem (stopień 3. lub wyższy) lub ciężkim krwawieniem na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ROM	
			n (%)	N
<i>Rodeghiero 2013</i>	Krwawienie o ≥ 3. stopniu nasilenia	209-260 tyg.	1 (3,7)	27
<i>Rodeghiero 2013</i>	Ciężkie krwawienia	209-260 tyg.	0 (0,0)	27

3.28. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Nplate® została przedstawiona na podstawie dokumentu *EMA 2008* [58] i dokumentu *EMA 2018* [59].

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2008*, korzystny wpływ terapii ROM na liczbę płytek krwi został wykazany w randomizowanych badaniach klinicznych. Przedstawiona siła dowodów dla ROM jest niezbyt często spotykana w przypadku chorób rzadkich do których należy ITP, a wpływ terapii ROM należy rozważać w kontekście faktu, iż ITP jest chorobą zagrażającą życiu w przypadku której możliwości terapeutyczne są ograniczone. W populacji chorych po splenektomii, opornych na kortykosteroidy i immunoglobuliny, ROM może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy (szczególnie w przypadku chorych, którzy nie odpowiedzieli na obecnie refundowany ELT). W dokumencie tym wskazano, iż biorąc pod uwagę zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem ROM tj. zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku, trombocytopenię, zdarzenia zakrzepowozatorowe, nowotwory złośliwe, immunogenność i wpływ na czynność nerek oraz wyniki dotyczące skuteczności terapii ROM, można stwierdzić, że **korzyści z leczenia przewyższają zagrożenia**.

W dokumencie wydanym przez EMA w 2018 roku wskazano, iż terapia ROM w porównaniu do PLC pozwala na zwiększenie liczby płytek krwi. W przypadku terapii ROM odsetek chorych u których wystąpiła trwała odpowiedź na leczenie był istotnie statystycznie większy niż w przypadku placebo. Obserwowane wyniki skuteczności leczenia były spójne w poszczególnych grupach wiekowych. Korzyści wykazano także w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Dane przedstawione dla populacji pediatrycznej są zgodne z danymi dla osób dorosłych. Według EMA obserwowane wyniki są także istotne klinicznie, w szczególności w kontekście rozpatrywanej populacji chorych tj. chorych pediatrycznych nieodpowiadających na I linię leczenia. W badaniach z dłuższym okresem obserwacji wyraźniej wykazano, iż terapia ROM wpływa na obniżenie częstości występowania krwawień oraz zmniejszenie częstości stosowania terapii ratującej. Ogółem zdarzenia niepożądane obserwowane w przypadku populacji pediatrycznej są spójne z tymi wykazanymi w przypadku osób dorosłych i wskazanymi w *ChPL Nplate®*, dlatego też nie wpływają one na zmianę profilu bezpieczeństwa ROM. W dotychczas rozpatrywanym okresie obserwacji,

uzyskane dane wskazują, iż terapia ROM jest dobrze tolerowana. Częstość przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była niewielka a związek między poszczególnymi zdarzeniami a ROM jest niejednoznaczny. W populacji chorych na ITP z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego, **stosunek korzyści do zagrożeń dla ROM jest zatem pozytywny.**

3.29. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Nplate®;
- ⊕ dane ze strony internetowej ADRReports;
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC;
- ⊕ FDA 2017;
- ⊕ komunikat URPLW MiPB 2010;
- ⊕ komunikat URPLW MiPB 2011;
- ⊕ komunikatu PRAC 2016.

3.29.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu PRAC 2016

W dokumencie wskazano, iż na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek ryzyka do korzyści dla produktu leczniczego Nplate® w zatwierdzonym wskazaniu (wskazaniach) pozostaje niezmienny. W kolejnym raporcie PSUR podmiot odpowiedzialny powinien dokładnie monitorować przypadki eozynofilii i objawów układowych, agranulocytozy, czerwienicy, niehematologicznych nowotworów złośliwych, zaćmy, krwotoku siatkówkowego, śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc.

3.29.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2017

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informacje, że stosowanie romiplostymu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej zdarzeń

niepożądanych. Informacje te są spójne z informacjami przedstawionymi na podstawie aktualnej wersji *ChPL Nplate®*, omówionej szczegółowo w rozdziale 3.31.3.

Progresja zespołów mielodysplastycznych (MDS, ang. *myelodysplastic syndromes*) do ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*).

W badaniach klinicznych obejmujących chorych z MDS leczonych romiplostymem obserwowano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej. W randomizowanych, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym w którym uczestniczyli chorzy z trombocytopenią o ciężkim stopniu nasilenia, u których ryzyko MDS było ocenione według Międzynarodowej Skali Prognostycznej jako niskie lub umiarkowane, konieczne było przedwczesne przerwanie badania z uwagi na większą liczbę przypadków AML obserwowaną w grupie stosującej romiplostym. W czasie 58 tygodni badania, progresję do AML odnotowano u 10 (6,0%) chorych w grupie badanej i u 4 (4,8%) chorych w ramieniu kontrolnym (HR⁵⁸ (95%CI) = 1,20 (0,38; 3,84)). W czasie 5 lat fazy przedłużonej badania, progresję do AML wykazano u 20 (11,9%) spośród 168 chorych stosujących ROM i 9 (11,0%) z 82 chorych w grupie placebo. W jednoramiennym badaniu, w którym ROM podawano 72 chorym z MDS związanym z trombocytopenią, u 8 (11,1%) chorych zgłoszono prawdopodobną progresję do AML, a potwierdzona progresję do AML odnotowano u 3 (4,2%) spośród tych chorych.

Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna.

Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Powikłania te mogą wynikać ze zwiększenia liczby płytek krwi przy stosowaniu leku Nplate®. Zakrzepica żyły wrotnej była zgłaszana u chorych z przewlekłą chorobą wątroby otrzymujących lek Nplate®. Aby zminimalizować ryzyko powikłań zakrzepowych / zakrzepowo-zatorowych, nie należy stosować leku Nplate® w celu normalizacji liczby płytek krwi.

⁵⁸ ang. *hazard ratio* – hazard względny

Utrata odpowiedzi na romiplostym

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności.

Dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych

Lek Nplate® badano w ramach 2 randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z placebo, które były identyczne w zakresie metodyki z wyjątkiem tego, że w badaniu 1 analizowano chorych bez splenektomii, a w badaniu 2 uczestniczyli chorzy po splenektomii. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą również z otwartego badania jednoramiennego, w którym chorzy otrzymywali lek Nplate® przez dłuższy czas w ramach fazy przedłużonej.

W badaniach kontrolowanych z placebo ból głowy był najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, występującym u 35% chorych otrzymujących lek Nplate® i 32% chorych otrzymujących placebo. Bóle głowy miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie. Wśród 142 chorych z przewlekłym ITP którzy otrzymali ROM w badaniu jednoramiennym w ramach fazy przedłużonej, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona do raportowanej w badaniach kontrolowanych z placebo.

Następujące zdarzenia niepożądane zostały stwierdzone po dopuszczeniu na rynek produktu leczniczego Nplate®:

- ⊕ bolesny rumień kończyny;
- ⊕ nadwrażliwość;
- ⊕ obrzęk naczyńioruchowy.

W raporcie FDA podkreślono, iż nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstotliwości występowania zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, czy też ustalenie ich związku przyczynowego z narażeniem na ROM lek, gdyż reakcje te są zgłaszane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości.

3.29.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.29.3.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Chorych należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi tej terapii. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek.

W razie zauważenia u chorych utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u chorego utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim

osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym chorym ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór antytrombiny III, zespół antyfosfolipidowy), chorym w zaawansowanym wieku, chorym długotrwale unieruchomionym, chorym z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, chorym po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, chorym otyłym i palącym. U chorych z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach chorych romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki.

Błędy medyczne

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Nplate® zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki. U dzieci i młodzieży w niektórych przypadkach dokładne dawkowanie produktu jest uzależnione od dodatkowego etapu w procedurze rozcieńczenia roztworu po rozpuszczeniu, co może zwiększać ryzyko błędów medycznych.

Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nplate® i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem leczniczym Nplate® należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki

leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U chorych otrzymujących produkt leczniczy Nplate® należy kontrolować liczbę płytek krwi.

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych

Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u chorych dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych. Zwłaszcza u chorych w wieku powyżej 60. r.ż., u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych obejmujących leczenie romiplostymem u chorych z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u chorych z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u chorych otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u chorych z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako chorzy z niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB-1, ang. *refractory anemia with excess of blasts*) niż u chorych z MDS o mniejszym ryzyku.

Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych.

Utrata odpowiedzi na romiplostym

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym.

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w nieklinicznych badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u chorych może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od wykonania splenektomii, jednakże objawy te obserwowano częściej u chorych po przebytej splenektomii. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u chorych leczonych romiplostymem.

3.29.3.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W oparciu o analizę danych pochodzących od wszystkich dorosłych chorych na ITP, otrzymujących romiplostym (ROM) w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, całkowity odsetek chorych z działaniami niepożądanymi, leczonych ROM, wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na ROM w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem leczniczym Nplate® są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące u chorych stosujących produkt leczniczy Nplate®. Częstość występowania została opisana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Kody według klasyfikacji ICD-10 przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 116.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ROM

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych (J00-J06) Zapalenie błon śluzowych nosa (J31.0)**	Bardzo często
	Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie gardła** Zapalenie spojówek** Infekcje uszu** Zapalenie zatok**	Często
	Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego Małopłytkowość Niedokrwistość	Często
	Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (T78.4)*	Bardzo często
	Obrzęk naczynioruchowy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie Dna	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Często
	Depresja Nieprawidłowe marzenia senne	Niezbyt często
	Ból głowy (G44.4)	Bardzo często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Migrena Parestezje	Często
	Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często
	Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca)	Często
	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zapalenie żył Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica Erytromelalgia	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła (K12.1)**	Bardzo często
	Zatorowość płucna	Często
	Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania	Niezbyt często
	Ból w nadbrzuszu (R10.1)**	Bardzo często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność	Często
	Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przełykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd Wybroczyny Wysypka	Często
	Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbączka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Sztwność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Obecność białka w moczu	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania Obrzęki obwodowe**	Często
	Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Słuczenie	Często

*reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

**dodatkowe działania niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Nplate® [5] oraz Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [19]

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, 282 chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczono romiplostymem, w ramach 2 badań kontrolowanych oraz 3 badań bez grupy kontrolnej. Mediana czasu trwania ekspozycji

wynosiła 65,4 tygodnia. Ogólny profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu obserwowanego u osób dorosłych. Informacje na temat działań niepożądanych u dzieci i młodzieży pochodzą z każdego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z uwzględnieniem randomizacji (2 kontrolowane badania kliniczne) oraz z całościowego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa (2 kontrolowane badania kliniczne i 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej) w przypadku dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Częstość ich występowania była o co najmniej 5% większa w grupie leczonej romiplostymem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a wśród chorych leczonych romiplostymem wynosiła co najmniej 5%.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia, chorujących na pierwotną małopłytkowość immunologiczną należały: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, biegunka, wysypka, gorączka, wylew podskórny (zgłaszane bardzo często, u $\geq 1/10$ chorych), a także zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, plamica oraz obrzęk związany z pokrzywką i obrzęk obwodowy (zgłaszane często, u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ chorych).

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie zatok oraz obrzęk obwodowy stanowiły dodatkowe działania niepożądane w porównaniu z działaniami niepożądanymi odnotowanymi u osób dorosłych.

Niektóre z działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych występowały częściej u dzieci i młodzieży, np. kaszel, biegunka, wysypka, gorączka i wylew podskórny (zgłaszane bardzo często, u $\geq 1/10$ chorych) oraz plamica i pokrzywka (zgłaszane często, u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ chorych).

3.29.3.3. Omówienie wybranych działań niepożądanych

Epizody krwawienia

W całym programie badań klinicznych związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną u osób dorosłych obserwowano odwrotną zależność pomiędzy epizodami krwawienia i liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3 . stopnia) epizody krwawienia

wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $<30 \times 10^9 /l$. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2 . stopnia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $<50 \times 10^9/l$. Nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej częstości występowania krwawień między chorymi leczonymi produktem leczniczym Nplate® a przyjmującymi placebo.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych u 9 chorych zgłoszono epizod krwawienia uznany za ciężki (5 chorych (6,0%) przyjmujących romiplostym, 4 chorych (9,8%) otrzymujących placebo; iloraz szans (romiplostym/placebo) = 0,59; 95% CI = 0,15; 2,31). Zdarzenia w postaci krwawień o stopniu nasilenia 2. lub więcej zgłosiło 15% chorych otrzymujących romiplostym oraz 34% chorych w otrzymujących placebo (iloraz szans (romiplostym/placebo) = 0,35; 95% CI = 0,14; 0,85).

W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży średnia (SD) liczba złożonych epizodów krwawienia wyniosła 1,9 (4,2) w grupie przyjmującej romiplostym i 4,0 (6,9) w grupie otrzymującej placebo.

Trombocytoza

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zaraportowano 3 przypadki trombocytozy, $n = 271$. U żadnego z 3 chorych nie zanotowano klinicznych następstw w związku ze zwiększeniem liczby płytek krwi.

U dzieci i młodzieży trombocytoza występowała niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $<1/100$ chorych), a liczba przypadków wyniosła 1 (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,4% (1) dla trombocytozy stopnia ≥ 3 . lub ciężkiej trombocytozy.

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania produktu leczniczego

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych zaraportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, $n = 271$.

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u dorosłych chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) przedwcześnie zakończono leczenie romiplostymem, ponieważ stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u chorych leczonych romiplostymem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u chorych z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u chorych z MDS o mniejszym ryzyku. Całkowity czas przeżycia był zbliżony do grupy placebo.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych u 4 spośród 271 chorych przerwano podawanie romiplostymu z powodu złogów retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych chorych wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego. W obecnie trwającym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży wśród chorych, u których w czasie trwania badania pobrano drogą biopsji szpik kostny możliwy do oceny, zwiększenie ilości włókien retykulinowych stwierdzono u 5 spośród 27 chorych (18,5%) w kohorcie 1 oraz u 2 spośród 4 chorych (50,0%) w kohorcie 2. Jednak u żadnego z chorych nie wykazano zaburzeń szpiku kostnego niezgodnych z podstawowym rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej na początku lub w trakcie leczenia.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem chorych dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną badano przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi. U 5,8% oraz 3,9% chorych stwierdzono powstawanie przeciwciał wiążących, skierowanych odpowiednio przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie, natomiast jedynie u 2 chorych (0,4%) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu, jednak przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną. Po 4 miesiącach od zakończenia podawania produktu leczniczego u obu tych chorych uzyskano wynik ujemny na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko romiplostymowi. Częstość występowania wcześniej istniejących przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie wynosiła odpowiednio 8,0% i 5,4%.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 7,8% (22/282). Na początku badania u 2 spośród 22 chorych odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego romiplostym. Ponadto u 2,5% (7/282) chorych stwierdzono rozwój przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi o działaniu neutralizującym. Łącznie u 3,2% (9/282) chorych zaobserwowano obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO w jakimkolwiek czasie trwania terapii romiplostymem. U 2 na 9 chorych odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego TPO.

W badaniu postmarketingowym (zastosowano rejestr chorych) wzięło udział 19 chorych z populacji dzieci i młodzieży. Po zastosowaniu terapii u 3 chorych stwierdzono występowanie przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi. Wśród nich u jednego chorego stwierdzono również obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko TPO. Do badania włączono również 184 dorosłych. Wśród tych osób, po leczeniu przeciwciała wiążące skierowane przeciwko romiplostymowi wystąpiły u 7 chorych. U 1 chorego stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Łącznie u 4 chorych dorosłych odnotowano rozwój przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO bez działania neutralizującego. Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. W przypadku podejrzenia powstania przeciwciał neutralizujących należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu uzyskania informacji dotyczących testów do oznaczania przeciwciał.

3.29.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB

3.29.4.1. Komunikat URPLW MiPB 2010

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2010 roku dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu Nplate® poinformowano, iż u chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny odnotowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej. W komunikacie wskazano, iż wartości progowe liczby płytek krwi, przy których należy zmniejszyć dawkę romiplostymu i przerwać leczenie zostały obniżone

odpowiednio do $>150 \times 10^9/l$, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zakrzepów / zakrzepów z zatorami. Wskazano także, iż romiplostymu nie należy stosować u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonej agonistami TPO.

3.29.4.2. Komunikat URPLW MiPB 2011

W komunikacie wydanym przez URPLW MiPB w 2011 roku wskazano, iż w oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania klinicznego z udziałem chorych z małopłytkowością, której towarzyszą zespoły mielodysplastyczne stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u chorych leczonych romiplostymem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. W komunikacie wskazano także, iż pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Nplate® wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Produktu leczniczego Nplate® nie wolno stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u chorych dorosłych u w podeszłym wieku powinno zostać potwierdzone poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością. Obecność zespołów mielodysplastycznych musi zostać wykluczona. U chorych w wieku powyżej 60. r.ż., u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Nplate® oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

3.29.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nplate®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem,**

w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie *ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do października 2018 roku.

Tabela 117.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Nplate®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	621
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	935
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 073
Zaburzenia układu immunologicznego	70
Zaburzenia endokrynologiczne	29
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	225
Zaburzenia psychiczne	181
Zaburzenia układu nerwowego	636
Zaburzenia w obrębie oka	76
Zaburzenia ucha i błędnika	30
Zaburzenia serca	431
Zaburzenia naczyniowe	647
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	679
Zaburzenia żołądka i jelit	534
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	156
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	372
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	386
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	249
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	30
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	65
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	27
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 833
Badania diagnostyczne	1 550
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	506
Uwarunkowania społeczne	42
Procedury medyczne i chirurgiczne	445

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	7

Łącznie odnotowano 12 835 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Nplate® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Zdarzenia te odpowiadały profilowi bezpieczeństwa ROM przedstawionemu w ChPL.

3.29.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania romiplostymu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 118.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Nplate®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	837
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 090
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 362
Zaburzenia układu immunologicznego	102
Zaburzenia endokrynologiczne	41
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	291
Zaburzenia psychiczne	364
Zaburzenia układu nerwowego	1 194

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia w obrębie oka	149
Zaburzenia ucha i błędnika	67
Zaburzenia serca	495
Zaburzenia naczyniowe	812
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	855
Zaburzenia żołądka i jelit	815
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	203
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	609
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	801
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	307
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	32
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	80
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	32
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 978
Badania diagnostyczne	2 437
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 142
Uwarunkowania społeczne	73
Procedury medyczne i chirurgiczne	640
Kwestie związane z produktem	16

U chorych leczonych romiplostymem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia krwi i układu chłonnego, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Zdarzenia te odpowiadały profilowi bezpieczeństwa ROM przedstawionemu w ChPL.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących romiplostym względem eltrombopagu w populacji docelowej (zarówno w przypadku osób dorosłych jak i dzieci);

-
- ⊕ homogeniczność badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego ROM vs ELT w populacji chorych dorosłych i dzieci można ocenić na co najwyżej średnią w związku z czym wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością (szczegółowy opis oceny homogeniczności badań zamieszczono w rozdziale 3.8.5). Pomimo wskazanych różnic porównanie to zdecydowano się wykonać w celu przedstawienia dostępnych dowodów naukowych odpowiadających na pytanie określone w schemacie PICO dla niniejszej analizy;
 - ⊕ w populacji chorych dorosłych, u których wykonano splenektomię pośrednie porównanie skuteczności ROM względem ELT było możliwe tylko dla 2 punktów końcowych tj. częstości występowania odpowiedzi płytkowej i trwałej odpowiedzi płytkowej. Nie zidentyfikowano wspólnych punktów końcowych (z uwagi na zastosowane różne kwestionariusze pomiaru jakości życia chorych) pozwalających porównać jakość życia chorych w tej populacji, dlatego też dla tego punktu końcowego zestawiono dostępne wyniki dla obu leków oraz podjęto próbę zinterpretowania wyników dostępnych dla obu leków;
 - ⊕ w badaniu *Cheng 2011* trwała odpowiedź płytkowa dla ELT została oceniona w ramach analizy *post-hoc*, co może obniżyć wiarygodność wnioskowania na podstawie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego;
 - ⊕ w populacji pediatrycznej pośrednie porównanie skuteczności ROM względem ELT było możliwe tylko dla 2 punktów końcowych tj. częstości występowania odpowiedzi płytkowej i częstości zastosowania leczenia ratunkowego. Nie zidentyfikowano wspólnych punktów końcowych pozwalających porównać na podstawie dostępnych publikacji jakość życia chorych w tej populacji (z uwagi na zastosowane różne kwestionariusze pomiaru jakości życia chorych), dlatego też dla tego punktu końcowego zestawiono dostępne wyniki dla obu leków oraz podjęto próbę zinterpretowania wyników dostępnych dla obu leków;
 - ⊕ w populacji chorych dorosłych, u których wykonano splenektomię pośrednie porównanie bezpieczeństwa ROM vs ELT było możliwe tylko dla oceny częstości występowania krwawień. Wyniki porównania pośredniego dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla populacji obejmującej łącznie chorych po splenektomii oraz bez wykonanej splenektomii;
-

- ⊕ w badaniu *Kuter 2008* większość danych odnośnie bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie. Populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane, a w publikacji *Kuter 2008* wskazano na brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy chorymi po splenektomii oraz bez splenektomii. Podejście takie jest zgodne z wytycznymi HTA, które wskazują na możliwość, a niekiedy nawet zasadność przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa w populacji szerszej niż wnioskowana – umożliwia to bowiem przedstawienie wszystkich dostępnych dowodów dot. bezpieczeństwa stosowania analizowanego leku;
- ⊕ w przypadku wyników z włączonych do analizy badań jednoramiennych oraz danych ze zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych większość danych odnośnie bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji chorych po splenektomii i bez splenektomii łącznie, niemniej jednak wyniki te przedstawiono jedynie w ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa ROM, a więc ponownie w ten sposób zaprezentowano wszystkie dostępne dane dot. bezpieczeństwa stosowania ROM;
- ⊕ w ocenie jakości życia chorych, z powodu braku danych dotyczących liczebności grup chorych w podziale na splenektomię / brak splenektomii oraz interwencję (ROM/PLC) w publikacji *George 2009*, w celu przeprowadzenia obliczeń statystycznych przyjęto liczebność chorych we wspomnianych podgrupach zgodnie z populacją ITT przedstawioną w publikacji *Kuter 2008*. W przypadku domeny zdrowie reprodukcyjne kobiet jako N przyjęto liczbę kobiet w analizowanych podgrupach zgodnie z populacją ITT. Niemniej jednak uzyskane odsetki należy interpretować z ostrożnością;
- ⊕ w populacji osób dorosłych część wyników badania *Kuter 2008*, *Cheng 2011* oraz [REDACTED] nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono również dane pochodzące z publikacji zawierających dodatkowe wyniki do tych badań np. *EMA 2008*, *STA 2008*, *GSK 2010* [REDACTED];
- ⊕ w pediatrycznej populacji część wyników *Tarantino 2016*, *Bussel 2011*, *Elalfy 2011*, *PETIT*, badania nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też, podobnie jak w populacji osób dorosłych, w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z publikacji zawierających dodatkowe wyniki do tych badań np. abstraktów konferencyjnych, dokumentu *EMA 2018* czy raportu *GSK 2017*;

- ⊕ w populacji osób dorosłych w badaniu *Kuter 2008* u chorych stosowano nieco odmienny schemat dostosowywania dawki ROM niż zalecany w ChPL (tj. w ramach inicjacji leczenia do czasu uzyskania liczby płytek krwi powyżej $50 \times 10^9/l$ intensyfikacja dawki polegała na zwiększaniu dawki o $2 \mu g/kg$ m.c. co 1 lub 2 tyg. zamiast o $1 \mu g/kg$ m.c.). Różnice zidentyfikowano także w odniesieniu do maksymalnej dopuszczalnej dawki ROM w ciągu tygodnia ($15 \mu g/kg$ zamiast $10 \mu g/kg$ m.c.). Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z wynikami badania *Kuter 2008*, u chorych po splenektomii średnia tygodniowa dawka ROM przez cały okres obserwacji (tj. do 24 tygodnia) wynosiła poniżej $5 \mu g/kg$ m.c. ([REDACTED] ⁵⁹);
- ⊕ w pediatrycznej populacji w badaniu *Busse 2011* u chorych możliwe było zastosowanie nieco odmiennego schematu dostosowywania dawki ROM niż zalecany w ChPL (tj. np. zmiana o $2 \mu g/kg$ m.c. zamiast o $1 \mu g/kg$ m.c.). Różnice zidentyfikowano także w odniesieniu do maksymalnej dopuszczalnej dawki ROM stosowanej w badaniu *Elalfy 2011* w ciągu tygodnia ($5 \mu g/kg$ zamiast $10 \mu g/kg$ m.c.);
- ⊕ w populacji osób dorosłych w badaniu *Cheng 2011* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat rodzaju leków dozwolonych do stosowania w ramach terapii ratującej, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki;
- ⊕ w badaniu *PETIT* u niewielkiego odsetka chorych ($17,8\%$ i $9,1\%$ odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) czas trwania ITP wynosił poniżej 12 miesięcy. Podobnie, do badania *Tarantino 2016* włączano chorych z przetrwałą postacią ITP, tj. trającą co najmniej 6 miesięcy. Należy jednak podkreślić, iż kryterium to było zgodne z definicją ASH dla przewlekłej ITP obowiązującą w momencie opracowywania protokołu badania, tj. z 1996 r. (ówczesne wytyczne definiowały przewlekłą ITP jako utrzymującą się ponad 6 miesięcy, natomiast obecnie postać przewlekła to ITP o czasie trwania >12 miesięcy od rozpoznania);
- ⊕ w przypadku danych odnośnie oceny wpływu ITP na życie chorego – ocena przez opiekuna chorego, przedstawionych w raporcie z ab. konf. *Mathias 2015*, wyniki

przedstawiono dla mniejszej liczby chorych niż wskazano w publikacji *Mathias 2016*, w związku z tym należy je traktować z niepewnością;

- ⊕ w przypadku badań *Tarantino 2016* i *PETIT/PETIT2* analiza częstości występowania odpowiedzi w podgrupach chorych została przeprowadzona dla niewielkiej grupy chorych. Dlatego też wyniki należy interpretować z ostrożnością, zwłaszcza że autorzy badania *Tarantino 2016* podkreślają, iż nie było ono zaprojektowane w celu wykrycia różnic między grupami w podgrupach chorych wyszczególnionych ze względu na wiek;
 - ⊕ w przypadku analizy jakości życia z badania *Tarantino 2016* ocena poszczególnych wersji kwestionariusza była prowadzona przy ograniczonej liczebności podgrup. Wyniki należy interpretować z ostrożnością, zwłaszcza, że autorzy badania *Mathias 2016* podkreślają, iż badanie *Tarantino 2016* nie zostało zaprojektowane specjalnie w celu oceny wpływu ROM na jakość życia chorych (ocena jakości życia nie stanowiła bowiem w badaniu pierwszorzędowego punktu końcowego). Niemniej jednak należy podkreślić, iż w opinii autorów badania *Mathias 2016* otrzymane wyniki dotyczące jakości życia w ocenie chorych mogą być zaniżone w stosunku do tych uzyskiwanych w rzeczywistej praktyce z powodu konieczności częstszych niż normalnie wizyt chorych w ośrodkach badawczych – tak więc należy traktować te wyniki jako konserwatywne;
 - ⊕ autorzy badania *Tarantino 2016* wskazują, iż różnice między grupami dotyczące liczby złożonych epizodów krwawienia i częstości występowania krwawień nie były analizowane jako część pierwotnej analizy, ze względu na zastosowaną procedurę sekwencyjnego testowania, w której dla częstości podawania leków ratunkowych nie wykazano znaczącej różnicy między grupami. W związku z powyższym, złożone epizody krwawienia analizowano w ramach analizy *post-hoc*;
 - ⊕ w badaniu *Bussel 2011*, *Bussel 2015a* i *Elalfy 2011* uczestniczyła niewielka liczba chorych co może wpływać na ograniczenie wiarygodności danych z tych badań. Należy jednak zauważyć, iż ITP jest chorobą rzadką dlatego badania te włączono do raportu jako najlepsze dostępne dane dla ocenianej interwencji w populacji docelowej, w celu przedstawienia wszystkich dostępnych dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ROM;
 - ⊕ w opinii autorów badania *Bussel 2011* możliwość stosowania przez chorych terapii ratunkowej mogło zaburzać wiarygodną ocenę krwawień (dane dla chorych
-

stosujących leczenie ratunkowe wykluczono z badania wyłącznie w przypadku oceny odpowiedzi płytkowej);

- ⊕ w badaniach *PETIT* i *PETIT2* krwawienia oceniano m.in. w skali WHO, która w opinii autorów tych badań nie jest najbardziej odpowiednim narzędziem do oceny krwawień u chorych na ITP, dlatego też wyniki dot. krwawień dla ELT należy interpretować z ostrożnością. W badaniu *Tarantino 2016* natomiast zdarzenia niepożądane, w tym krwawienia, oceniano zgodnie z kryteriami CTCAE w wersji 3.0;

- ⊕ [REDACTED]

- ⊕ w badaniu *Cines 2017* część chorych otrzymała zamiast PLC terapię PLC/SOC (ang. *standard of care* – terapia standardowa). W badaniu *Mazza 2016* u niewielkiego odsetka chorych z populacji ogólnej zmieniono jednego agonistę receptora TPO na drugi. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu *Mazza 2016* wcześniejszą splenektomię wykonano jedynie u 20% chorych stosujących w badaniu ROM oraz u około 10% chorych otrzymujących ELT. Ponadto, wyniki z badania *Mazza 2016* należy traktować

z ostrożnością, gdyż nie podano w nim informacji o stosowaniu się chorych do zaleceń terapeutycznych i czasie trwania terapii;

⊕ [REDACTED]

- ⊕ część wyników (oznaczonych odpowiednim komentarzem pod tabelami z wynikami) przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiążę się z nimi ryzyko niepewności;
- ⊕ część danych uwzględnionych w raporcie z publikacji *Busse 2015a*, *Cines 2015*, *Cines 2017*, *Gernsheimer 2010*, *GSK 2010*, *STA 2008*, *Tarantino 2016* i *Weitz 2012*, przedstawiono w ramach analizy *post-hoc*.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

A. Populacja dorosłych

Ocena skuteczności

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego w populacji chorych po splenektomii

Skuteczność romiplostymu względem placebo została oceniona na podstawie badania *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Analiza skuteczności ROM wykazała jego wyższą skuteczność względem PLC w odniesieniu do zmiany jakości życia chorych ocenianej za pomocą kwestionariusza ITP-PAQ po 24 tyg. terapii. Istotną statystycznie różnicę odnotowano dla 4 skal kwestionariusza ITP-PAQ (objawy, niepokój, aktywność społeczna, zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem). Ponadto, dla objawów, niepokoju, aktywności społecznej i objawów menstruacyjnych kobiet zmianę względem wartości początkowej, jak również dla różnicy względem braku zastosowania stałej terapii

można uznać za istotną klinicznie⁶⁰. Podobnie, za zmianę istotną klinicznie uznano różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny płodności (u kobiet). Dla zdrowia psychicznego i ogólnej jakości życia różnicę istotną klinicznie wykazano dla zmiany względem wartości początkowych.

Jakość życia oceniano także za pomocą skal EQINDEX i EQVAS kwestionariusza EQ5D. W grupie stosującej ROM w obu skalach po 24 tygodniach nastąpiła poprawa wyniku względem wartości początkowych, natomiast u chorych stosujących PLC nastąpiło pogorszenie wyniku. Różnica pomiędzy grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Znamiennej statystycznie przewagą ROM względem PLC wykazano również w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem, jak również trwałej odpowiedzi płytkowej. Niskie wartości parametrów NNT (tj. 2-4) wskazują na dużą siłę interwencji. Ponadto, czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych ROM niż PLC.

Wykazano także, że po zastosowaniu terapii ROM liczba chorych, która zaprzestała stosować leczenie wspomagające była znamiennej statystycznie wyższa, a liczba chorych przyjmujących doraźne leczenie ratunkowe istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą kontrolną. Dla powyższych zmiennych dychotomicznych uzyskano niskie wartości parametru NNT (tj. 2-4), co świadczy o dużej sile interwencji.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie w populacji chorych po splenektomii

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

⁶⁰ za istotną klinicznie różnicę uznawano zmianę wyniku kwestionariusza po 24. tygodniach o co najmniej 8-12 punktów dla: objawów, niepokoju, zdrowia psychicznego, aktywności społecznej, objawów menstruacyjnych kobiet, płodności i ogólnej jakości życia oraz od 10-15 dla zmęczenia i aktywności

Wykonane zestawienie wyników dotyczących jakości życia⁶¹ wykazało, że zarówno dla porównania ROM vs PLC, jak i ELT vs PLC można zaobserwować znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść grup badanych. Jak wspomniano powyżej, w badaniu *Kuter 2008* chorzy po splenektomii w wyniku zastosowania terapii romiplostymem wykazali istotnie statystycznie większą poprawę w wynikach kwestionariusza ITP-PAQ, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w 4 z 10 skal ITP-PAQ, tj.: objawy, niepokój, aktywność społeczna oraz zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem. Z kolei, w badaniu *Cheng 2011* zaobserwowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść ELT w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36v2 dla domeny oceniającej ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalności, ograniczeń związanych ze stanem emocjonalnym oraz komponenty psychiczne ogółem. Istotną statystycznie przewagę ELT nad PLC wykazano także w przypadku wyniku ogólnego w skali FACT-Th6.

Analiza skuteczności wykazała znamienne statystycznie przewagę ROM nad ELT w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem. Niska wartość parametru NNT równa 4, wskazuje na dużą siłę interwencji – ROM względem obecnie refundowanego TPO-RA – ELT. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla częstości występowania trwałej odpowiedzi na leczenie.

ROM vs ELT – uzupełniająca ocena na podstawie badania retrospektywnego w populacji chorych po splenektomii

W retrospektywnym badaniu *Mazza 2016*, w czasie 260 tyg. odpowiedź na leczenie ogółem wystąpiła u zbliżonego odsetka chorych w grupie stosującej ROM i w grupie otrzymującej ELT. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w badaniu także w przypadku oceny częstości występowania u chorych całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie i braku odpowiedzi na leczenie. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu

⁶¹ ze względu na zastosowanie odmiennych kwestionariuszy oceny jakości życia we włączonych do analizy badaniach dla ROM i dla ELT, nie wykonano porównania pośredniego dla tego punktu końcowego. Jednakże biorąc pod uwagę, iż ocena jakości życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, zdecydowano się na wykonanie zestawienia wyników dla badań porównujących ROM vs PLC (populacja dorosłych chorych po splenektomii – badanie *Kuter 2008*) oraz ELT vs PLC (populacja chorych ogółem – badanie *Cheng 2011*)

tym wcześniejszą splenektomię wykonano jedynie u 20% chorych stosujących w badaniu ROM oraz u około 10% chorych otrzymujących ELT. Ponadto, wyniki z badania *Mazza 2016* należy traktować z ostrożnością, gdyż nie podano w nim informacji o stosowaniu się chorych do zaleceń terapeutycznych i czasie trwania terapii.

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM – ocena na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych w populacji dorosłych chorych po splenektomii

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM została wykonana w oparciu o wyniki 3 jednoramiennych badań eksperymentalnych *Busseł 2009*, *Kuter 2013* oraz *Janssens 2015*.

Wyniki dot. odpowiedzi na leczenie były zróżnicowane i zależne od okresu obserwacji, różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać z różnic w definiowaniu punktu końcowego.

Odpowiedź płytkowa w badaniu *Janssens 2015* (oceniając po maksymalnie 208 tyg.⁶²) oraz w badaniu *Kuter 2013* (oceniając po maksymalnie 277 tyg.)⁶³ uzyskało odpowiednio 88% i 90,5% chorych. Z kolei, w badaniu *Busseł 2009* w okresie 52 tygodni częstość występowania odpowiedzi płytkowej⁶⁴ wyniosła 61,4%.

Ponadto, w badaniu *Janssens 2015* wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych odnotowano u ok. 92% chorych.

Ocena bezpieczeństwa

ROM vs PLC – ocena na podstawie badania randomizowanego

Bezpieczeństwo ROM względem PLC zostało ocenione na podstawie badania *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Populacja chorych po splenektomii

⁶² odpowiedź płytkowa definiowana jako podwojenie początkowej liczby płytek krwi oraz uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$

⁶³ odpowiedź płytkowa definiowana jako uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$

⁶⁴ uzyskanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz podwojenie wartości początkowych bez leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ostatnich 8 tygodni

Analiza zidentyfikowanych punktów końcowych tj. częstość występowania zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych i krwawień, dla większości z nich nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykazano jednak, że częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem oraz konieczność zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego związanego z epizodem krwawienia były istotnie statystycznie niższe u chorych stosujących ROM. Istotnym jest również odnotowanie faktu, że dla istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego jakim jest częstość występowania krwawień o co najmniej 3. stopniu nasilenia, pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami częstość ich występowania była o około 10% niższa w grupie ROM.

Populacja chorych po splenektomii i bez splenektomii

Przedstawienie wyników dla populacji obejmującej zarówno chorych po splenektomii oraz tych, u których jej nie wykonano, umożliwiło zaprezentowanie znacznie obszerniejszych danych dot. bezpieczeństwa stosowania ROM. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zgonów, ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Spośród działań niepożądanych istotną statystycznie różnicę na korzyść PLC odnotowano jedynie dla bólu głowy oraz bólu mięśni (wynik ogółem dla działań niepożądanych nie był istotny statystycznie).

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla większości analizowanych punktów końcowych nie wykazała różnic pomiędzy grupami. Istotną statystycznie przewagę PLC wykazano jedynie dla częstości występowania zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności, bólu mięśni i bólu barku. U żadnego z chorych z grupy ROM i PLC nie zaobserwowano przeciwciał skierowanych przeciwko ROM lub TPO.

Wykazano natomiast, że czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem był znamienne statystycznie dłuższy u chorych stosujących ROM niż PLC.

Profil bezpieczeństwa ROM na podstawie wyników badania *Kuter 2008* jest spójny z profilem bezpieczeństwa określonym na podstawie ChPL.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie

Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz *Cheng 2011* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Populacja chorych po splenektomii

Analiza bezpieczeństwa ROM względem ELT możliwa była jedynie dla oceny częstości występowania krwawień. Porównanie pośrednie ROM i ELT dotyczące częstości występowania krwawień o ≥ 2 . i o ≥ 3 . stopniu nasilenia nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami.

Populacja chorych po splenektomii i bez splenektomii

Analiza bezpieczeństwa ROM względem ELT wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu leków są zbliżone. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała, że dla większości punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Jedynie w odniesieniu do częstości występowania: bezsenności, zawrotów głowy i niestrawności wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść eltrombopagu.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ROM – ocena na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych

Profil bezpieczeństwa ROM na podstawie wyników jednoramiennych badań eksperymentalnych jest spójny z profilem bezpieczeństwa określonym na podstawie ChPL.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ROM została wykonana w oparciu o wyniki 4 jednoramiennych badań eksperymentalnych *Janssens 2015, Kuter 2013, Gernsheimer 2010* oraz *Busse 2009*.

Populacja chorych po splenektomii

Ogółem w badaniach odnotowano nieliczne zgony ogółem (maksymalnie u 3,8% chorych). Ciężkie działania niepożądane odnotowano z częstością 0,170 zdarzeń na 100 pacjentotygodni. U 2 (1,0%) chorych wystąpiły odpowiednio zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz

zdarzenia związane ze szpikiem kostnym. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych u 5 (2,4%) chorych stosujących ROM odnotowano ciężkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Z kolei, zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano z częstością 23,8 zdarzeń na 100 pacjentotygodni. Natomiast wyniki dot. chorych po splenektomii obejmowały występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u 2,4% chorych oraz zdarzeń związanych ze szpikiem kostnym u 1,4% chorych.

Populacja chorych po splenektomii i bez splenektomii

W populacji ogólnej odnotowano nieliczne przypadki zgonów (nie częściej niż 5,5% chorych) oraz ciężkich działań niepożądanych (u mniej niż 10% chorych). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem, w zależności od badania, u 30,0% do 40,2% chorych. Działania niepożądane ogółem odnotowano u 35,4% chorych z badania *Kuter 2013*, 47,4% chorych z badania *Janssens 2015* oraz 12,7% chorych z badania *Busse 2009*. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u 93-97,6% chorych, przy czym najczęściej obserwowano ból głowy, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, stłuczenie i zmęczenie. Ciężkie krwawienia obserwowano u <10% chorych. Ogółem częstość występowania epizodów krwawienia dla całego okresu obserwacji wynosiła w badaniu *Janssens 2015* – 48,4%, a w badaniu *Kuter 2013* – 57,0%, przy czym w badaniu *Kuter 2013* stwierdzono, że większość epizodów krwawienia występowała w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Nie zaobserwowano zmian stopnia nasilenia oraz częstości występowania poszczególnych epizodów krwawienia w czasie. Przeciwciała neutralizujące zidentyfikowano u maksymalnie 0,7% chorych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ROM – ocena bezpieczeństwa praktycznego na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego w populacji chorych po splenektomii

Na podstawie danych z badania *Steurer 2017* analiza została uzupełniona o informacje dotyczące bezpieczeństwa praktycznego ROM dla okresu obserwacji wynoszącego 104 tygodnie.

W badaniu krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły w czasie 104 tygodni obserwacji u 2,6% chorych. W związku z ITP hospitalizowano około 22% dorosłych chorych. Zgon w populacji ogółem wystąpił u 7,4% chorych, natomiast w podgrupie chorych po splenektomii

zgon z powodu działań niepożądanych nie wystąpił u żadnego ze 116 chorych. Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 3,4% chorych. Działania niepożądane wystąpiły u 25,9% chorych. U 5 (4,3%) chorych wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania ROM.

B. Populacja pediatryczna

Ocena skuteczności

ROM vs PLC – ocena na podstawie badań randomizowanych w populacji pediatrycznej

Analizę skuteczności ROM względem PLC przeprowadzono na podstawie badania *Tarantino 2016* (wraz z publikacjami dodatkowymi, tj. *Mathias 2016* oraz abstraktami konferencyjnymi – *Tarantino 2015* i *Mathias 2015*), badania *Bussel 2011* (wraz z publikacją *Klaassen 2012* i ab. konf. *Blanchette 2010*) oraz badania *Elalfy 2011* (wraz z ab. konf. *Elalfy 2010*). W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Bussel 2011*.

Jakość życia oceniono w badaniach *Tarantino 2016* i *Bussel 2011* za pomocą kwestionariusza KIT. W badaniu *Tarantino 2016* nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno dla domen dot. oceny wpływu ITP na jakość życia chorego, jak i ich opiekunów. Biorąc pod uwagę wartości MID dla oceny wpływu ITP na życie chorego na podstawie jego samodzielnej oceny oraz wartości MID dla oceny wpływu ITP na opiekuna chorego, można stwierdzić, iż uzyskane wyniki w obu grupach były istotne klinicznie.

W badaniu *Bussel 2011* ocena jakości życia według kwestionariusza KIT nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami dla domen dot. oceny wpływu ITP na jakość życia chorego. Znamiennej statystycznie różnicę wykazano między grupami dla oceny wpływu ITP na życie opiekuna chorego (ang. *Parent Impact*). Co więcej, według danych przedstawionych przez autorów badania *Klaassen 2012* największą poprawę w zakresie jakości życia odnotowano w domenie związanej z aktywnością dziecka. Wynik uzyskany w grupie badanej był istotny klinicznie.

W czasie ośmiu ostatnich tygodni trwania badania *Tarantino 2016* (18.-25. tydzień) występowanie trwałej odpowiedzi płytkowej, stanowiącej pierwszorzędowy punkt końcowy

w badaniu, zaobserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ROM w porównaniu z PLC, zarówno w populacji ogółem, jak i dla większości analizowanych podgrup w podziale na wiek, płeć, pochodzenie, czy obecność krwawienia oraz w grupie chorych, u których czas trwania ITP wynosił >12 miesięcy. Podobne wyniki zaobserwowano także w przypadku oceny całkowitej odpowiedzi płytkowej. Istotnie statystycznie częściej w grupie ROM niż w grupie PLC występowała także odpowiedź płytkowa ogółem (analiza *post-hoc*), definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w dowolnym tygodniu badania, za wyjątkiem 4 tygodni po zastosowaniu terapii ratunkowej. Znamienną statystycznie różnicę wskazującą na korzyść ROM obserwowano także dla odpowiedzi płytkowej ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 8 tyg. (18.-25. tydzień).

W badaniu *Busse* 2011 trwałą odpowiedź płytkową i całkowitą odpowiedź płytkową odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Również w przypadku badania *Elalfy* 2011 odsetek chorych, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie był większy wśród chorych stosujących ROM niż PLC.

Oba wyniki przeprowadzonych metaanaliz także wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania trwałej i całkowitej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących ROM niż chorych w grupie PLC, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Podobnie w przypadku metaanalizy w podgrupie chorych w wieku od 12. do poniżej 18. r.ż., całkowita odpowiedź płytkowa występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a wartość parametru NNT wynosiła w tym przypadku 2.

W badaniu *Tarantino* 2016 czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był krótszy w grupie ROM niż w grupie PLC i wynosił odpowiednio (mediana) 4,5 i 20 tygodni. Na podstawie dostępnych danych, niemożliwe było określenie istotności statystycznej różnic między grupami. Czas trwania odpowiedzi płytkowej był zaś istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM niż w grupie PLC (różnica między grupami wynosiła 11 tygodni). W badaniu *Busse* 2011 czas trwania odpowiedzi na leczenie według wartości *p* wskazanej przez autorów badania także był istotnie statystycznie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej (wartość średnia wynosiła odpowiednio 5,65 vs 0 tygodni).

W badaniu *Tarantino* 2016, od 8. tygodnia badania, mediana liczby płytek krwi w grupie ROM wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$. W badaniu *Elalfy* 2011 i *Busse* 2011 mediana liczby płytek krwi po

odpowiednio 15 i 13 tygodniach obserwacji była większa w grupie badanej niż kontrolnej. Istotność statystyczną różnicy między grupami można określić jedynie w przypadku badania *Elalfy 2011* (wartość p wskazana przez autorów wskazuje, że różnica między grupami była znamienne statystycznie).

W badaniach *Tarantino 2016*, *Busseel 2011* i *Elalfy 2011* częstość stosowania leczenia ratunkowego była podobna w obu grupach. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między chorymi stosującymi ROM i PLC. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych w wieku od 1. do <3. r.ż. w badaniu *Busseel 2011*, w której częstość stosowania leczenia ratunkowego była większa w grupie kontrolnej niż badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie w populacji pediatrycznej

Ocena skuteczności romiplostymu względem eltrombopagu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie wyżej wymienionych randomizowanych badań dla porównania ROM vs PLC oraz badań dla ELT vs PLC – *PETIT* i *PETIT2* (wraz z dodatkowymi publikacjami).

Zestawienie wyników dotyczących jakości życia⁶⁵ wykazało, że istotną statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść interwencji badanej odnotowano jedynie w badaniach porównujących ROM vs PLC (wynik dot. wpływu ITP na życie opiekuna chorego (ang. *Parent Impact*) w czasie 13 tygodni). Istotnej statystycznie różnicy między grupami PLC w odniesieniu do oceny wpływu ITP na życie chorego / opiekuna chorego – na podstawie kwestionariusza KIT nie zaobserwowano w badaniu porównującym ELT względem PLC.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania u chorych trwałej odpowiedzi płytkowej oraz całkowitej odpowiedzi płytkowej. Znamienych statystycznie różnic między grupami nie

⁶⁵ ze względu na rozbieżności w ocenie kategorii jakości życia według kwestionariusza KIT w badaniach dla ROM i dla ELT, nie wykonano porównania pośredniego. Jednakże biorąc pod uwagę istotność kliniczną tego punktu końcowego, zdecydowano się na wykonanie zestawienia wyników dla badań dla ROM vs PLC oraz badania *PETIT*, w którym przedstawiono wyniki dot. jakości życia dla porównania ELT vs PLC.

wykazano również w przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek chorych oraz chorych, u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy.

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. średnia liczba tygodni, w których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$) w populacji ogólnej w badaniu *Busse1 2011* był dłuższy w grupie ROM niż w przypadku chorych stosujących ELT w badaniu *PETIT2* (odpowiednio 5,65 tyg. vs 3,3 tyg.). W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wiek również wykazano, że średni czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupach stosujących ROM w badaniu *Tarantino 2016* niż w grupach otrzymujących ELT w badaniu *PETIT2*. W podgrupach, w których obliczenie wyniku porównania pośredniego było możliwe tj. chorych od 12. do <18. r.ż. i chorych od 6. do <12. r.ż., różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść ROM.

Istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT nie odnotowano w odniesieniu do częstości stosowania leczenia ratunkowego.

ROM vs ELT – ocena skuteczności na podstawie badań retrospektywnych

Ocenę skuteczności romiplozymu względem eltrombopagu w populacji dzieci chorych na ITP, przeprowadzono na podstawie retrospektywnych badań *Neunert 2016* oraz *Ramaswamy 2014*.

W badaniu *Neunert 2016*, odpowiedź płytkową zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w co najmniej 1 pomiarze, bez stosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 7 dni odnotowano odpowiednio u 86,3% i 80,6% chorych w grupie ROM oraz w grupie ELT, zaś wzrost liczby płytek krwi o $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych w 2 kolejnych tygodniach wykazano u odpowiednio 72,5% i 72,2% chorych w grupie ROM i ELT). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W publikacji analizowano także odpowiedź płytkową ocenianą subiektywnie przez chorego jako stabilną, przerywaną i zmniejszającą się. Najwięcej chorych uczestniczących w badaniu *Neunert 2016* uzyskało stabilną odpowiedź płytkową. Zarówno dla stabilnej, przerywanej jak i zmniejszającej się odpowiedzi płytkowej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic

między grupami. Odnotowano je jedynie w przypadku innych definicji odpowiedzi płytkowej⁶⁶, gdzie zaobserwowano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie ELT niż ROM.

W badaniu *Ramaswamy 2014*, odpowiedź na leczenie zaobserwowano u nieznacznie wyższego odsetka chorych w grupie ROM (ok. 86% w grupie ROM i 75,0% w grupie ELT). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Zbliżone odsetki chorych w grupie ROM i ELT oraz brak różnic znamienych statystycznie między grupami odnotowano także w przypadku oceny najlepszej i mierzonej w 8 tyg. całkowitej odpowiedzi płytkowej.

W badaniu *Neunert 2016* czas do uzyskania nieprzerwanej odpowiedzi na leczenie wyniósł w grupie ROM i ELT odpowiednio 6,4 i 7,0 tyg. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Czas do uzyskania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ w badaniu *Ramaswamy 2014* wynosił 2,3 tyg. w grupie ROM i 2,8 tyg. w grupie ELT. Według autorów badania różnica między grupami także nie była istotna statystycznie.

Ogółem, w badaniu *Neunert 2016*, leczenie ratunkowe zastosowano u 31,4% chorych z grupy badanej i 27,8% chorych z grupy ELT. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach terapii ratunkowej najczęściej stosowano kortykosteroidy oraz IgIV.

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM – ocena na podstawie badania jednoramiennego

Uzupełniająca analiza skuteczności ROM w populacji pediatrycznej została wykonana w oparciu o wyniki badania jednoramiennego *Busseł 2015a* (analiza *post-hoc*), w którym uczestniczyli chorzy stosujący ROM i biorący uprzednio udział w badaniu *Busseł 2011* oraz w badaniach przedłużonych.

⁶⁶definiowano jako: odpowiedź na leczenie tylko podczas stosowania dodatkowej terapii (n=4), odpowiedź przerywana z obawami dotyczącymi stosowania się do zaleceń terapeutycznych (n=3), niemożliwa do oceny ze względu na krótki czas leczenia lub utratę z okresu obserwacji (n=2), odpowiedź na leczenie wyłącznie po wykonaniu splenektomii (n=2), odpowiedź przerywana u chorych stosujących stałe dawki leku (n=2), spadek liczby płytek krwi podczas rozpoczęcia terapii (n=1); utrata odpowiedzi z powodu tworzenia się przeciwciał (n=1)

W badaniu *Busseł 2015a* w czasie ponad 244 tygodni obserwacji liczbę płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$ i liczbę płytek krwi $\geq 400 \times 10^9/l$ uzyskało odpowiednio około 96% i 50% chorych. Odpowiedź płytkowa występowała u chorych uczestniczących w badaniu *Busseł 2015a* przez 84,3% tygodni (mediana)

W czasie ponad 244 tygodni obserwacji, u 63,6% chorych uczestniczących w badaniu *Busseł 2015a* zastosowano terapię wspomagającą, przy czym jak wskazują autorzy publikacji częstość stosowania tej terapii spadała w czasie. U 36,4% chorych uczestniczących w badaniu *Busseł 2015a* zastosowano terapię ratunkową (w tym przetoczenie płytek u 1 chorego).

Ocena bezpieczeństwa

ROM vs PLC – ocena na podstawie badań randomizowanych w populacji pediatrycznej

Profil bezpieczeństwa ROM na podstawie wyników włączonych do analizy badań randomizowanych w populacji pediatrycznej jest spójny z profilem bezpieczeństwa określonym na podstawie ChPL.

W badaniach *Tarantino 2016*, *Elalfy 2011* i *Busseł 2011* zarówno w grupie ROM jak i w grupie PLC nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (w tym z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych).

W badaniu *Tarantino 2016*, ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 1 chorego w grupie stosującej ROM (ból głowy i zakrzepica, które wystąpiły u tego samego chorego). W grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego działania niepożądanego. W badaniu *Busseł 2011* ciężkie działania niepożądane nie wystąpiły w czasie 12 tygodni u żadnego chorego. Wynik metaanalizy badań *Tarantino 2016* i *Busseł 2011* wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

W badaniu *Busseł 2011* i w badaniu *Tarantino 2016* działania niepożądane ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w obu grupach. W analizowanych badaniach u żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu i działania niepożądane o ≥ 4 . stopniu nasilenia. Działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły tylko u 1 chorego stosującego ROM w badaniu *Tarantino 2016*. Różnica między grupą badaną a kontrolną nie

była istotna statystycznie. W ramach poszczególnych kategorii działań niepożądanych u chorych wystąpiły: ból głowy i gorączka.

W badaniu *Tarantino 2016*, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w czasie 24 tygodni terapii u 23,8% chorych stosujących ROM oraz u 5,3% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W odniesieniu do poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, w żadnym przypadku nie odnotowano występowania znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. W badaniu *Bussel 2011* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 1 chorego w grupie ROM i nie wystąpiły w grupie PLC. W badaniu *Elalfy 2011* nie odnotowano w żadnej z grup przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Wyniki metaanalizy badań wskazuje na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy ROM w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Tarantino 2016* w czasie 24 tygodni terapii, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły około 98% chorych w grupie ROM i u wszystkich chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu nie wystąpiły zaś u żadnego chorego w obu rozpatrywanych grupach. Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . i o ≥ 4 . stopniu nasilenia wystąpiły rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku bólu jamy ustnej i gardła (zdarzenie występowało częściej wśród chorych stosujących ROM niż w grupie PLC). W badaniu *Bussel 2011* u ok. 94% chorych w grupie ROM i wszystkich chorych w grupie PLC wystąpiły zdarzenia niepożądane. W badaniu *Elalfy 2011* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6 chorych w grupie ROM i 3 chorych w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie dla żadnego z badań. Znamienych statystycznie różnic między grupami nie wykazano także w przypadku metaanalizy badań *Tarantino 2016*, *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano w badaniach *Bussel 2011* i *Elalfy 2011* istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku wyników, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanaliz istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano dla częstości występowania bólu gardła i jamy ustnej (na niekorzyść grupy ROM).

W publikacji *Tarantino 2016* w czasie 24 tygodni terapii, krwawienia ogółem, krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia, krwawienia o 4. stopniu nasilenia i krwawienia o 5. stopniu nasilenia (prowadzące do zgonu) oraz krwawienia inne niż skórne występowały ze zbliżoną częstością w obu rozpatrywanych grupach (nie odnotowano występowania istotnych różnic między grupami). Większość odnotowanych krwawień miała 1. stopień nasilenia. W badaniu *Busse 2011* istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w zakresie częstości występowania krwawień związanych z leczeniem, ciężkich krwawień, krwawień ogółem czy krwawień istotnych klinicznie. Również w badaniu *Elalfy 2011* ciężkie krwawienia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

W badaniu *Tarantino 2016* zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* wskaźnik występowania krwawień ogółem skorygowany o czas trwania terapii oraz wskaźnik występowania krwawień o co najmniej 2. stopniu nasilenia był istotnie statystycznie mniejszy w grupie stosującej ROM niż PLC. W badaniu *Busse 2011* częstość występowania krwawień ogółem skorygowana o czas trwania terapii (na 100 pacjento-tygodni) wynosiła 7,3 w grupie ROM i 11,9 w grupie PLC. Niemniej jednak na podstawie dostępnych danych nie było możliwe określenie istotności statystycznej różnicy między grupami.

Należy podkreślić, iż chociaż w badaniu *Tarantino 2016* częstość występowania krwawień była zbliżona w grupie ROM i w grupie PLC, to u chorych otrzymujących ROM istotnemu statystycznie obniżeniu uległa częstość występowania krwawień skorygowana o czas trwania terapii (krwawienia ogółem i o co najmniej 2. stopniu nasilenia). W związku z powyższym, pomimo iż krwawienia ogółem występowały u większości chorych w obu grupach, to mniej zdarzeń o o co najmniej 2. stopniu nasilenia wystąpiło u chorych stosujących ROM. Co więcej, wskaźnik występowania złożonych epizodów krwawień, rozumianych jako istotne klinicznie krwawienie i/lub zastosowanie terapii ratunkowej w celu zapobieżenia istotnemu klinicznie krwawieniu, skorygowany o czas trwania terapii, był istotnie statystycznie niższy w grupie ROM niż w grupie PLC.

W publikacji *EMA 2018* przedstawiono także dane dla średniej liczby złożonych epizodów krwawień w badaniu *Tarantino 2018*. W ogólnej populacji chorych średnia liczba złożonych epizodów krwawień wynosiła 1,9 w grupie ROM oraz 4,0 w grupie PLC. W przypadku podgrupy chorych u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy, średnia liczba złożonych epizodów krwawień wynosiła w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 2,1 i 4,2. W publikacji

EMA 2018 wskazano, iż z uwagi na brak istotniej statystycznie różnicy między grupami w przypadku częstości zastosowania terapii ratującej, odstąpiono od testowania istotności statystycznej dla różnicy między grupami dla średniej liczby złożonych epizodów krwawień. Według obliczeń własnych analityków różnice między grupami zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie chorych u których czas trwania ITP wynosił powyżej 12 miesięcy nie były znamienne statystycznie.

W badaniu *Tarantino 2016* i *Busse 2011* u żadnego chorego w obu rozpatrywanych grupach nie odnotowano wystąpienia przeciwciał neutralizujących.

ROM vs ELT – porównanie pośrednie w populacji pediatrycznej

Ocena bezpieczeństwa ROM względem ELT została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie badań *Tarantino 2016*, *Busse 2011* i *Elalfy 2011* (wraz z dodatkowymi publikacjami) oraz PETIT i PETIT2 (wraz z dodatkowymi publikacjami). W raporcie uwzględniono także publikację *EMA 2018*, w której przedstawiono dodatkowe wyniki do włączonych do analizy badań *Tarantino 2016* i *Busse 2011*.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania zgonu (w tym z powodu zdarzeń niepożądanych) u chorych z populacji pediatrycznej (w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano przypadku zgonu).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących ROM niż chorych otrzymujących ELT. Należy jednak zauważyć, że może to być spowodowane tym, iż okres obserwacji w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy. Poza tym już w ramach oceny poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano między grupami występowania różnic istotnych statystycznie.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami ROM i ELT odnotowano także w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku oceny poszczególnych

kategorii zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego także nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ROM a ELT.

Krwawienia ogółem występowały częściej wśród chorych otrzymujących ROM niż wśród chorych stosujących ELT, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż częstość występowania ciężkich krwawień była zbliżona w obu grupach (brak różnic znamienych statystycznie).

ROM vs ELT – ocena na podstawie badań retrospektywnych

U żadnego z chorych w obu grupach z badania *Ramaswamy 2014* nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ciężkim nasileniu.

W badaniu *Neunert 2016* zdarzeniem niepożądanym występującym istotnie statystycznie rzadziej w grupie ROM niż ELT była trombocytoza (u ok. 4% chorych z grupy badanej i ok. 19% z grupy kontrolnej). Ponadto, u 2 (5,6%) chorych z grupy ELT zaobserwowano zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. Zdarzeń tych nie odnotowano u żadnego chorego z grupy ROM. Różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Według autorów badania *Ramaswamy 2014*, w grupie ROM obserwowano zdarzenia niepożądane tj. wysypka, nudności i bóle głowy. Nie występowały żadne objawy związane z krwawieniem. W grupie ELT odnotowano krwawienie z nosa i łagodne krwawienie z odbytu (każde ze zdarzeń wystąpiło u tego samego chorego, oba miały 2 punkty według skali krwawienia WHO) przy liczbie płytek krwi wynoszącej $35 \times 10^9/l$. Obserwowano również łagodne bóle głowy. W badaniu odnotowano 1 przypadek zakrzepicy (zakrzepica żył głębokich w miejscu złamania kostki). U żadnego z chorych otrzymujących ELT nie zaobserwowano zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Spośród 11 chorych, u których dokonano oceny szpiku kostnego na początku badania i w trakcie leczenia ROM/ELT, u 3 chorych zaobserwowano wzrost włókien retikuliny ze stopnia 0 do 1, a u 1 chorego spadek ze stopnia 1 do 0. W badaniu *Ramaswamy 2014* w żadnej z grup nie odnotowano przypadków indukcji nowotworu, czy przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu krwawienia w badaniu *Neunert 2016* wynosiła 7,4 (zakres: 0,1-125) tyg. Epizody krwawienia wymagające zastosowania terapii ratunkowej (ogółem 40 epizodów) wystąpiły podczas stosowania dawki ROM 3 (zakres: 0-11) µg/kg oraz 50 (zakres: 12,5-75) mg ELT.

W czasie 6 tygodni badania *Neunert 2016* u 1 chorego z grupy ROM odnotowano wystąpienie przeciwciał skierowanych przeciwko ROM (chory ten nie uzyskał odpowiedzi płytkowej po zwiększeniu dawki romiplostymu do 10 µg/kg).

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ROM – ocena na podstawie badania jednoramiennego

W badaniu *Bussef 2015a* w czasie około 244 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ciężkiego działania niepożądanego i powstania przeciwciał neutralizujących. Działania niepożądane wystąpiły u 27,3% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 31,8% chorych.

W badaniu *Bussef 2015a* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich 22 chorych, w tym u 9 (40,9%) chorych odnotowano zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Należy zauważyć, iż w badaniu u żadnego chorego nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania tj. zwłóknienie szpiku kostnego lub obecności retykuliny w szpiku kostnym i zdarzeń związanych z zakrzepicą. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u chorych najczęściej występowały: zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy (u 14 chorych każde ze zdarzeń), krwawienie ogółem u 17 chorych (w tym o ≥3. stopniu nasilenia jedynie u 2 chorych), ból gardła i krtani oraz wybroczyny (u 11 chorych każde) i gorączka u 12 chorych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

C. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych

Dodatkowo, w celu uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ROM u dorosłych chorych po splenektomii, do analizy włączono badanie *Cines 2017* oraz podstawowe badania – *Rodeghiero 2013* oraz *Cines 2015* (zbiorcze zestawienia wyników z badań klinicznych, w tym badań randomizowanych), do których badanie *Cines 2017* stanowi publikację uzupełniającą.

W populacji dorosłych **chorych po splenektomii**, odpowiedź na leczenie ogółem (≥ 1 wynik dot. liczby płytek wynoszący $\geq 50 \times 10^9/l$, bez zastosowania terapii ratunkowej w poprzednich 4 tygodniach) zaobserwowano u ponad 82% chorych otrzymujących ROM w badaniach klinicznych. Trwała odpowiedź na leczenie (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ przez 9 z 12 tygodni bez zastosowania terapii ratunkowej w poprzednich 4 tygodniach przed oceną liczby płytek) wystąpiła zaś u około 68% chorych.

Według danych przedstawionych w publikacji *Cines 2017*, wśród **dorosłych chorych na ITP, u których wykonano splenektomię** i podano ROM, wskaźnik liczby zdarzeń dotyczących zastosowania terapii ratunkowej na 100 pacjento-lat wynosił 263,4.

Do 260. tygodnia okresu obserwacji zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 3,7% chorych leczonych ROM. Ich przyczyną był głównie zawał serca oraz zapalenie płuc. Pozostałe zgony odnotowano tylko raz. Jedynie cztery zgony zostały uznane za związane z przyjmowaniem ROM. Według danych z publikacji *Cines 2015*, do 283. tygodnia okresu obserwacji odnotowano łącznie 40 zgonów wśród chorych stosujących ROM (wskaźnik liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat wynosił 2,6), zaś działania niepożądane były przyczyną 5 zgonów. Z kolei, w publikacji *Cines 2017* wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych prowadzących do

zgonu na 100 pacjento-lat w **podgrupie chorych na ITP, u których wykonano splenektomię** wynosił 1,6.

W populacji ogólnej do 260. tyg. okresu obserwacji ciężkie działania niepożądane zanotowano u 6,3% (8,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat) chorych. Według danych z publikacji *Cines 2015*, do 283. tyg. okresu obserwacji ciężkie działania niepożądane wystąpiły 118 razy (7,8 zdarzeń na 100 pacjento-lat). W **podgrupie chorych po splenektomii**, do 281. tyg. okresu obserwacji, wskaźnik liczby ciężkich działań niepożądanych na 100 pacjento-lat wynosił 9,3.

W populacji ogólnej do 260. tyg. okresu obserwacji działania niepożądane zanotowano u 49,8% chorych. Do działań niepożądanych występujących częściej niż 10 zdarzeń na 100 pacjento-lat zaliczono ból głowy. Według danych z publikacji *Cines 2015*, do 283. tyg. okresu obserwacji wskaźnik liczby działań niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 114,4. W **podgrupie chorych po splenektomii**, do 281. tyg. okresu obserwacji, wskaźnik liczby działań niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił zaś 123,1.

W populacji ogólnej ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,7% chorych. Dla dłuższego okresu obserwacji liczba zdarzeń/100 pacjento-lat wynosiła 60. W przypadku **podgrupy chorych po splenektomii** odnotowano 68,1 ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat.

Do 260. tygodnia obserwacji u niemal wszystkich chorych (92,2%) wystąpiły zdarzenia niepożądane. Dla dłuższego okresu obserwacji, w populacji ogólnej wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 1 127,1. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi do 260. oraz 283. tyg. były: ból głowy, zmęczenie oraz zapalenie nosogardzieli. W dłuższym okresie obserwacji często obserwowano także stłuczenie i krwawienie z nosa. Wszystkie pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż 30 na 100 pacjento-lat. W **podgrupie chorych po splenektomii** wskaźnik liczby zdarzeń niepożądanych/100 pacjento-lat wynosił 1 126. Wśród zdarzeń szczególnego zainteresowania odnotowano zakażenia ogółem (156,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat), w tym zakażenia oportunistyczne (8,7 zdarzeń) i zakażenia układowe (2,1 zdarzeń).

Przeciwciała neutralizujące odnotowano nie częściej niż u 0,6% chorych.

Według danych przedstawionych w publikacji *Rodeghiero 2013* u chorych stosujących ROM, epizody krwawienia (włączając lekkie krwawienia) wystąpiły ogółem u 53,9% chorych leczonych ROM (193,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Przypadki krwawienia 3. lub wyższego stopnia wystąpiły u 7,5% (11,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat), podobnie jak przypadki ciężkiego krwawienia (7,5%, 11,6 na 100 pacjento-lat). Dla dłuższego okresu obserwacji (do 283. tyg.) wskaźnik liczby krwawień ogółem na 100 pacjento-lat wynosił 205, zaś wskaźnik krwawień o ≥ 3 . stopniu nasilenia i ciężkich krwawień wynosiły odpowiednio 12 i 9,9. **W podgrupie chorych po splenektomii** wskaźnik liczby krwotoków na 100 pacjento-lat wynosił 266,1.

5.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumencie PRAC stwierdzono, że stosunek ryzyka do korzyści dla produktu leczniczego Nplate® w zatwierdzonym wskazaniu (wskazaniach) pozostaje niezmienny. Ponadto, można przypuszczać, że bezpieczeństwo stosowania ROM będzie w przyszłości monitorowane jeszcze dokładniej, co pozwoli na uniknięcie wystąpienia wielu działań niepożądanych.

W dokumencie FDA zamieszczono informacje, że stosowanie ROM może być związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: progresja MDS do AML, powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, czy utraty odpowiedzi na leczenie. Ponadto, w dokumencie przedstawiono dane z badań klinicznych wskazujące, iż najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi z większą częstością w grupie ROM niż PLC były: ból stawów, zawroty głowy, bezsenność, ból mięśni, ból kończyn, czy ból brzucha (>10% chorych). Z kolei, zdarzenia niepożądane stwierdzone po dopuszczeniu na rynek produktu leczniczego Nplate® obejmowały: bolesny rumień kończyny, nadwrażliwość i obrzęk naczynioruchowy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Nplate®* dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności oraz zwrócenia uwagi na zdarzenia dot. ryzyka nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia ROM, obserwacji chorych pod kątem zwiększenia ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym, wystąpienia zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, czy zespołów mielodysplastycznych. Wskazaniem jest także kontrolowanie parametrów związanych ze zmianą w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek. Najczęściej występujące działania

niepożądane obejmowały m.in.: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa, nadwrażliwość, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła i ból w nadbrzuszu.

Dwa odnalezione komunikaty URPLWMIpB odnosiły się do odnotowanych przypadków zakrzepicy żyły wrotnej u chorych z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny oraz do przypadków progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej i przypadków przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u chorych leczonych ROM, z małopłytkowością, której towarzyszą zespoły mielodysplastyczne. Zalecenia w wyżej wymienionych przypadkach obejmowały w pierwszym przypadku – odpowiednią kontrolę wartości progowych liczby płytek krwi, przy których należy zmniejszyć dawkę ROM i przerwać leczenie oraz niestosowanie ROM (chyba że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko) u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. U chorych na ITP z towarzyszącym MDS wskazano na konieczność wykluczenia obecności zespołów mielodysplastycznych przed rozpoczęciem terapii ROM.

Profil bezpieczeństwa ROM przedstawiony w ADRReports i WHO UMC jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych oraz tym zawartym w ChPL. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2008*, korzystny wpływ terapii ROM na liczbę płytek krwi został wykazany w randomizowanych badaniach klinicznych. Przedstawiona siła dowodów dla ROM jest niezbyt często spotykana w przypadku chorób rzadkich do których należy ITP, a wpływ terapii ROM należy rozważać w kontekście faktu, iż ITP jest chorobą zagrażającą życiu w przypadku której możliwości terapeutyczne są ograniczone. W dokumencie tym wskazano, iż biorąc pod uwagę zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem ROM tj. zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku, trombocytopenię, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, nowotwory złośliwe, immunogenność i wpływ na czynność nerek oraz wyniki dotyczące skuteczności terapii ROM, można stwierdzić, że **korzyści z leczenia przewyższają zagrożenia.**

W dokumencie wydanym przez EMA w 2018 roku wskazano, iż dane przedstawione dla populacji pediatrycznej są zgodne z danymi dla osób dorosłych. Według EMA obserwowane wyniki są także istotne klinicznie, w szczególności w kontekście rozpatrywanej populacji chorych tj. chorych pediatrycznych nieodpowiadających na I linię leczenia. W dotychczas rozpatrywanym okresie obserwacji, uzyskane dane wskazują, iż terapia ROM jest dobrze tolerowana. Częstość przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była niewielka a związek między poszczególnymi zdarzeniami a ROM jest niejednoznaczny. W populacji chorych na ITP z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego, **stosunek korzyści do zagrożeń dla ROM jest zatem pozytywny.**

5.2. Wnioski końcowe

Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia [30]. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne, które mogą być zastosowane u chorych na ITP, poza refundowanym ELT, cechują się małą częstością występowania trwałej odpowiedzi na leczenie i/lub licznymi działaniami niepożądanymi, bądź ich stosowanie w leczeniu ITP jest wskazaniem off-label [31].

W populacji dzieci i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), obecnie jedyną refundowaną opcję terapeutyczną w Polsce, będącą komparatorem dla romiplostymu, stanowi eltrombopag.

Lek ten refundowany jest w ramach Programu lekowego, co sprawia iż jest on dostępny dla wąskiej grupy chorych na ITP, spełniających kryteria włączenia do Programu. Ponadto, stosowanie ELT wymaga dietetycznych restrykcji, co także może ograniczać jego zastosowanie w niektórych grupach chorych. Zgodnie z *ChPL Revolade*®, lek należy przyjmować na dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) [6]. Co istotne, mimo, że ELT podawany jest w postaci doustnej, a ROM w postaci dożylniej, dawkowanie romiplostymu pozwala na o wiele

lepsze indywidualne dostosowanie dawki do potrzeb chorego oraz utrzymanie optymalnej liczby płytek krwi. Ponadto ROM podawany jest w iniekcjach podskórnych raz na tydzień, zaś ELT wymaga codziennego przyjmowania tabletek, co może być przyczyną trudniejszego utrzymania *compliance* w przypadku ELT. Dlatego też w opinii ekspertów istotnym jest zapewnienie dostępu do obu TPO-RA, gdyż objęcie refundacją ROM w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych, dedykowanych chorym z ITP, da możliwość dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb i preferencji chorego.



U chorych na ITP istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych skutecznych i bezpiecznych terapii.

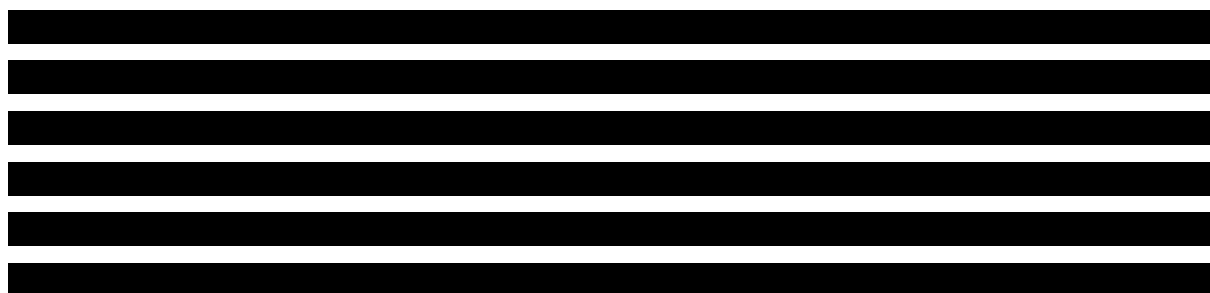
Wyniki z badań klinicznych przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na korzystny wpływ terapii ROM względem ELT na uzyskanie docelowej liczby płytek krwi u dorosłych chorych na ITP, u których wykonano splenektomię. W populacji pediatrycznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic między ROM a ELT w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej (w tym trwałej) oraz częstości zastosowania leczenia ratunkowego. ROM poprzez naśladowanie działania trombopoetyny pobudza wytwarzanie płytek krwi i zwiększa ich liczbę. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że w przypadku leku Nplate® poprawa w poziomie płytek krwi jest długotrwała i można ją uznać za klinicznie znaczącą [11]. Jak wskazano w publikacji EMA [58], siła przedstawionych dowodów na skuteczność ROM jest wyjątkowo duża jak na chorobę rzadką, do której należy ITP, a efekt terapii ROM należy rozważyć w kontekście faktu, iż ITP jest chorobą zagrażającą życiu, zaś liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest w rozpatrywanym wskazaniu ograniczona. W opinii EMA, biorąc pod uwagę skuteczność terapii ROM wykazaną w badaniach klinicznych oraz rozważając zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane z tą terapią, w populacji dorosłych chorych na ITP, korzyści związane z leczeniem przewyższają ryzyko.

W związku z powyższym, zasadnym jest stosowanie leku Nplate® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na istotną przewagę badanej interwencji względem eltrombopagu dla częstości występowania odpowiedzi płytkowej ogółem w populacji dorosłych chorych po splenektomii. W populacji pediatrycznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic między ROM a ELT w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi płytkowej (w tym trwałej) oraz częstości zastosowania leczenia ratunkowego. Można zatem stwierdzić, iż w przypadku dzieci terapia ROM jest co najmniej tak samo skuteczna jak terapia ELT. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują również na znaczą przewagę skuteczności ROM względem braku zastosowania stałej terapii (PLC), zarówno w populacji osób dorosłych jak i dzieci. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa, profil bezpieczeństwa romiplostymu jest akceptowalny.

W ramach II etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji umożliwiających bezpośrednie porównanie romiplostymu względem eltrombopagu w populacji osób dorosłych oraz dzieci chorych na przewlekłą ITP, u których występuje niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (w tym splenektomię w przypadku dorosłych). Skuteczność i bezpieczeństwo ROM względem ELT oceniono w raporcie na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (PLC). Z uwagi na średnią homogeniczność badań służących do wykonania porównania, jego wyniki obarczone są określoną niepewnością.



[REDACTED]

Jakość danych uwzględnionych w analizie oceniono za pomocą zaleceń GRADE. W populacji osób dorosłych jakość danych z badań randomizowanych oceniono na wysoką. Z kolei jakość danych z obserwacyjnego badania *Mazza 2016* oraz z jednoramiennych badań *Busse 2009*, *Gernsheimer 2010*, *Kuter 2013*, *Janssens 2015* oraz *Steurer 2017* oceniono jako niską. W populacji pediatrycznej jakość danych z badań randomizowanych *Tarantino 2016*, *Busse 2011* oraz części randomizowanych badania *PETIT* (część II) i *PETIT2* (część I) oceniono jako wysoką. Z kolei, jakość danych z badania *Elalfy 2011* oceniono jako średnią. Do obniżenia oceny przyczynił się brak opisu utajnienia randomizacji oraz zastosowanie pojedynczego zaślepienia w badaniu. Jakość danych pochodzących z abstraktów konferencyjnych do powyższych badań oceniono jako średnią, za wyjątkiem publikacji *Elalfy 2010*, którą oceniono jako niską, ponieważ pochodzą one ze źródeł o niższej wiarygodności. Jakość dodatkowych danych do badania *Tarantino 2016* i *Busse 2011*, przedstawionych na podstawie publikacji *EMA 2018* oceniono jako wysoką. Jakość danych z badań retrospektywnych *Neunert 2016* i *Ramaswamy 2014* oraz jakość danych z badania jednoramiennego *Busse 2015a* również oceniono jako niską. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wagę punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie oceniono jako krytyczną. Wagę pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności oceniono jako wysoką. Z kolei, waga wszystkich punktów końcowych

dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych) została określona jako krytyczna.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, ocenioną na podstawie jakości badań do niej włączonych, można uznać za wysoką. W raporcie uwzględniono badania randomizowane, których jakość można ocenić jako wysoką. Pomimo, iż wielkość populacji uczestniczącej w badaniach była stosunkowo niewielka, nie stanowi to znaczącego ograniczenia analizy, ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego (ITP jest chorobą rzadką). Można uznać, że przedstawione w raporcie wyniki są reprezentatywne dla analizowanej populacji docelowej. Warto zaznaczyć, że w analizie jako dodatkowe źródło informacji o długoterminowym bezpieczeństwie terapii ROM uwzględniono zbiorcze zestawienie danych z wielu badań klinicznych (publikacje *Rodeghiero 2013*, *Cines 2015* i *Cines 2017*), w którym liczba uczestników wynosiła około 400 (chorzy na ITP, u których wykonano splenektomię). Przedstawione w wyżej wymienionych publikacjach dane stanowią największą dostępną zbiorczą analizę wyników opublikowanych dotychczas dla chorych poddanych terapii ROM.

Ograniczenie wiarygodności wewnętrznej może stanowić fakt, że ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ROM względem ELT wykonano za pomocą porównania pośredniego oraz że homogeniczność uwzględnianych w porównaniu pośrednim badań pod względem populacji i sposobu definiowania punktów końcowych była średnia. Pomimo wskazanych różnic porównanie to zdecydowano się wykonać w celu przedstawienia dostępnych dowodów naukowych dla porównania ROM z refundowanym komparatorem. Co istotne, zasadność wykonania metaanalizy została także potwierdzona w odnalezionych przeglądach systematycznych dla populacji chorych dorosłych – *Zhang 2018a*, *Cooper 2012* i *Cooper 2014* oraz wszystkich odnalezionych publikacjach wtórnych dot. populacji pediatrycznej – *Guo 2017*, *Li 2018*, *Zhang 2018* oraz *Zhang 2017*. Odnaleziono także dokument NICE z 2013 r., w którym uwzględniono porównanie pośrednie ROM z ELT wykonane metodą Buchera, na podstawie badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011*. W dokumencie tym wskazano na nieznaczne rozbieżności między badaniami (m.in. odnośnie charakterystyki chorych na początku badania: czasu trwania ITP, odsetka chorych, którzy otrzymali więcej niż 3 wcześniejsze terapie przeciw ITP oraz otrzymujących jednocześnie inne leki przeciw ITP na początku badania) oraz ograniczenia odnośnie zastosowanej metodyki, jednak nie podważono zasadności wykonania porównania pośredniego. Mimo, że wynik porównania pośredniego wnioskodawcy nie wykazał istotnych statystycznie różnic między analizowanymi lekami w odniesieniu do odpowiedzi

płytkowej i występowania krwawień, Komitet NICE w wykonanej analizie eksploracyjnej wskazał jednak, że różnica ta była znamienna statystycznie na korzyść ROM w przypadku odpowiedzi płytkowej ogółem. Takie same wyniki uzyskano w niniejszej analizie. W dokumencie zwrócono także uwagę, iż badanie dla ROM zostało przeprowadzone wcześniej niż badanie *Cheng 2011*, co mogło wpłynąć na włączenie większej liczby chorych z ciężką, przewlekłą postacią ITP do badania *Kuter 2008*, a przez to na niedoszacowanie skuteczności klinicznej romiplostymu. Komitet NICE zauważył ponadto, że w badaniu *Kuter 2008* większy odsetek chorych stosował wcześniej liczne terapie przeciw ITP. Fakt ten sugeruje, że populacja ta w większej mierze niż w badaniu *Cheng 2011* odzwierciedlała populację docelową, tj. chorych wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego [21].

Wiarygodność zewnętrzną również można uznać za wysoką. W raporcie uwzględniono zarówno dane z badań randomizowanych jak również badań jednoramiennych stanowiących uzupełnienie informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku w długim okresie czasu. Włączono też dane na podstawie, których możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego analizowanej interwencji. Z kolei analizę bezpieczeństwa uzupełniono o informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dane z dokumentu *EMA 2008* i *EMA 2018*, dane ze strony internetowej ADRReports i WHO UMC oraz ze zbiorczego zestawienia wyników z wielu badań klinicznych, w których stosowano ROM. Ograniczenie niniejszej analizy może stanowić fakt, że w ramach oceny bezpieczeństwa w populacji chorych dorosłych dla większości analizowanych punktów końcowych wyniki przedstawiono łącznie dla populacji chorych po splenektomii oraz tych, u których splenektomii nie wykonano, co nie jest w pełni zgodne z ocenianą populacją docelową. Należy mieć jednak na uwadze, że np. w badaniu *Kuter 2008*, wyniki te analizowane były łącznie celowo, ze względu na brak różnic w częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych w tych podgrupach chorych. Wskazuje, to że wcześniejsze wykonanie splenektomii lub jej brak nie mają znaczącego wpływu na bezpieczeństwo terapii i wskazana niespójność względem populacji docelowej nie jest dużym ograniczeniem niniejszej analizy. Podejście takie jest zgodne z *Wytycznymi HTA* [3], które wskazują na możliwość, a niekiedy nawet zasadność przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa w populacji szerszej niż wnioskowana – umożliwia to bowiem przedstawienie wszystkich dostępnych dowodów dot. bezpieczeństwa stosowania analizowanego leku.

Pomimo, że dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego są ograniczone, na ich podstawie można wnioskować, że są one spójne z tymi przedstawionymi w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa eksperymentalnego, co świadczy o wysokiej wiarygodności przedstawionych wyników.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, odpowiadające tematycznie niniejszej analizie. Cel odnalezionych przeglądów dotyczył przede wszystkim oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ROM w terapii dorosłych chorych na ITP, przy czym publikacje *Guo 2018*, *Li 2018*, *Zhang 2018* i *Zhang 2017* odnosiły się do populacji pediatrycznej⁶⁷. W większości analizowanych przeglądów systematycznych nie przedstawiano oddzielnych wniosków dla populacji dorosłych chorych po splenektomii. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, wyodrębniono jedynie pojedyncze wyniki dla tej subpopulacji. Przeglądy, których cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy to przegląd *Cooper 2012* wraz z aktualizacją z 2014 r. dla populacji dorosłych chorych na ITP po splenektomii i *Zhang 2018a* dla populacji dorosłych chorych na ITP oraz publikacje *Guo 2018*, *Zhang 2018* i *Zhang 2017* – dla populacji pediatrycznej. W publikacjach tych przeprowadzono porównanie pośrednie wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa ROM względem ELT. W przeglądzie *Cooper 2012*, w populacji chorych dorosłych wykazano, iż ROM znacząco poprawia wskaźniki ogólnej odpowiedzi płytkowej w porównaniu do ELT, niezależnie od zastosowanej metody statystycznej dla porównania pośredniego. Mimo, że nie wykazano różnic pomiędzy ROM i ELT dla trwałej odpowiedzi na leczenie, wyniki wskazywały na przewagę ROM. W przeglądzie *Zhang 2018a* porównanie pośrednie wykazało, że terapia ROM wiąże się z podobną skutecznością w odniesieniu do trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz bezpieczeństwem jak terapia ELT, w tym w odniesieniu do występowania krwawień ogółem i krwawień istotnych klinicznie. Z kolei, u chorych z populacji pediatrycznej, na podstawie porównania pośredniego w publikacji *Zhang 2018* wykazano, że terapia ROM wiąże się z podobną skutecznością w odniesieniu do trwałej i całkowitej odpowiedzi płytkowej oraz bezpieczeństwem jak terapia ELT. Wyjątek stanowiły krwawienia, których ryzyko wystąpienia było niższe u chorych stosujących ELT. Również w przypadku konieczności stosowania terapii ratunkowej, odsetek chorych był niższy w grupie stosującej ELT. Należy

⁶⁷ w pozostałych przeglądach, ze względu na datę publikacji – przed zarejestrowaniem wskazania pediatrycznego, niemożliwe było odnalezienie badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej

jednak podkreślić, że porównanie to należy traktować z ostrożnością, ze względu na zidentyfikowane ograniczenia. W przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania randomizowane, przez co uzyskane wyniki mogą nie być dość reprezentatywne, ze względu na ścisłe kryteria włączenia oraz niewielką liczebność prób w badaniach. Ze względu na zastosowaną metodykę, w badaniach tych niemożliwe było wskazanie rzadkich działań niepożądanych, ponieważ liczebność grup w badaniach była stosunkowo niewielka. Ponadto, wyniki porównania pośredniego dla ROM i ELT powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu niskiej mocy testu i heterogeniczności spowodowanej różną metodyką badań, charakterystyką chorych, czy definicjami punktów końcowych.

Pomimo, że w niniejszym raporcie analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w odnalezionych publikacjach dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ROM w populacji chorych dorosłych po splenektomii były ograniczone. Ponadto przeszukanie baz w odnalezionych przeglądach przeprowadzono co najmniej rok temu (np. w 2017 r.), dlatego przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji. Wnioski przedstawione w opracowaniach wtórnych są spójne z tymi zaprezentowanymi w niniejszej analizie. Wykazano w nich, że ROM jest skuteczny w leczeniu chorych na ITP, a wyniki z przeglądów, w których uwzględniono również dane z badań długookresowych wskazują, że ROM jest lekiem dobrze tolerowanym.

Zgodnie z treścią wytycznych AOTMiT [3] w uzasadnionych przypadkach do analizy powinno się włączać również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W związku z powyższym w niniejszym raporcie przedstawiono uzupełniającą analizę skuteczności i bezpieczeństwa ROM w oparciu o wyniki długookresowych jednoramiennych badań eksperymentalnych. Wyniki badań jednoramiennych w zakresie odpowiedzi na leczenie były zróżnicowane i zależne od okresu obserwacji. Uzyskane częstości występowania odpowiedzi na leczenie w badaniach jednoramiennych były wyższe niż przedstawione na podstawie wyników badania randomizowanego, co może być związane z dłuższym okresem obserwacji chorych w tych badaniach i innym sposobem definiowania odpowiedzi na leczenie niż w badaniu randomizowanym. W odniesieniu do oceny częstości stosowania leczenia wspomagającego, w badaniu *Kuter 2008* w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania 66,7% chorych stosujących ROM zaprzestało stosowania leczenia wspomagającego.

W przypadku badań jednoramiennych ocenę przeprowadzono jedynie w badaniu *Kuter 2013*, w którym analizowano częstość stosowania leczenia ratunkowego. W badaniu wykazano, że u 25,3% chorych w czasie pierwszych 12 tygodni trwania badania zaistniała konieczność zastosowania leczenia ratunkowego. W zakresie oceny bezpieczeństwa zarówno w badaniu randomizowanym, jak i w badaniach jednoramiennych odnotowano pojedyncze zgony, a ciężkie działania niepożądane ogółem występowały nie częściej niż u 10% chorych w badaniach jednoramiennych i u około 2% chorych stosujących ROM w badaniu randomizowanym.

Porównując wyniki badania *Kuter 2008* oraz wyniki jednoramiennego badania obserwacyjnego *Steurer 2017* można zauważyć, iż częstość występowania krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia była mniejsza w badaniu obserwacyjnym (2,6% chorych) niż odnotowana w grupie stosującej ROM w randomizowanym badaniu *Kuter 2008*, w którym to częstość krwawienia o ≥ 3 . stopniu nasilenia wśród chorych po splenektomii wynosiła 9,5%. W badaniu *Steurer 2017* w podgrupie chorych po splenektomii zgon z powodu działań niepożądanych nie wystąpił u żadnego ze 116 chorych. W randomizowanym badaniu *Kuter 2008* w grupie stosującej ROM odnotowano tylko 1 przypadek zgonu – spowodowany był wystąpieniem krwotoku wewnątrzczaszkowego i wystąpił on u chorego, u którego nie wykonano uprzednio splenektomii). W badaniu *Steurer 2017* ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły w czasie 104 tygodni obserwacji u 4 (3,4%) chorych. Podobne wyniki wykazano w randomizowanym badaniu *Kuter 2008*, w którym w grupie ROM w ogólnej populacji chorych ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2,4% chorych. Częstość występowania działań niepożądanych była w badaniu *Steurer 2017* mniejsza (25,9% chorych) niż w randomizowanym badaniu *Kuter 2008*, w którym w populacji ogólnej w grupie ROM działania niepożądane wystąpiły u 40,5% chorych.

W przypadku populacji pediatrycznej, porównawczą ocenę ROM względem ELT na podstawie porównania pośredniego uzupełniono oceną skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego na podstawie retrospektywnych badań *Neunert 2016* oraz *Ramaswamy 2014*. Zarówno w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie jak i częstości zastosowania leczenia ratunkowego uzyskano w badaniach retrospektywnych zbliżone wyniki jak w przypadku porównania pośredniego. Spójne są także wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne dla analizowanej interwencji w populacji chorych na ITP, w tym 3

zakończone (nieopublikowane) i jedno badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. Celem dwóch z odnalezionych publikacji jest długoterminowa ocena skuteczności (przede wszystkim odpowiedzi płytkowej) i bezpieczeństwa ROM w terapii dzieci chorych na ITP. Mając na uwadze spójność wyników dostępnych badań długookresowych, opisanymi w niniejszej analizie, z badaniami rejestracyjnymi należy przypuszczać, iż wyniki z odnalezionych badań nieopublikowanych będą spójne z przedstawionymi w niniejszym raporcie.

Samoistna (idiopatyczna) plamica małopłytkowa jest chorobą rzadką, stanowiącą istotny problem kliniczny. Celem leczenia ITP jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Terapią pierwszego rzutu stosowaną obecnie w leczeniu ITP są glikokortykosteroidy, jednak trwałą odpowiedź uzyskuje się jedynie u 10-20% chorych stosujących tą terapię. Alternatywne leczenie pierwszego rzutu stanowią immunoglobuliny. W II i III linii leczenia u chorych może być stosowane leczenie immunosupresyjne np. azatiopryna, cyklofosfamid. Leki immunosupresyjne odznaczają się jednak poważnymi działaniami niepożądanymi tj. upośledzenie odporności, pancytopenia czy uszkodzenie wątroby [30, 31]. U chorych na ITP istnieje zatem niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych skutecznych i bezpiecznych terapii.

W związku z niezaspokojoną potrzebą leczenia i w odpowiedzi na oczekiwania ekspertów klinicznych, zgodnie z treścią wnioskowanego Programu lekowego, populacja docelowa obejmuje także dorosłych chorych, u których możliwe jest zastosowanie ROM po niepowodzeniu terapii ELT, spowodowanej np. nieuzyskaniem wystarczającej odpowiedzi na leczenie, czy wystąpieniem działań niepożądanych. Zapis wnioskowanego Programu lekowego jest tożsamy z obowiązującym Programem lekowym dla ELT w populacji dorosłych chorych, co oznacza, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ROM, chorzy stosujący ROM będą także mieli szansę na wdrożenie terapii ELT po niepowodzeniu leczenia ROM.

W populacji dzieci i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), obecnie jedyną refundowaną opcję terapeutyczną w Polsce, będącą komparatorem dla romiplostymu, stanowi

eltrombopag. Lek ten refundowany jest w ramach Programu lekowego, co sprawia iż jest on dostępny dla wąskiej grupy chorych na ITP, spełniających kryteria włączenia do Programu. Ponadto, stosowanie ELT wymaga dietetycznych restrykcji, co także może ograniczać jego zastosowanie w niektórych grupach chorych. Zgodnie z *ChPL Revolade*®, lek należy przyjmować na dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) [6]. Co istotne, mimo, że ELT podawany jest w postaci doustnej, a ROM w postaci dożylniej, dawkowanie romiplostymu pozwala na o wiele lepsze indywidualne dostosowanie dawki do potrzeb chorego oraz utrzymanie optymalnej liczby płytek krwi. Ponadto ROM podawany jest w iniekcjach podskórnych raz na tydzień, zaś ELT wymaga codziennego przyjmowania tabletek, co może być przyczyną trudniejszego utrzymania *compliance* w przypadku ELT. Dlatego też w opinii ekspertów istotnym jest zapewnienie dostępu do obu TPO-RA, gdyż objęcie refundacją ROM w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych, dedykowanych chorym z ITP, da możliwość dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb i preferencji chorego.

Romiplostym, poprzez naśladowanie działania trombopoetyny pobudza wytwarzanie płytek krwi i zwiększa ich liczbę [5]. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż terapia ROM jest skuteczna a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny (zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w tej grupie chorych, faktu, iż ITP jest chorobą zagrażającą życiu chorego oraz tego, że ROM ma być stosowany w Polsce w ramach programu lekowego co umożliwi szczegółowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii). Co więcej Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że w przypadku leku Nplate® poprawa w poziomie płytek krwi jest długotrwała i można ją uznać za klinicznie znaczącą [11].

Zgodnie z wynikami dużego europejskiego badania obserwacyjnego *Steurer 2017*, oceniającego zastosowanie ROM w rutynowej praktyce klinicznej, u chorych na ITP przy zastosowaniu dawek ROM zbliżonych do tych stosowanych w badaniach klinicznych odnotowano niewielkie częstości występowania hospitalizacji związanych z ITP oraz krwawieniami. Zmniejszona częstość hospitalizacji była związana nie tylko z mniejszą częstością krwawień, ale również ze zmniejszoną częstością stosowania leczenia doraźnego

co w praktyce klinicznej prowadzi do obniżenia kosztów. Odnotowane działania niepożądane były spójne z tymi obserwowanymi w badaniach klinicznych, opisanymi w niniejszej analizie.

Należy także zauważyć, iż w rekomendacji Prezesa AOTMiT wydanej dla leku Nplate® w 2010 roku [1] wskazano, iż choroby rzadkie jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wskazano również, iż wzrastało wówczas przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględnić wybory i preferencje społeczeństwa. Podobne głosy pojawiają się również obecnie w ramach prac nad nowelizacją ustawy refundacyjnej, podczas których rozważano zastąpienia dla leków sierocych analizy ekonomicznej tzw. uzasadnieniem ceny. Również w wytycznych AOTMiT wskazano, iż w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrarazadkim lub rzadkim do analizy ekonomicznej zaleca się dołączyć uzasadnienie ceny.

Biorąc pod uwagę skuteczność terapii ROM wykazaną w badaniach klinicznych oraz rozważając zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane z tą terapią, korzyści związane z leczeniem przewyższają ryzyko. **W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate® w leczeniu w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny).**

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 119

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ROM w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Single Arm, Open-label, Long-term Efficacy and Safety Study of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia (ITP)</i>	NCT02279173 EudraCT: 2011-005019-96	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Amgen	Badanie jednoramienne, interwencyjne, otwarte, fazy IIIb, wielośrodkowe, międzynarodowe	Długoterminowa ocena skuteczności (przede wszystkim odpowiedzi płytkowej) i bezpieczeństwa ROM w terapii dzieci chorych na ITP.	Grudzień 2014 r.	Marzec 2017 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędných punktów końcowych)
<i>Outcomes Comparison of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients Switched to Eltrombopag and Romiplostim</i>	NCT01439321	Zakończona rekrutacja chorych.	GlaxoSmithKline	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe.	Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia u dorosłych chorych rozpoczynających terapię ROM lub ELT w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.	Listopad 2010 r.	Czerwiec 2011 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędných punktów końcowych)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>An Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia Purpura (ITP)</i>	NCT01071954 EudraCT: 2009-016203-32	Zakończona rekrutacja chorych.	Amgen	Badanie jednoramienne, interwencyjne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe.	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności ROM w leczeniu dzieci chorych na ITP.	Grudzień 2009 r.	Styczeń 2017 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędkowych punktów końcowych)
<i>A Multi-center, Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Then Open 2 Stages Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Romiplostim in Adult Subjects With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)</i>	NCT02868099	Zakończona rekrutacja chorych.	Kyowa Hakko Kirin China Pharmaceutical Co., LTD.	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (otwarte w kolejnej części badania), wieloośrodkowe.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ROM u dorosłych chorych na przetrwałą lub przewlekłą postać ITP.	Wrzesień 2015 r.	Luty 2017 r. (ostateczna data zbierania danych do oceny pierwszorzędkowych punktów końcowych)

Data ostatniego wyszukiwania: 16.10.2018 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 120.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenic purpuras" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune thrombocytopaenia" OR "autoimmune thrombocytopenias" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune thrombocytopenic purpuras" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombocytopenias" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic thrombocytopenic purpuras" OR "Thrombocytopenic Purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenia" OR "idiopathic thrombocytopaenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof's disease" OR "werlhofs disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness"	21 476	956	23 558
#2	"amg 531" OR amg531 OR nplate OR romiplostim OR remiplostim ^{^^}	522	155	1 271 ^{^^}
#3	#1 AND #2	393	109 [^]	906
#4	[conference abstracts OR embase]/lim [#]	n/d	n/d	883

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (101), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 8 (Cochrane Reviews 7, Clinical Answers 1)

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}zastosowano również błędną nazwę leku, ponieważ w toku poszukiwania synonimów dla nazwy leku odnaleziono również taką nazwę

[#]abstrakty konferencyjne włączano jedynie w II etapie przeglądu systematycznego

Data wyszukiwania: 16.10.2018 r.

Tabela 121.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"autoimmune thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thrombocytopenic purpuras" OR "autoimmune thrombocytopenia" OR "autoimmune thrombocytopaenia" OR "autoimmune thrombocytopenias" OR "autoimmune platelet deficiency" OR "autoimmune thrombocyte deficiency" OR "autoimmune thrombopenia" OR "immune thrombocytopenic purpura" OR "immune thrombocytopenic purpuras" OR "immune platelet deficiency" OR "immune thrombocyte deficiency" OR "immune thrombocytopenia" OR "immune thrombocytopenias" OR "immune thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "idiopathic thrombocytopenic purpuras" OR "Thrombocytopenic Purpura" OR "idiopathic platelet deficiency" OR "idiopathic thrombocyte deficiency" OR "idiopathic thrombopenia" OR "idiopathic thrombocytopenia" OR "idiopathic thrombocytopaenia" OR ITP OR "werlhof disease" OR "werlhof's disease" OR "werlhofs disease" OR "werlhof morbus" OR "werlhof disorder" OR "werlhof illness" OR "werlhof sickness"	21 476	956	23 558
#2	Eltrombopag OR "SB 497115" OR "SB-497 115" OR SB497115 OR Revolade OR Promacta	620	196	1 286 ^{^^}
#3	#1 AND #2	378	111 [^]	793
#4	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls	5 227 256	n/d	4 941 043 ^{^^^}
#5	#3 AND #4	109	n/d	216
#6	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	n/d	210

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL;

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 16.10.2018 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 122.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(Romiplostim OR Nplate)	7
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(Romiplostim OR Nplate)	148
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Romiplostim OR Nplate)	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(Romiplostim OR Nplate)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(Romiplostim OR Nplate)	11
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Romiplostim OR Nplate)	57
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	(Romiplostim OR Nplate)	16
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Romiplostym	2
	Nplate	

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 16.10.2018 r.

7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 123.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja									
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE									
		<i>Guo 2018</i>	<i>Li 2018</i>	<i>Zhang 2018</i>	<i>Zhang 2018a</i>	<i>Zhang 2017</i>	<i>Cooper 2012, Cooper 2014</i>	<i>Keating 2012</i>	<i>Lam 2010</i>	<i>Cersosi mo 2009</i>	<i>Ipema 2009</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena*		Publikacja									
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE									
		Guo 2018	Li 2018	Zhang 2018	Zhang 2018a	Zhang 2017	Cooper 2012, Cooper 2014	Keating 2012	Lam 2010	Cersosimo 2009	Ipema 2009
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	n/d	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	n/d	n/d	n/d

Domena*		Publikacja									
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE									
		Guo 2018	Li 2018	Zhang 2018	Zhang 2018a	Zhang 2017	Cooper 2012, Cooper 2014	Keating 2012	Lam 2010	Cersosimo 2009	Ipema 2009
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	n/d	n/d	n/d	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

7.5. Charakterystyka badań pierwotnych i innych badań włączonych do analizy

W niniejszym rozdziale w badaniach włączonych do analizy przyjęto, iż stosowano do testowania hipotezy podejście *superiority*, z wyjątkiem sytuacji, gdy autorzy badania wskazali iż przyjęto podejście *non-inferiority*.

7.5.1. Populacja dorosłych

7.5.1.1. Kuter 2008

Kuter 2008 [67]
METODYKA
<p>Badanie podwójne (porównujące ROM z PLC w populacji chorych na ITP po splenektomii oraz w populacji chorych na ITP z zachowaną śledzioną), równoległe, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC za pomocą randomizacji blokowej, sekwencja randomizacyjna wygenerowana przez Amgen Inc, podczas przydziału chorych do grup zastosowano interaktywny system głosowy; zastosowano stratyfikację według terapii towarzyszących;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak; ROM i PLC były podawane w identycznych fiolkach, zawierających liofilizowany proszek, który był rozpuszczany w jałowej wodzie i podawany w iniekcji podskórnej. Po rozpuszczeniu obie fiołki miały taki sam skład (10 mM histydyny, 4% mannitol, 2% sacharozy, 0,004% polisorbatu 20 i 0,5 mg/ml białka ROM), oprócz 0,5 mg/ml ROM, który nie znajdował się w fiołce z PLC;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>Chorzy po splenektomii i bez splenektomii (ogółem):</u> w grupie badanej utracono łącznie 4 (4,8%) spośród 83 chorych, w tym 3 (3,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (1,2%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; w grupie kontrolnej utracono łącznie 6 (14,3%) spośród 42 chorych, w tym po 2 (4,8%) chorych z powodu zgonu oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (2,4%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu ciąży;</p> <p><u>Chorzy po splenektomii:</u> w grupie badanej utracono łącznie 2 (4,8%) spośród 42 chorych, w tym po 1 (2,4%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; w grupie kontrolnej utracono 2 (9,5%) chorych z powodu zgonu;</p> <p><u>Chorzy bez splenektomii:</u> w grupie badanej utracono 2 (4,9%) spośród 41 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; w grupie kontrolnej utracono łącznie 4 (19,0%) spośród 21 chorych, w tym 2 (9,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (4,8%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu ciąży;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak (wszyscy chorzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu), jedynie dane dla zmiany wyniku w skali EQ-5D podano dla mniejszej populacji w grupie ROM;</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: IIA;</p> <p>Sponsor: Amgen Inc, Thousand Oaks;</p> <p>Liczba ośrodków: 35 (Francja, Hiszpania, Holandia, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie*;</p> <p>Analiza statystyczna: p=0,05;</p>

Kuter 2008 [67]							
Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .							
POPULACJA							
Kryteria włączenia:							
<ul style="list-style-type: none"> * wiek ≤18. r.ż.; * diagnoza ITP zgodnie z wytycznymi ASH (ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne); * liczba płytek krwi <30 x 10⁹/l (średnia z 3 pomiarów w czasie skriningu i okresu przed rozpoczęciem leczenia; nie większa niż 35 x 10⁹/l w pojedynczym pomiarze); * u chorych >60. r.ż. diagnoza ITP potwierdzona biopsją szpiku kostnego; * prawidłowe funkcje wątroby i nerek (stężenie bilirubiny w osoczu ≤1,5-krotność zakresu normy, stężenie kreatyniny w osoczu ≤176,8 μmol/l); * stężenie hemoglobiny >90 g/l. 							
Kryteria wykluczenia:							
<ul style="list-style-type: none"> * dla chorych z podgrupy chorych po splenektomii – przebyty zabieg usunięcia śledziony; * stwierdzona w wywiadzie aktywna choroba nowotworowa lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego. 							
Dane demograficzne							
Parametr	Chorzy po splenektomii		Chorzy bez splenektomii		Chorzy ogółem (po splenektomii i bez splenektomii)		
	ROM	PLC	ROM	PLC	ROM	PLC	
Liczba chorych	42	21	41	21	83**	42**	
Mężczyźni, n (%)	15 (35,7)	10 (47,6)	14 (41,7)	5 (23,8)	29 (34,9)	15 (35,7)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	51 (27; 88)	56 (26; 72)	52 (21; 80)	46 (23; 88)	52 (21; 88)	52 (23; 88)	
Rasa, n (%)	Biała	34 (80,9)	19 (90,4)	31 (75,6)	18 (85,7)	65 (78,3)	37 (88,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	3 (7,1)	2 (9,5)	3 (7,3)	1 (4,8)	6 (7,2)	3 (7,1)
	Hiszpanie lub Latynosi	3 (7,1)	0 (0,0)	3 (7,3)	2 (9,5)	6 (7,2)	2 (4,8)
	Inna***	2 (4,8)	0 (0,0)	4 (9,8)	0 (0,0)	6 (7,2)	0 (0,0)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	77 (45; 138)	89 (57; 169)	78 (44; 134)	71 (52; 123)	78 (44; 138)	81 (52; 169)	
Czas trwania ITP (czas od diagnozy), mediana (zakres) [lata]	7,75 (0,6; 44,8)	8,50 (1,1; 31,4)	2,2 (0,1; 31,6)	1,6 (0,1; 16,2)	b/d	b/d	
Leczenie wspomagające w czasie trwania badania, n (%)	12 (28,6)	6 (28,6)	11 (26,8)	10 (47,6)	23 (19,3)	16 (38,1)	
≥3 uprzednie terapie, n (%)	39 (92,8)	20 (95,2)	15 (36,6)	5 (23,8)	54 (65,1)	26 (61,2)	
Średnia liczba płytek krwi [^] , mediana (zakres) [10 ⁹ /l]	14 (3; 29)	15 (2; 28)	19 (2; 29)	19 (5; 31)	16 (2; 29)	18 (2; 31)	
Stężenie TPO ^{^^} , mediana (zakres) [pg/ml]	113 (31; 586)	124 (31; 744)	94 (31; 1 228)	81 (31; 1 848)	102 (31; 1 228)	108 (31; 1 848)	
INTERWENCJA							

Kuter 2008 [67]

Interwencja badana: ROM s.c. przez 24 tygodnie;

ROM w postaci liofilizowanego proszku, był rozpuszczany w jałowej wodzie i podawany w iniekcji podskórnej. Iniekcje podawano raz na tydzień.

Początkowa dawka wynosiła 1 µg/kg.

W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50-200 x 10⁹/l, dawki mogły być zwiększane zgodnie z algorytmem:

- * 2 µg/kg co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła maksymalnie 10 x 10⁹/l;
- * 2 µg/kg co 2 tygodnie, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła od 11-50 x 10⁹/l.

Gdy liczba płytek krwi przekroczyła 50 x 10⁹/l, stosowano następujący algorytm podtrzymujący:

- * dawka była zwiększana o 1 µg/kg co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi nie przekraczała 10 x 10⁹/l;
- * dawka była zwiększana o 1 µg/kg po 2 tygodniach, jeżeli liczba płytek krwi mieściła się w przedziale od 11-50 x 10⁹/l;
- * dawka była zmniejszana o 1 µg/kg, jeżeli w dwóch kolejnych tygodniach liczba płytek wynosiła od 201 x 10⁹/l do 400 x 10⁹/l;
- * dawkę wstrzymywano, gdy liczba płytek przekroczyła 400 x 10⁹/l, a następne dawki zredukowano o 1 µg/kg lub zwiększano, gdy liczba płytek była niższa od 200 x 10⁹/l.

Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 15 µg/kg.

Średnia dawka ELT zwiększyła się w ciągu pierwszych 12 tygodni do 3-4 µg/kg.

Chorzy, po splenektomii: Dawkę ROM zwiększono ≥3 razy u 19 (45,2%) spośród 42 chorych w ciągu pierwszych 12 tygodni badania. Chorzy, którzy uzyskali trwałą odpowiedź płytkową otrzymywali mniejszą medianę dawki (3 µg/kg; zakres: 0,0; 0,7 µg/kg) w ciągu ostatnich 8 tygodni badania, w porównaniu z chorymi, którzy nie uzyskali takiej odpowiedzi (5,3 µg/kg; zakres: 0,5; 15,0 µg/kg).

Chorzy bez splenektomii: Dawkę ROM zwiększono ≥3 razy u 10 (24,4%) spośród 41 chorych w ciągu pierwszych 12 tygodni badania. Chorzy, którzy uzyskali trwałą odpowiedź płytkową otrzymywali mniejszą medianę dawki (1,0 µg/kg; zakres: 0,3; 0,7 µg/kg) w ciągu ostatnich 8 tygodni badania, w porównaniu z chorymi, którzy nie uzyskali takiej odpowiedzi (3,0 µg/kg; zakres: 1,0; 15,0 µg/kg).

Leczenie wspomagające: chorzy w obu grupach mogli stosować leczenie wspomagające (kortykosteroidy, azatioprynę i/lub danazol) w stałej dawce i schemacie dawkowania^{^^^}, podczas pierwszych 12 tygodni terapii była możliwa redukcja terapii towarzyszących, gdy liczba płytek krwi przekraczała 100 x 10⁹/l.

Wzrost dawki terapii towarzyszącej, włączenie nowego leku w celu zwiększenia liczby płytek krwi podczas leczenia było traktowane, jako leczenie ratunkowe. Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe w dowolnym momencie trwania badania nie mogli zostać uznani jako osiągający trwałą odpowiedź na leczenie.

Interwencja kontrolna: PLC s.c. przez 24 tygodnie, w tym samym schemacie, co interwencja badana. Średnia dawka PLC zwiększyła się w ciągu pierwszych 12 tygodni do ponad 10 µg/kg. W ciągu pierwszych 12 tygodni badania dawkę PLC zwiększono ≥3 razy u 20 (95,2%) spośród 21 chorych po splenektomii oraz u 19 (90,5%) spośród 21 chorych z zachowaną śledzioną.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie: punkty końcowe dla oceny skuteczności w populacji dorosłych chorych po splenektomii oraz wyniki dot. bezpieczeństwa w populacji chorych po i bez splenektomii (autorzy badania wskazali, iż nie odnotowano różnic między podgrupami chorych w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa):

- * jakość życia – ocena po 24 tyg.;
- * odpowiedź na leczenie – ocena po 8 (18.-25.) tyg. i po 24 (2.-25.) tyg.;
- * leczenie wspomagające i ratunkowe – ocena po 12 lub 24 tyg.;
- * profil bezpieczeństwa – ocena po 24 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny (dla wybranych punktów końcowych było to 12 lub 24 tyg.) lub 8 (18.-25.) tyg. (dopiero po tym czasie możliwa była ocena pewnych punktów końcowych w badaniu).

*zakończenie badania określano dla chorych, którzy ukończyli 24 tyg. leczenia, jako pierwszy dzień od momentu obniżenia liczby płytek krwi ≤50 x 10⁹/l lub gdy chory uzyskał liczbę płytek krwi >50 x 10⁹/l w 36. tygodniu leczenia, w zależności od tego co nastąpiło pierwsze

**jeden z chorych bez splenektomii przypisany losowo do grupy PLC otrzymał z powodu błędu 3 dawki ROM, został włączony do oceny bezpieczeństwa, jako chory otrzymujący ROM i do oceny skuteczności, jako chory otrzymujący PLC, wynika stąd różnica w liczebności wyjściowej populacji otrzymującej ROM i PLC między publikacjami *Kuter 2008* i *George 2009*

***Ażjaci, rodowici Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku

^Średnia liczba płytek krwi z dni -8, -2 oraz 1 dnia badania przed podaniem leku

^^zakres normy dla stężenia trombopoetyny wynosi 32-246 pg/ml

^^^zastosowano następujące odstępy czasu od ostatniego podania innej terapii przeciw ITP: 2 tygodnie dla IgIV lub Ig anty-D, 8 tygodni dla środków alkilujących, 14 tygodni dla rytuksymabu oraz 4 tygodnie dla wszystkich innych terapii

7.5.1.2. RAISE (Cheng 2011)

RAISE (Cheng 2011 [90])
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy ELT lub PLC, randomizacja centralna, stratyfikowana pod względem liczby płytek krwi na początku badania ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$), stosowanego leczenia przeciw ITP oraz statusu splenektomii. Randomizację blokową (wielkość bloków: 6) wykonano za pomocą telefonicznego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline (ang. <i>GlaxoSmithKline Registration and Medication Ordering System</i>); plan randomizacji został wygenerowany komputerowo przez grupę statystyczną i programistyczną GlaxoSmithKline, z użyciem wewnętrznie zatwierdzonego systemu randomizacji;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: PLC odpowiadało wyglądem ELT; zaślepieniu podlegali chorzy, badacze i osoby zajmujące się oceną danych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * z grupy ELT utracono łącznie 23 (17,0%) spośród 135 chorych, w tym 13 (9,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (4 (3,0%) chorych z powodu zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 2 (1,5%) chorych z powodu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, po 1 (0,7%) chorym z powodu zączy, krwotoku z wrzodu w dwunastnicy, pokrzywki, wysypki, tachykardii, bólu głowy oraz raka zagięcia esiczo-odbytniczego), 4 (3,0%) chorych z powodu decyzji chorego, 3 (2,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji bez podania przyczyny oraz po 1 (0,7%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia, z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych*, 1 (0,7%) chorego z powodu przyjęcia do szpitala i braku możliwości oceny leczenia; * z grupy PLC utracono łącznie 7 (11,3%) spośród 62 chorych, w tym 4 (6,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2 (3,2%) chorych z powodu zączy, po 1 (1,6%) chorym z powodu nieprawidłowości w wynikach badań czynności nerek, zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkaliemii, oraz śmiertelnego krwotoku z pnia mózgu), 2 (3,2%) chorych z powodu decyzji chorego, 1 (1,6%) chorego z powodu liczby płytek krwi wynoszącej $>30\ 000/\mu\text{l}$; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych z analizowanych grup; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ELT; z analizy bezpieczeństwa wykluczono dane jednego chorego z grupy PLC, który nie otrzymał przydzielonej interwencji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline;</p> <p>Liczba ośrodków: 75 ośrodków w 23 państwach;</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy (26 tyg.) terapii oraz dodatkowe 4 tyg. obserwacji;</p> <p>Analiza statystyczna: $p=0,01$</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p>

RAISE (Cheng 2011 [90])

- * wiek ≥ 18 . r.ż.;
- * ITP trwająca ponad 6 miesięcy;
- * liczba płytek krwi na początku badania $< 30 \times 10^9/l$;
- * odpowiedź na jeden lub więcej wcześniejszych sposobów leczenia ITP;
- * stosowanie innych leków przeciw ITP, jeżeli stosowane są w stałej dawce przez okres co najmniej 4 tygodni przed randomizacją (≥ 3 miesiące, dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub danazolu), w dawce nieulegającej zmianie w ciągu pierwszych 6 tygodni badania;
- * zakończenie leczenia immunoglobulinami przynajmniej 1 tydzień przed włączeniem do badania i ulegająca obniżeniu liczba płytek krwi;
- * splenektomia, stosowanie rytuksymabu i cyklofosfamidu zakończone najpóźniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania;
- * terapia romiplostymem zakończona > 30 dni przed włączeniem do badania.

Kryteria wykluczenia:

- * udział we wcześniejszych badaniach z użyciem ELT;
- * zakażenie wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności), wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;
- * choroba sercowo-naczyniowa, arytmia;
- * stwierdzony w wywiadzie nowotwór złośliwy;
- * stosowanie chemioterapii lub radioterapii;
- * zakrzepica tętnicza lub żylna oraz dwa lub więcej czynników ryzyka zakrzepicy (np. palenie, cukrzyca, hipercholesterolemia, dziedziczne zaburzenia krzepliwości krwi).

Dane demograficzne

Parametr		ELT	PLC
Liczba chorych		135	62
Mężczyźni, n (%)		42 (31,1)	19 (60,6)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		47,0 (34; 56)	52,5 (43; 63)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Biali	101 (74,8)	44 (71,0)
	Azjatyckie	21 (15,6)	13 (21,0)
	Inne	13 (9,6)	5 (8,1)
Uprzednie terapie, n (%)	Kortykosteroidy	119 (88,1)	56 (90,3)
	≥ 2	105 (77,8)	50 (80,6)
	≥ 3	75 (55,6)	32 (51,6)
	≥ 4	51 (37,8)	20 (32,3)
	≥ 5	35 (25,9)	11 (17,7)
Leczenie wspomagające, n (%)		63 (46,7)	31 (50,0)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)		50 (37,0)	21 (33,9)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [$\times 10^9/l$]		16 (8; 22)	16 (9; 24)
Liczba płytek krwi $\leq 15\ 000/\mu l$, n (%)		67 (49,6)	30 (49,2) / N=61***
Objawy krwawienia**, n (%)		98 (72,6)	47 (77,0) / N=61^
Klinicznie istotne krwawienia**, n (%)		30 (22,2)	17 (27,9) / N=61^

INTERWENCJA

Interwencja badana: Eltrombopag p.o.

Dawka początkowa ELT wynosiła 50 mg/dzień. Modyfikacje dawek przeprowadzano na podstawie indywidualnej odpowiedzi płytkowej chorego.

RAISE (Cheng 2011 [90])

Dawkę zwiększano do 75 mg/dzień (dawka maksymalna) po 22 dniach leczenia, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła $<50 \times 10^9/l$.

Dawkę obniżano do 25 mg/dzień, jeżeli liczba płytek krwi przekraczała $200 \times 10^9/l$. Jeżeli liczba płytek krwi przekroczyła $400 \times 10^9/l$, leczenie przerywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi poniżej $150 \times 10^9/l$, po czym wznowiano leczenie z zastosowaniem ELT w następnej najniższej dawce.

W czasie badania, 19 (20,9%) spośród 91 chorych otrzymywało ELT w dawce ≤ 25 mg/dzień do 10. tygodnia, podczas gdy 40 (44,0%) chorych otrzymywało 75 mg/dzień ELT.

Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować terapię na ITP, zgodnie z lokalnymi standardami leczenia. Dawka leku wspomagającego musiała być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (≥ 3 miesiące dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub danazolu) i musiała zostać nie zmieniona w czasie pierwszych 6 tygodni badania.

Można było zaprzestać leczenia wspomagającego lub je zredukować, jeżeli po 6 tygodniach liczba płytek krwi wynosiła $\geq 100 \times 10^9/l$, przez co najmniej 2 kolejne tygodnie.

Chorzy, u których zastosowano leczenie ratunkowe, byli uważani za nieodpowiadających na leczenie do czasu trwania terapii ratunkowej i do momentu, w którym liczba płytek krwi spadła poniżej $50 \times 10^9/l$.

Leczenie ratunkowe definiowano jako wzrost dawki terapii początkowej, włączenie nowego leku na ITP, transfuzja płytek krwi, splenektomia.

Interwencja kontrolna: PLC p.o.

Stosowane w tym samym schemacie, co interwencja badana.

W czasie badania, do dziesiątego tygodnia, 37 (92,5%) spośród 40 chorych otrzymywało PLC równoważne dawce 75 mg/dzień ELT.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie: punkty końcowe spójne z wynikami z badania *Kuter 2008* dla oceny skuteczności w populacji dorosłych chorych po splenektomii oraz wyniki dot. bezpieczeństwa w populacji chorych po i bez splenektomii:

- * odpowiedź na leczenie – ocena po 8 tyg.;
- * profil bezpieczeństwa – ocena po 26 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe niespójne z ocenianymi w badaniu *Kuter 2008*, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego.

*złamanie kompresyjne kręgosłupa w 118. dniu uniemożliwiło poddanie chorego dalszym ocenom; jednakże do tego momentu można było przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa i skuteczności

**objawy krwawienia obejmowały ocenę krwawienia w skali WHO, ocenianą od 1 do 4 punktów; klinicznie istotne krwawienia obejmowały krwawienia ocenione na 2-4 punkty

***nie odnotowano wyniku dot. liczby płytek krwi na początku badania

^u jednego chorego nie wykonano oceny krwawienia na początku badania

7.5.1.3. Mazza 2016

Mazza 2016 [74]

METODYKA

Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe

Przydział chorych do grup: do badania kolejno włączano dorosłych chorych na ITP, leczonych ROM lub ELT w jednym z 6 ośrodków badawczych*;

Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):

Dobór próby: ****;

Porównywalność: **;

Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania:

Mazza 2016 [74]

- * z grupy otrzymującej ROM utracono łącznie 20 (36,4%) spośród 55 chorych, z czego 12 (21,8%) chorych na stałe (11 (20,0%) chorych z powodu niepowodzenia terapii oraz 1 (1,8%) chorego z powodu zakrzepicy żył) oraz 8 (14,5%) chorych tymczasowo (7 (12,7%) chorych z powodu uzyskania liczby płytek krwi $>400 \times 10^9/l$ oraz 1 (1,8%) chorego z powodu bólu stawów);
- * z grupy otrzymującej ELT utracono łącznie 20 (29,0%) spośród 69 chorych, z czego 9 (13,0%) chorych na stałe (5 (7,2%) chorych z powodu niepowodzenia terapii, 2 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz 2 (2,8%) chorych z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz o nasileniu stopnia III-IV) oraz 11 (15,9%) chorych tymczasowo (9 (13,0%) chorych z powodu uzyskania liczby płytek krwi $>400 \times 10^9/l$ oraz po 1 (1,4) chorym z powodu zapalenia żołądka oraz bólu głowy);

Klasyfikacja AOTMiT: IIID;

Sponsor: brak;

Liczba ośrodków: 6 (wł. *Rete Ematologica Pugliese* – apulijska sieć hematologiczna, sieć włoskich, regionalnych ośrodków referencyjnych dla dorosłych chorych na ITP);

Okres obserwacji: 260 tygodni (5 lat);

Analiza statystyczna: $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * dorośli chorzy na ITP;
- * chorzy leczeni agonistami receptora TPO (ROM lub ELT) w jednym z ośrodków badawczych;
- * brak możliwości utrzymania stabilnej liczby płytek krwi $>30 \times 10^9/l$ pomimo terapii co najmniej 2 lekami, w przypadku chorych, u których nie wykonano splenektomii lub pomimo wykonanej splenektomii.

Kryteria wyłączenia:

- * choroba klonalna lub dysplazja szpiku kostnego.

Dane demograficzne

Parametr		ROM	ELT
Liczba chorych		55	69
Liczba mężczyzn (%)		26 (47,2)	33 (52,2)
Wiek	Średnia (zakres) [lata]	60 (30; 88)	67 (30; 92)
	Chorzy <60 . r.ż., n (%)	23 (41,%)	31 (44,5)
Czas <2 lat od diagnozy, n (%)		26 (47,2)	45 (65,2)
Wcześniejsze terapie, średnia (zakres)		2,5 (0; 4)**	2,4 (1; 5)
Upřednie terapie, n (%)	Glikokortykosteroidy	54 (98,1)	69 (100,0)
	IgIV (z lub bez glikokortykosteroidów)	37 (67,2)	46 (66,6)
	Rytuksymab	17 (30,9)	14 (20,2)
	Zmiana agonisty receptora TPO na drugi	2 (3,6)	7 (10,1)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)	Ogółem	11 (20,0)	7 (10,1)
	Chorzy <60 . r.ż.	11 (47,8) / N=23	7 (22,5) / N=31
Liczba płytek krwi przed rozpoczęciem terapii agonistą TPO, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]		17 (1; 30)	16 (1; 30)
Krwawienia, n (%)	Duże krwawienia	4 (7,3)	7 (10,1)
	Niewielkie krwawienia	12 (21,8)	18 (26,1)

Mazza 2016 [74]
INTERWENCJA
<p>ROM przepisywany na receptę został dopuszczony we Włoszech w połowie 2010 r., natomiast ELT 2 lata później. Z tego powodu pierwsi chorzy byli leczeni ROM i mieli dłuższy okres obserwacji. Następnie o przypisaniu chorego do terapii ROM lub ELT decydował hematolog.</p> <p>Interwencja badana: ROM</p> <p>Dawka początkowa ROM wynosiła 1 µg/kg/tydzień s.c. Następnie, dawkę dostosowywano na podstawie liczby płytek krwi lub tolerancji leku przez chorego.</p> <p>Dawka maksymalna wynosiła 10 µg/kg/tydzień.</p> <p>Po przekroczeniu dawki 750 µg/kg/tydzień, lek podawano w dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu. Zmiana schematu dawkowania miała na celu uniknięcie gwałtownego wzrostu liczby płytek krwi u chorych odpowiadających na leczenie.</p> <p>Interwencja kontrolna: ELT</p> <p>Dawka początkowa ELT wynosiła 50 mg/dzień p.o. Dawkowanie dostosowywano do maksymalnie 75 mg/dzień lub do 25 mg/dzień, w zależności od uzyskanej liczby płytek krwi oraz tolerancji terapii przez chorego.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * odpowiedź na leczenie – ocena po 260 tyg. – populacja dorosłych chorych po splenektomii. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki dla populacji ogółem (w przeciwieństwie do publikacji <i>Kuter 2008</i>, autorzy badania nie wskazali, aby wyniki bezpieczeństwa w populacji chorych po i bez splenektomii nie różniły się między sobą).

*cała populacja chorych na ITP, z której ekstrapolowano wyniki dla chorych leczonych agonistami TPO, składała się z 413 chorych leczonych w I linii metyloprednizolonem w dawce 1 mg/kg/dobę; terapia ta spowodowała remisję u 220 chorych (53,2%); II i III linia leczenia, w tym metyloprednizolon + IgIV i/lub rytuksymab dała odpowiedź u 102 chorych (24,1%); ogółem u 127 chorych wystąpił nawrót choroby lub oporność na leczenie

**jeden chory rozpoczął terapię ROM jako leczenie I linii z powodu cukrzycy o ciężkim stopniu nasilenia

7.5.1.4. Badania jednoramienne – Janssens 2015, Kuter 2013, Gernsheimer 2010, Bussel 2009, Steurer 2017

Parametr	Badanie				
	<i>Janssens 2015</i> [64]	<i>Kuter 2013</i> [68]	<i>Gernsheimer 2010</i> [62]	<i>Busse 2009</i> [47]	<i>Steurer 2017</i> [80]
Typ badania	Jednoramiennie, otwarte badanie eksperymentalne , fazy IIIb, Klasyfikacja AOTMiT: IID	Jednoramiennie, otwarte badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniu <i>Busse 2009</i> , Klasyfikacja AOTMiT: IID	Jednoramiennie, otwarte badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach <i>Kuter 2008</i> i <i>Busse 2009</i> , Klasyfikacja AOTMiT: IID	Jednoramiennie, otwarte badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach <i>Busse 2006</i> , <i>Newland 2006</i> , <i>Kuter 2008</i> , Klasyfikacja AOTMiT: IID	Badanie obserwacyjne , prospektywne, jednoramiennie, Klasyfikacja AOTMiT: brak odpowiedniej kategorii ⁶⁸
Przydział chorych do grupy	Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania				
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 6/8 (Brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno; brak podziału na podgrupy)	Skala NICE: 7/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 7/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 7/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 8/8
Okres obserwacji	Maks. 208 tyg. ⁶⁹	Okres leczenia wyniósł od 1 do 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	Maksymalnie 144 tyg.	Średni czas leczenia wyniósł 68,5 tyg. (SD: 39,4 tyg.) (zakres od 1 do 156 tyg.)	2 lata (104 tygodnie)
Sponsor	Amgen Inc. oraz Amgen (Europe) GmbH	Amgen Inc.	Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA	Amgen (częściowe finansowanie)	Amgen
Opis utraty chorych z badania	Z badania utracono łącznie 119 (29,2%) spośród 407 chorych z	Z badania utracono łącznie 92 (31,5%) spośród 292 chorych z następujących	Z badania utracono łącznie 8 (6,4%) spośród 125 chorych w czasie 24	Z badania utracono łącznie 31 (21,7%) spośród 143 chorych z następujących	Z badania utracono łącznie 41 (12,1%) spośród 340 chorych z

⁶⁸ W klasyfikacji uwzględniono jedynie eksperymentalne badania jednoramiennie

⁶⁹ W publikacji wskazano, że okres obserwacji trwał 4 tygodnie po zakończeniu badania (b/d czy okres obserwacji wynoszący 208 tygodni zawiera te dodatkowe 4 tygodnie)

Parametr	Badanie				
	Janssens 2015 [64]	Kuter 2013 [68]	Gernsheimer 2010 [62]	Bussel 2009 [47]	Steurer 2017 [80]
	następujących powodów: po 22 (5,4%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu oraz potrzeba zastosowania alternatywnej terapii, 18 (4,4%) chorych – wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 15 (3,7%) chorych – brak odpowiedzi na leczenie, 14 (3,4%) chorych – zgon, 10 (2,5%) chorych – decyzje administracyjne, po 2 (0,5%) chorych – utrata z okresu obserwacji, ciąża oraz niestosowanie się do protokołu badania, 1 (0,2%) chory – brak współpracy z lekarzem (ang. <i>adherence</i>) oraz 13 (3,2%) chorych z innych powodów.	powodów: 1 (0,3%) chory nie otrzymał dawki ROM, 25 (8,6%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu, 15 (5,1%) chorych – zgon, po 11 (3,8%) chorych – wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz potrzeba zastosowania alternatywnej terapii, 7 (2,4%) chorych – decyzje administracyjne, po 3 (1,0%) chorych – brak stosowania się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>), nie spełnianie kryteriów określonych w porotokole badania oraz utrata z okresu obserwacji, po 1 (0,3%) chorym – ciąża oraz niestosowanie się do protokołu badania, a także 11 (3,8%) chorych z innych powodów.	tygodni badania z następujących powodów: 5 (4,0%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu, po 1 (0,8%) chorym – decyzje administracyjne, wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz zgon.	powodów: 9 (6,3%) chorych – wycofanie zgody na udział w badaniu, 7 (4,9%) chorych – wystąpienie zdarzeń niepożądanych, po 3 (2,1%) chorych – potrzeba zastosowania alternatywnej terapii oraz zgon, po 1 (0,7%) chorym – brak stosowania się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>) nie spełnianie kryteriów określonych w porotokole badania i z powodu decyzji badacza, a także 6 (4,2%) chorych z innych powodów.	następujących powodów: 25 (7,4%) chorych – zgon, 9 (2,6%) chorych – utrata z okresu obserwacji, po 2 (0,6%) chorych – niespełnienie kryteriów włączenia do badania oraz wycofanie zgody na udział w badaniu, a także 3 (0,9%) chorych z innych powodów.
Kryteria włączenia	<u>Kryteria włączenia:</u> * wiek co najmniej 18. r.ż.; * diagnoza ITP na podstawie wytycznych ASH;	<u>Kryteria włączenia:</u> * ukończenie udziału w badaniu dotyczącym ROM w leczeniu ITP, bez względu na to, czy chorzy byli leczeni ROM czy nie;	<u>Kryteria włączenia:</u> * ukończenie udziału we wcześniejszym badaniu III fazy.	<u>Kryteria włączenia:</u> * ukończenie udziału we wcześniejszym badaniu dotyczącym ROM w leczeniu ITP, bez względu na to, czy byli leczeni ROM czy przyjmowali PLC;	<u>Kryteria włączenia:</u> * ≥18. r.ż.; * zdiagnozowane ITP; * chory otrzymał ≥1 dawkę ROM.

Parametr	Badanie				
	<i>Janssens 2015</i> [64]	<i>Kuter 2013</i> [68]	<i>Gernsheimer 2010</i> [62]	<i>Bussel 2009</i> [47]	<i>Steurer 2017</i> [80]
	<ul style="list-style-type: none"> * wcześniejsze leczenie przeciw ITP (pierwotny protokół zakładał ≥ 3 terapie, cztery kolejne poprawki protokołów włączały chorych z ≥ 1 wcześniejszą terapią); * niska liczba płytek krwi lub występowanie krwawień (niezależnie od liczby płytek krwi), które nie mogły być kontrolowane konwencjonalnym leczeniem (pierwotny protokół zakładał liczbę płytek $\leq 10 \times 10^9$, cztery kolejne poprawki protokołów włączały chorych z liczbą płytek $\leq 20 \times 10^9$ i $\leq 30 \times 10^9$). 	<ul style="list-style-type: none"> * do wcześniejszych badań rekrutowano chorych z trombocytopenią w przebiegu ITP, bez względu na wcześniejszą splenektomię bądź jej brak, zarówno dzieci, jak i dorosłych - w badaniu <i>Kuter 2013</i> przedstawiono wyniki dotyczące dorosłych; * włączono 4 kohorty chorych, zdefiniowane na podstawie zmian w protokołach badań, w których wcześniej uczestniczyli (wysokość dawki leku oraz wymagany na początku udziału w badaniu poziom płytek krwi). 		<ul style="list-style-type: none"> * uzyskanie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu; * do wcześniejszych badań rekrutowano chorych w wieku ≥ 18 lat, z trombocytopenią w przebiegu ITP (zgodnie z kryteriami ASH), bez względu na wcześniejszą splenektomię bądź jej brak. Po ukończeniu wcześniejszego badania chorzy mogli zostać włączeni do długookresowej jego kontynuacji, jeśli poziom płytek krwi $\leq 50 \times 10^9$. 	
Dane demograficzne	<p><u>Liczba uczestników:</u> 407; <u>Mężczyźni, n (%)</u>: 163 (40,0);</p>	<p><u>Liczba chorych:</u> 292; <u>Mężczyźni (%)</u>: 37,0; <u>Mediana wieku (SD) [lata]:</u> 54 (17);</p>	<p><u>Liczba chorych:</u> 125; <u>Mężczyźni (%)</u>: 35,2; <u>Mediana wieku (zakres) [lata]:</u> 52 (21; 88);</p>	<p><u>Liczba chorych:</u> 143; <u>Mężczyźni (%)</u>: 32,9; <u>Mediana wieku (zakres) [lata]:</u> 53 (21; 89);</p>	<p><u>Liczba chorych:</u> Po splenektomii: 116; Bez splenektomii: 224; Ogółem: 340;</p>

Parametr	Badanie				
	Janssens 2015 [64]	Kuter 2013 [68]	Gernsheimer 2010 [62]	Bussel 2009 [47]	Steurer 2017 [80]
	<p><u>Czas od diagnozy ITP, mediana (zakres) [lata]:</u> 4,3 (0,03; 57,1);</p> <p><u>Terapia wspomagająca, n (%):</u> 160 (39,3);</p> <p><u>Wcześniejsza splenektomia, n (%):</u> 208 (51,1);</p> <p><u>Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x 10⁹/l]:</u> 14 (0; 170).</p>	<p><u>Mediana czasu od diagnozy ITP (zakres) [lata]:</u> 4,9 (1; 46);</p> <p><u>Splenektomia, n (%):</u> 95 (32,5);</p> <p><u>Mediana liczby płytek krwi x 10⁹/l (zakres):</u> 35 (15; 100);</p> <p><u>Leczenie wspomagające, n (%):</u> 37 (12,7);</p> <p><u>Mediana czasu ekspozycji na ROM we wcześniejszych badaniach, mediana (zakres) [lata]:</u> 0,47 (0; 2,1).</p>	<p><u>Rasa, biała lub kaukaska, n (%):</u> 102 (81,6);</p> <p><u>Mediana masy ciała (zakres) [kg]:</u> 79 (44; 169);</p> <p><u>Mediana czasu od diagnozy ITP (zakres) [lata]:</u> 4,3 (0,1; 44,8) - 60% zdiagnozowano co najmniej 3 lata wcześniej;</p> <p><u>Mediana liczby płytek krwi x 10⁹/l (zakres):</u> 16 (2; 31);</p> <p><u>Leczenie wspomagające, n (%):</u> 39 (31,2).</p>	<p><u>Rasa, biała lub kaukaska, n (%):</u> 119 (83,2);</p> <p><u>Mediana masy ciała (zakres) [kg]:</u> 77 (43; 171);</p> <p><u>Mediana czasu od diagnozy ITP (zakres) [lata]:</u> 4,3 (0,1; 44,8);</p> <p><u>Mediana liczby płytek krwi x 10⁹/l (zakres):</u> 17 (1; 50);</p> <p><u>Leczenie wspomagające, n (%):</u> 32 (22,4).</p>	<p><u>Chorzy po splenektomii: Liczba mężczyzn, n (%):</u> 48 (41,4);</p> <p><u>Wiek, mediana (Q₁; Q₃) [lata]:</u> 56 (40; 69);</p> <p><u>Czas trwania ITP, mediana (Q₁; Q₃) [lata]:</u> 9,1 (4,1; 21,6);</p> <p><u>Liczba wcześniejszych terapii przeciw ITP, n (%):</u> 0: 3 (2,6); 1: 14 (12,1); 2: 27 (23,3); ≥3: 72 (62,1);</p> <p><u>Wcześniejsza splenektomia, n (%):</u> 116 (100,0);</p> <p><u>Liczba płytek krwi, mediana (Q₁; Q₃) [x 10⁹/l]:</u> 19 (9; 39).</p>
Interwencja	ROM podawany s.c. w dawce 3 µg/kg/tydzień (wg pierwotnego protokołu) lub 1 µg/kg/tydz. (wg zaktualizowanego protokołu). Kolejne dawki ROM dopasowywane na	ROM s.c. 1x tydz. W dawce zgodnej z tą, którą otrzymywali w poprzednim badaniu, chyba, że upłynęło więcej niż 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki ROM. W takiej sytuacji terapię	ROM s.c. 1x tydz. W dawce zgodnej z tą, którą otrzymywali w poprzednim badaniu, chyba, że upłynęło więcej niż 24 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki ROM. W takiej sytuacji	ROM s.c. 1x tydz. W dawce zgodnej z tą, którą otrzymywali w poprzednim badaniu, chyba, że upłynęło więcej niż 24 tyg. Od przyjęcia ostatniej dawki ROM. W takiej sytuacji	Średnia tygodniowa dawka ROM wynosiła 2,8 µg/kg (2,9 µg/kg u chorych po splenektomii i 2,8 µg/kg u chorych bez splenektomii). Większość chorych (n=236, 69%)

Parametr	Badanie				
	<i>Janssens 2015</i> [64]	<i>Kuter 2013</i> [68]	<i>Gernsheimer 2010</i> [62]	<i>Busse 2009</i> [47]	<i>Steurer 2017</i> [80]
	<p>podstawie liczby płytek krwi oraz z góry sprecyzowanych zasad dostosowywania dawki.</p> <p>W czasie badania chorzy mogli stosować leczenie wspomagające uznane za niezbędne do zapewnienia prawidłowej opieki, za wyjątkiem środków cytotoksycznych i alkilujących, rytuksymabu oraz innych środków o domniemanym wpływie na liczbę płytek krwi.</p> <p>Terapię ratunkową dopuszczano, gdy liczba płytek krwi spadła $<10 \times 10^9/l$, wystąpiło krwawienie lub skaza krwotoczna, a także z wskazań medycznych. Jako leczenie ratunkowe dopuszczano IgIV, transfuzję płytek krwi, Ig anty-D, steroidy, danazol, azatioprynę, cyklofosfamid i winkrystynę oraz wzrost dawki i częstości</p>	<p>rozpoczynano od dawki $1 \mu g/kg/tydz.$;</p> <p>Chorzy, którzy przyjmowali PLC, rozpoczynali leczenie ROM od dawki $1 \mu g/kg/tydz.$;</p> <p>Leczenie ratunkowe było możliwe, gdy poziom płytek osiągnął wartość $<10 \times 10^9/l$, w każdej fazie trwania badania lub w przypadku wystąpienia "mokrej" plamicy lub jeśli w ocenie badacza, konieczne ze względu na stan chorego.</p>	<p>terapię rozpoczynano od dawki $1 \mu g/kg/tydz.$</p> <p>Chorzy, którzy przyjmowali PLC, rozpoczynali leczenie ROM od dawki $1 \mu g/kg/tydz.$</p> <p>Leczenie ratunkowe było możliwe, gdy poziom płytek osiągnął wartość $<10 \times 10^9/l$, w każdej fazie trwania badania.</p>	<p>terapię rozpoczynano od dawki $1 \mu g/kg/tydz.$;</p> <p>Chorzy, którzy przyjmowali PLC, rozpoczynali leczenie ROM od dawki $1 \mu g/kg/tydz.$;</p> <p>Dozwolone kontynuowanie przyjmowania innych terapii stosowanych w przebiegu ITP (GKS, danazol, azatopiryna) w stałej dawce i schemacie dawkowania sprzed rozpoczęcia udziału w pierwotnym badaniu;</p> <p>Leczenie ratunkowe było możliwe, gdy poziom płytek osiągnął wartość $<10 \times 10^9/l$, w każdej fazie trwania badania.</p>	<p>otrzymywało $1 \mu g/kg/tydzień$ jako początkową dawkę ROM.</p>

	Badanie				
Parametr	Janssens 2015 [64]	Kuter 2013 [68]	Gernsheimer 2010 [62]	Bussel 2009 [47]	Steurer 2017 [80]
	podawania terapii wspomagającej.				
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ROM u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię⁷⁰:</p> <ul style="list-style-type: none"> * odpowiedź na leczenie; * leczenie wspomagające i ratunkowe; * profil bezpieczeństwa (zgon, ciężkie działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, krwawienia, przeciwciała neutralizujące). <p>Z badania <i>Kuter 2013</i> przedstawiono dane dotyczące oceny skuteczności dla maksymalnego okresu obserwacji. W przypadku oceny bezpieczeństwa przedstawiono z badań jednoramiennych dane dla maksymalnego okresu obserwacji.</p> <p>W przypadku analiz w podgrupach chorych przedstawiono dane dla chorych z podgrupy po splenektomii.</p> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * dane przedstawione dla krótszego okresu obserwacji niż maksymalny; * dane dla innych podgrup chorych niż chorzy po splenektomii; * z publikacji <i>Gernsheimer 2010</i> nie przedstawiono danych pokazanych łącznie dla fazy przedłużonej i badania <i>Kuter 2008</i>; * badanie <i>Janssens 2015</i> – nie wskazano w raporcie danych przedstawionych szczegółowo dla pojedynczych chorych (tabela 3. i 4.) 				<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: dotyczące bezpieczeństwa praktycznego ROM dla okresu obserwacji wynoszącego 104 tygodnie, u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię⁷¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> * epizody krwawień o ≥ 3. stopniu nasilenia; * hospitalizacje związane z ITP; * zgon z powodu działań niepożądanych;

⁷⁰przyjęto następujące założenia odnośnie prezentacji danych dotyczących bezpieczeństwa ROM: w przypadku, gdy dany punkt końcowy (taki sam rodzaj i sposób przedstawienia wyników dla punktu końcowego) był raportowany dla populacji po splenektomii oraz populacji ogólnej przedstawiano jedynie wynik dla populacji po splenektomii (będącej populacją docelową); w przypadku, gdy punkt końcowy był raportowany jedynie dla populacji ogólnej również był uwzględniany w analizie (populacja nie jest w pełni zgodna z docelową, jednak stanowi najlepsze dostępne dane, a brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych po splenektomii i bez splenektomii przedstawione w publikacji *Kuter 2008* stanowi dodatkowe uzasadnienie takiego podejścia;

⁷¹dla punktów końcowych (np. zgon) dla których nie przedstawiono w publikacji danych dla podgrupy chorych po splenektomii lub danych tych nie zaprezentowano w publikacji w postaci liczby (bądź odsetka) chorych u których wystąpiło zdarzenie, uwzględniono dane dla populacji ogólnej (dorośli chorzy na ITP po splenektomii i bez splenektomii)

Parametr	Badanie				
	<i>Janssens 2015</i> [64]	<i>Kuter 2013</i> [68]	<i>Gernsheimer 2010</i> [62]	<i>Bussel 2009</i> [47]	<i>Steurer 2017</i> [80]
					<ul style="list-style-type: none"> * ciężkie działania niepożądane; * działania niepożądane. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: * dane dla okresu obserwacji krótszego niż maksymalny; * wyniki dla chorych, u których nie wykonano splenektomii⁷²:

⁷²dla punktów końcowych (np. zgon) dla których nie przedstawiono w publikacji danych dla podgrupy chorych po splenektomii lub danych tych nie zaprezentowano w publikacji w postaci liczby (bądź odsetka) chorych u których wystąpiło zdarzenie, uwzględniono dane dla populacji ogólnej (dorośli chorzy na ITP po splenektomii i bez splenektomii)

7.5.2. Populacja pediatryczna

7.5.2.1. Tarantino 2016

Tarantino 2016 [82]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja ze stratyfikacją pod względem wieku (od 1. do <6. r.ż.; od 6. do <12. r.ż.; od 12. do <18. r.ż.), w stosunku romiplostim do placebo 2:1, wykonana za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: zaślepieniu podlegali chorzy i badacze; ROM i PLC (o wyglądzie podobnym do ROM) w postaci fiołki jednorazowego użytku o pojemności 5 ml, rekonstruowanej sterylną wodą do wstrzykiwań;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 5 (8,1%) spośród 62 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> * z grupy ROM utracono łącznie 1 (2,4%) z 42 chorych z powodu zdiagnozowania MYH9-zależnej małopłytkowości wrodzonej; * z grupy PLC utracono łącznie 4 (20,0%) z 20 chorych, w tym 1 (5,0%) chorego przed podaniem PLC, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (15,0%) chorych po podaniu PLC z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych (ang. <i>full analysis set</i>); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ROM lub PLC; wyniki analizy bezpieczeństwa (dla większości ocenianych punktów końcowych) przedstawiono dla 42 chorych w grupie ROM oraz 19 chorych w grupie PLC, gdyż 1 chory randomizowany do grupy PLC wycofał zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 27 (USA, Kanada, Australia);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wiek od ≥ 1. do <18. r.ż.; * zdiagnozowana pierwotna małopłytkowość immunologiczna zgodnie z wytycznymi ASH z 1996 r., trwająca co najmniej 6 miesięcy; * chorzy po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii lub niekwalifikujący się do innych terapii ITP; * średnia liczba płytek krwi (średnia z dwóch pomiarów wykonanych w okresie skriningowym) wynosząca $30 \times 10^9/l$ lub mniej, nie większa niż $35 \times 10^9/l$ w pojedynczym pomiarze; * stężenie hemoglobiny większe niż 10,0 g/dl; * stężenie kreatyniny w osoczu i bilirubiny wynoszące 1,5-krotność lub mniej zakresu normy; * aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz aminotransferazy alaninowej wynosząca 3-krotność lub mniej zakresu normy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * inne przyczyny trombocytopenii niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna; * stwierdzone w wywiadzie zaburzenia komórek macierzystych szpiku; * czynny lub przebyty nowotwór złośliwy; * małopłytkowość wrodzona; * żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; * zdarzenia zakrzepowe; * terapia rytuksymabem w okresie 14 tygodni lub mniej przed badaniem skriningowym; * zabieg splenektomii wykonany w okresie 4 tygodni lub mniej przed badaniem skriningowym.

Tarantino 2016 [82]			
Dane demograficzne			
Parametr		ROM	PLC
Liczba chorych		42	20
Mężczyźni, n (%)		18 (42,9)	9 (45,0)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	9,7 (4,1)	9,4 (4,7)
	Mediana (IQR)	10 (6; 14)	7,5 (6,5; 13,5)
Wiek, n (%)	1. do <6. r.ż.	8 (19,0)	4 (20,0)
	≥6 do <12. r.ż.	18 (42,9)	9 (45,0)
	≥12. do <18. r.ż.	16 (38,1)	7 (35,0)
Rasa, n (%)	Biała	26 (61,9)	15 (75,0)
	Azjatycka	3 (7,1)	2 (10,0)
	Czarna / Afroamerykanie	6 (14,3)	1 (10,0)
	Czarna / Afroamerykanie i biała	1 (2,4)	0 (0,0)
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub Wysp Pacyfiku	1 (2,4)	0 (0,0)
	Zróżnicowana	1 (2,4)	0 (0,0)
	Inna	5 (11,9)	1 (5,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Kaukaskie	26 (61,9)	15 (75,0)
	Afroamerykańskie	6 (14,3)	2 (10,0)
	Azjatyckie	3 (7,1)	2 (10,0)
	Inne*	7 (16,7)	1 (5,0)
Czas od diagnozy ITP [lata]	Średnia (SD)^	3,0 (2,8)	3,0 (2,3)
	Mediana (IQR)	1,9 (1,0; 4,2)	2,2 (1,5; 3,7)
Wiek diagnozy ITP, mediana (IQR) [lata]		6,9 (4,3; 10,2)	6,6 (4,8; 10,4)
Stosowanie leków przeciw ITP na początku badania, n (%)		5 (11,9)	4 (20,0)
Liczba terapii przeciw ITP. stosowanych na początku badania, n (%)	1	8 (19,0)	6 (30,0)
	2	18 (42,9)	3 (15,0)
	3	8 (19,0)	6 (30,0)
	>3	8 (19,0)	5 (25,0)
Uprzednie terapie, n (%)	Kortykosteroidy	32 (76,2)	15 (75,0)
	Rytuksymab	11 (26,2)	7 (35,0)
	Ig anty-D	12 (28,6)	7 (35,0)
	IgIV	35 (83,3)	16 (80,0)
	Winkrystyna lub winblastyna	1 (2,5)	0 (0,0)
	Inne	9 (21,4)	6 (30,0)

Tarantino 2016 [82]			
Wcześniejsza splenektomia, n (%)		1 (2,4)	1 (5,0)
Liczba płytek krwi na początku badania [x 10 ⁹ /l]	Średnia (SD)	17,5 (10,7)	19,9 (19,3)
	Mediana (IQR)**	17,8 (7,5; 24,5)	17,7 (9,8; 24,1)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Romiplostym s.c. przez 24 tygodnie			
Dawka początkowa wynosiła 1 µg/kg mc., następnie co tydzień zwiększano ją o 1 µg/kg mc, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 10 µg/kg mc. lub uzyskania liczby płytek krwi ≥50 x 10 ⁹ /l. Jeżeli liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie 200-400 x 10 ⁹ /l przez 2 kolejne tygodnie, wówczas dawkę zmniejszano o 1 µg/kg mc. w następnym planowanym dniu podania. Jeżeli liczba płytek krwi wynosiła ≥400 x 10 ⁹ /l, podawanie ROM wstrzymywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi poniżej 200 x 10 ⁹ /l, po czym dawkę obniżano o 1 µg/kg mc. w następnym planowanym dniu podania. Jeżeli dawka wynosiła 1 µg/kg mc i wymagane było jej obniżenie, wówczas podawanie ROM wstrzymywano do momentu obniżenia się liczby płytek krwi <50 x 10 ⁹ /l, następnie ROM podawano ponownie w dawce 1 µg/kg mc.			
Czas trwania terapii ROM, mediana (Q1; Q3) [tyg.]:			
<ul style="list-style-type: none"> * chorzy ogółem (N=42): 24 (24; 24); * chorzy od 1. do <6. r.ż. (N=8): 24 (24; 24); * chorzy od 6. do <12. r.ż. (N=18): 24 (24; 24); * chorzy od 12. do <18. r.ż. (N=16): 24 (24; 24). 			
Średnia tygodniowa dawka ROM, mediana (Q1; Q3) [µg/kg]:			
<ul style="list-style-type: none"> * chorzy ogółem (N=42): 3,9 (2,4; 7,3); * chorzy od 1. do <6. r.ż. (N=8): 5,0 (2,3; 7,1); * chorzy od 6. do <12. r.ż. (N=18): 3,6 (3,0; 7,3); * chorzy od 12. do <18. r.ż. (N=16): 4,2 (2,1; 7,3). 			
Maksymalna dawka ROM, mediana (Q1; Q3) [µg/kg]:			
<ul style="list-style-type: none"> * chorzy ogółem (N=42): 6 (4; 10); * chorzy od 1. do <6. r.ż. (N=8): 9,5 (4; 10); * chorzy od 6. do <12. r.ż. (N=18): 5,5 (5; 10); * chorzy od 12. do <18. r.ż. (N=16): 6 (2,5; 9,5). 			
Najczęściej stosowana dawka ROM w tygodniach od 17. do 24., mediana (Q1; Q3) [µg/kg]:			
<ul style="list-style-type: none"> * chorzy ogółem (N=42): 5,5 (3; 10); * chorzy od 1. do <6. r.ż. (N=8): 8 (3; 10); * chorzy od 6. do <12. r.ż. (N=18): 5 (4; 9); * chorzy od 12. do <18. r.ż. (N=16): 5,5 (2,5; 9,5). 			
Zmiana dawkowania ROM po 16. tyg. badania (analiza <i>post-hoc</i>):			
<ul style="list-style-type: none"> * 12 (28,6%) chorych z grupy ROM stosowało dawki mieszczące się w zakresie ±1 µg/kg dawki stosowanej w 8. tygodniu, od 8. tygodnia aż do zakończenia badania; * 25 (59,5%) chorych stosowało dawki mieszczące się w zakresie ±1 µg/kg dawki stosowanej w 12. tygodniu, od 12. tygodnia aż do zakończenia badania; * 31 (73,8%) chorych stosowało dawki mieszczące się w zakresie ±1 µg/kg dawki stosowanej w 16. tygodniu, od 16. tygodnia aż do zakończenia badania; * 17 (40,5%) chorych z grupy ROM nie zmieniło stosowanej dawki leku po 16. tygodniu badania. 			
Wstrzymanie podawania ROM (analiza <i>post-hoc</i>): u 10 (23,8%) chorych z grupy ROM i 3 (15,8% – wartość podana dla 19 chorych) chorych z grupy PLC co najmniej jeden raz wstrzymano podawanie leku, ponieważ liczba płytek krwi przekraczała 400 x 10 ⁹ /l. Większość z tych zdarzeń (6 (14,3%) w grupie ROM i 2 (10%) w grupie PLC) wystąpiło w ciągu 4 tygodni od otrzymania leków ratunkowych.			
Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować tę samą standardową terapię, w tej samej dawce, zgodnie ze schematem leczenia, jak w momencie pomiaru liczby płytek krwi w czasie badania skriningowego.			
Leczenie ratunkowe: terapia mająca na celu zwiększenie liczby płytek krwi lub zapobieganie krwawieniom. Leczenie ratunkowe było dozwolone, gdy liczba płytek krwi była mniejsza niż 20 x 10 ⁹ /l, gdy wystąpiło krwawienie lub plamica z krwawieniem, lub gdy uznano to za konieczne, aby zwiększyć liczbę płytek krwi w celu leczenia lub zapobiegania krwawieniom.			
Interwencja kontrolna: PLC s.c. przez okres 24 tygodni.			

Tarantino 2016 [82]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * jakość życia – ocena po 24 tyg.;
- * odpowiedź na leczenie – ocena po 8 (18.-25.) tyg., 24 (2.-25.) tyg. i w 25. tyg.;
- * liczba płytek krwi – ocena w 25. tyg.;
- * leczenie towarzyszące i ratunkowe – ocena po 8 (18.-25.) tyg. i 24 (2.-25.) tyg.;
- * profil bezpieczeństwa – ocena po 12/24/25 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny lub 8 (18.-25.) tyg. (dopiero po tym czasie możliwa była ocena pewnych punktów końcowych w badaniu);
- * wyniki z tabeli III z publikacji *Mathias 2016*, gdyż nie przedstawiono w niej wyników w podziale na grupy stosujące ROM i PLC;
- * wyniki z analizy *post-hoc* dla chorych w wieku od 6. do 18. r.ż., gdyż stanowią one zsumowane wyniki dla 2 grup wiekowych (od 6. do <12. r.ż. i od 12. do <18. r.ż.), które zostały przedstawione w analizie klinicznej;
- * w przypadku wyników przedstawionych jako np. średnia i średnia zmiana danego parametru, uwzględniano jedynie zmianę parametru;
- * w przypadku wyników przedstawionych w publikacji *EMA 2018* jako średnia i jako mediana uwzględniano jedynie wartość średnią (wraz z SD);
- * dane z publikacji *EMA 2018* odnośnie liczby płytek krwi i dawki ROM przy których wystąpiły ciężkie krwawienia;
- * wyniki z tabeli 4. z suplementu publikacji *Tarantino 2016* dot. szczegółowych danych dla pojedynczych chorych u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane – w analizie przedstawiono wyniki dla ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących łącznie u chorych;
- * wyniki dot. zależności liczby płytek krwi od dawki leku, gdyż nie był to zdefiniowany w kryteriach włączenia punkt końcowy;
- * dane z publikacji *EMA 2018* przedstawione w ramach łącznej analizy dla kilku badań klinicznych;
- * dane z publikacji *EMA 2018* przedstawione w postaci liczby zdarzeń i liczby zdarzeń na 100 pacjentolat jeśli dostępne były dane odnośnie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie.

*wielonarodowościowi i rdzenni mieszkańcy Hawajów i innych Wysp Pacyfiku

**liczba płytek krwi zmierzona po badaniu skriningowym; w związku z tym liczba płytek krwi na początku badania może być wyższa niż wartości dozwolonej na podstawie kryteriów włączenia

^lata liczone jako: (data randomizacji - data diagnozy ITP / data splenektomii) / 365,25. Daty diagnozy ITP/splenektomii z tylko brakującym określeniem dnia zostały przypisane na 15., z kolei daty z brakującym miesiącem i dniem są przypisane jako 1 lipca

7.5.2.2. **Bussel 2011, Klaassen 2012**

Bussel 2011, Klaassen 2012 [45, 66]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy I/II, dwuczęściowe:

- * część I – randomizowana, podwójnie zaślepienie, trwająca 12 tygodni, porównanie ROM vs PLC;
- * część II – podwójnie zaślepienie, trwająca 4 tygodnie, ocena farmakokinetyki ROM, brali w niej udział chorzy z liczbą płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ względem wartości początkowych przez 2 kolejne tygodnie, przy braku stosowania terapii ratunkowej, w dowolnym momencie badania

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja ze stratyfikacją pod względem wieku (od 1. do <3. r.ż.; od 3. do <12. r.ż.; od 12. do <18. r.ż.) w stosunku grup wiekowych 1:2:2, chorych losowo przydzielono w stosunku 3:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: ROM i PLC były dostarczane w postaci liofilizowanego białego proszku w szklanych fiolkach i rekonstruowane analogicznie jak w badaniu *Kuter 2008*; zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy;

Opis utraty chorych z badania:

Bussel 2011, Klaassen 2012 [45, 66]

- * z części I badania nie utracono żadnego chorego;
- * do części II badania nie włączono 2 (11,8%) spośród 17 chorych otrzymujących ROM, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, a zatem nie spełnili kryteriów włączenia do części II badania;
- * z części II badania utracono 1 (6,7%) spośród 15 chorych bez podania przyczyny utraty z badania;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wszyscy chorzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: Amgen Inc.;

Liczba ośrodków: 10 (Australia, Hiszpania, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej);

Okres obserwacji: 12 tygodni w części I badania oraz 4 tygodnie w części II badania;

Analiza statystyczna: statystyka opisowa; poziom istotności statystycznej p=0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek od ≥ 1 . do < 18 . r.ż.;
- * zdiagnozowana pierwotna małopłytkowość immunologiczna zgodnie z wytycznymi ASH z 1996 r., trwająca co najmniej 6 miesięcy przed badaniem skringowym;
- * średnia liczba płytek krwi z 2 pomiarów wykonanych w ciągu 21 dni przed włączeniem do badania wynosząca $\leq 30 \times 10^9/l$, przy braku pojedynczego wyniku $\leq 35 \times 10^9/l$;
- * chorzy stosujący lub nie, po niepowodzeniu lub po skutecznej przebytej terapii przeciw ITP.

Kryteria wykluczenia:

- * zabieg splenektomii wykonany w czasie 8 tygodni przed badaniem skringowym;
- * stosowanie dowolnej terapii przeciw ITP, za wyjątkiem kortykosteroidów;
- * terapia rytuksymabem w czasie 14 tygodni przed badaniem skringowym;
- * leki alkilujące stosowane w czasie 8 tygodni przed badaniem skringowym;
- * hematopoetyczne czynniki wzrostu stosowane w czasie 4 tygodni przed badaniem skringowym;
- * IgIV lub Ig anti-D stosowane w czasie 2 tygodni przed badaniem skringowym;
- * stwierdzone w wywiadzie zaburzenia komórek macierzystych szpiku, żyłne lub tętnicze zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe, zespół Evans'a lub toczeń rumieniowaty układowy.

Dane demograficzne

Parametr		ROM	PLC
Liczba chorych		17	5
Mężczyźni, n (%)		13 (76,5)	3 (60,0)
Wiek, n (%)	Mediana (zakres) [lata]	9 (1; 17)	11 (2; 14)
	1. do <3. r.ż.	3 (17,6)	1 (20,0)
	<2. r.ż.	2 (11,8)	0 (0,0)
	2. do <7. r.ż.	3 (17,6)	1 (20,0)
	3. do <12. r.ż.	8 (47,0)	2 (40,0)
	7. do <18. r.ż.	12 (70,6)	4 (80,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	12. do <18. r.ż.	6 (35,3)	2 (40,0)
	Biali	9 (52,9)	4 (80,0)
	Czarni	5 (29,4)	0 (0,0)
	Hiszpanie lub Latynosi	3 (17,6)	0 (0,0)
	Inne	0 (0,0)	1 (20,0)
Masa ciała, mediana (zakres)		36 (11; 129)	47 (16; 58)

Bussel 2011, Klaassen 2012 [45, 66]				
Czas trwania ITP (czas od diagnozy), mediana (zakres) [lata]			2,4 (0,8; 14,0)	4,1 (0,6; 8,6)
Wcześniejsze terapie, mediana (zakres)			5 (0; 9)	3 (2; 8)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Brak		1 (5,9)	0 (0,0)
	1 lub 2 terapie		1 (5,9)	1 (20,0)
	3 lub 4 terapie		5 (29,4)	2 (40,0)
	5 lub 6 terapii		7 (41,2)	1 (20,0)
	>6 terapii		3 (17,6)	1 (20,0)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)***			6 (35,3)	2 (40,0)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x 10 ⁹ /l]			13 (2; 27)	9 (8; 29)
Krwawienie w wywiadzie, n (%)	Krwawienie z nosa	Nigdy	4 (23,5)	1 (20,0)
		Obecne [^]	4 (23,5)	1 (20,0)
	Krwawienie z jamy ustnej	Nigdy	7 (41,2)	2 (40,0)
		Obecne [^]	5 (29,4)	0 (0,0)
	Krwotok wewnątrzczaszkowy	Nigdy	16 (94,1)	5 (100,0)
		Obecne [^]	0 (0,0)	0 (0,0)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: Romiplostym s.c. przez 12 tygodni w części I badania oraz przez 4 tygodnie w części II badania.</p> <p>ROM podawano raz na tydzień.</p> <p>Początkowa dawka wynosiła 1 µg/kg, zgodnie z masą ciała chorego, którą ustalano w czasie badań skринingowych.</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50-250 x 10⁹/l, dawki mogły być zwiększane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ liczba płytek krwi <50 x 10⁹/l – dawka zwiększana o 2,0 µg/kg po 2 następujących po sobie tygodniach, z liczbą płytek krwi utrzymującą się <50 x 10⁹/l, dawka mogła być zwiększana co 2 tygodnie; ⊛ liczba płytek krwi 50-250 x 10⁹/l – dawka pozostaje niezmienną; ⊛ liczba płytek krwi >250-400 x 10⁹/l – dawka obniżana o 1,0 µg/kg po 2 następujących po sobie tygodniach, z liczbą płytek krwi utrzymującą się w podanym zakresie*; ⊛ liczba płytek krwi >400 x 10⁹/l – wstrzymanie się od podania kolejnej zaplanowanej dawki ROM oraz redukcja dawki o 1,0 µg/kg w następnym zaplanowanym dniu podania, w którym liczba płytek krwi obniży się do poziomu <200 x 10⁹/l**. <p>Dozwolone było stosowanie dawek z zakresu 1-10 µg/kg.</p> <p>Mediana dawki ROM w ciągu 12 tyg. wynosiła 5 µg/kg.</p> <p>Leczenie wspomagające: przez cały czas trwania badania leki przeciw ITP były podawane według uznania badaczy. Wyjątek stanowiły następujące leki, których użycie było zabronione: czynniki alkilujące, leki cytotoksyczne, pegylowane rekombinowane ludzkie czynniki wzrostu i rozwoju megakariocytów, rekombinowana ludzka trombopoetyna, rytuksymab lub jakiegokolwiek leki o znanym lub podejrzanym działaniu mającym wpływ na produkcję płytek krwi.</p> <p>Leczenie ratunkowe: rekomendowane leczenie ratunkowe było dopuszczone w przypadku krwawienia lub skazy krwotocznej lub gdy badacz uznał, że chory był w bezpośrednim zagrożeniu wystąpienia krwawienia (np. przedoperacyjnie). Terapia ratunkowa obejmowała: IgIV, przetaczanie płytek krwi, kortykosteroidy. Zwiększenie dawki lub częstotliwości podawania leczenia wspomagającego powyżej poziomów ustalonych przed rozpoczęciem badania, było uznawane za leczenie ratunkowe.</p> <p>Redukcja terapii kortykosteroidami była dozwolona, jeżeli liczba płytek krwi przekraczała 50 x 10⁹/l, z wyłączeniem wzrostu liczby płytek krwi w wyniku terapii ratunkowej.</p>				

Busse1 2011, Klaassen 2012 [45, 66]
Interwencja kontrolna: Placebo s.c. raz w tygodniu przez 12 tygodni w części I badania.
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * jakość życia – ocena po 13 tyg.; * odpowiedź na leczenie – ocena po 12 tyg.; * liczba płytek krwi – ocena w 13. tyg.; * leczenie towarzyszące i ratunkowe – ocena po 12 tyg.; * profil bezpieczeństwa – ocena po 12 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny; * w przypadku wyników przedstawionych jako np. średnia i średnia zmiana danego parametru, uwzględniano jedynie zmianę parametru; * wyniki dot. rzetelności testu oceny jakości życia, gdyż nie było to celem niniejszej analizy; * wyniki dla chorych włączonych do analizy kinetyki oraz podgrupy chorych w podziale na wykonaną splenektomię lub jej brak – nie stanowiło to celu niniejszej analizy; * wyniki dot. zależności liczby płytek krwi od dawki leku, gdyż nie był to zdefiniowany w kryteriach włączenia punkt końcowy; * wyniki dot. oceny bezpieczeństwa dla chorych, u których wykonano analizę farmakokinetyczną, gdyż chorzy ci stanowili odrębną grupę chorych, przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej; * dane z publikacji <i>EMA 2018</i> przedstawione w ramach łącznej analizy dla kilku badań klinicznych; * dane z publikacji <i>EMA 2018</i> przedstawiające wyniki z badania <i>Busse1 2011</i> w podziale na 1.-6. tydz. obserwacji i 7.-12. tydz. obserwacji; * w przypadku wyników przedstawionych w publikacji <i>EMA 2018</i> jako średnia i jako mediana uwzględniano jedynie wartość średnią (wraz z SD); * dane z publikacji <i>EMA 2018</i> przedstawione w postaci liczby zdarzeń i liczby zdarzeń na 100 pacjentolat (z wyjątkiem krwawień).

*jeśli dawka wynosiła 1,0 µg/kg i konieczne było jej obniżenie, podawanie leku wstrzymywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi ≤50 x 10⁹/l; po tym czasie podawanie leku było wznowiane w dawce 1,0 µg/kg i prowadzone zgodnie z zasadami dostosowywania dawki

**jeśli liczba płytek krwi wzrosła >400 x 10⁹/l na skutek zastosowania terapii ratunkowej, podawanie leku wstrzymywano do momentu obniżenia się liczby płytek krwi <200 x 10⁹/l, jednakże dawka leku pozostawała niezmienną

***mediana czasu od wykonania splenektomii wynosiła 5,0 (zakres: 0,4; 12,0) lat

^trwające lub stwierdzone w ciągu 30 dni od włączenia; liczba chorych z krwawieniem występującym w czasie >30 dni od włączenia do badania nie jest znana

7.5.2.3. Elalfy 2011

Elalfy 2011 [57]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, jednośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ROM lub PLC;</p> <p>Zaślepienie: tak, pojedyncze;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ROM lub PLC;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Egipt – ośrodek uniwersytecki Ain Shams);</p>

Elalfy 2011 [57]

Okres obserwacji: 12 tygodni;

Analiza statystyczna: statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * diagnoza ITP zgodnie z wytycznymi ASH;
- * przewlekła postać ITP utrzymująca się >12 miesięcy od diagnozy;
- * brak odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na co najmniej 2 zastosowane terapie; zachowana śledziona;
- * liczba płytek krwi <20 000/mm³;
- * zaprzestanie jakiegokolwiek leczenia na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania.

Kryteria wykluczenia:

- * zaburzenia szpiku kostnego stwierdzone w wywiadzie;
- * ciężkie krwawienia (zagrożające życiu) w wywiadzie chorego.

Dane demograficzne

Parametr	ROM	PLC
Liczba chorych	12	6
Mężczyźni, n (%)	10 (83,3)	3 (50,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	9,5 (2,5; 16)	7 (4; 15)
Czas trwania ITP, mediana (zakres) [lata]	2,3 (1,2; 7,0)	3,0 (1,5; 6,5)
Liczba płytek krwi na początku badania, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	10,5 (2; 20)	10,5 (6; 20)
Najwyższa liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	73,5 (28; 180)	28,5 (17; 51)
Liczba płytek krwi 3 tygodnie po leczeniu, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	47,5 (24; 92)	19 (14; 32)

INTERWENCJA

Interwencja badana: Romiplostym

ROM podawano przez 12 tygodni w dawce początkowej wynoszącej 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$, następnie dawkę zwiększano do 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$, a następnie zmniejszano.

Mediana dawki ROM wynosiła 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$.

Interwencja kontrolna: PLC podawane przez 12 tygodni w tym samym schemacie dawkowania, co ROM.

Leczenie wspomagające: w ramach leczenia ratunkowego podawano IgIV w dawce 2 g/kg w przypadku ciężkiego krwawienia lub urazu głowy z utratą przytomności.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * odpowiedź na leczenie – ocena po 12 tyg.;
- * liczba płytek krwi – ocena po 15 tyg.;
- * leczenie towarzyszące i ratunkowe – ocena po 12 tyg.;
- * profil bezpieczeństwa – ocena po 12 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny;
- * dane z fig. 1., w analizie uwzględniono natomiast dane zawarte w tekście publikacji;
- * wyniki dot. zależności liczby płytek krwi od dawki leku, gdyż nie był to zdefiniowany w kryteriach włączenia punkt końcowy.

7.5.2.4. **PETIT (Bussel 2015)**

PETIT (Bussel 2015 [89])	
METODYKA	
<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, II fazy, trzyczęściowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> * część I – otwarta, trwająca 24 tygodnie, etap ustalania dawki ELT* * część II – randomizowana, podwójnie zaślepiena, trwająca 7 tygodni, porównanie ELT vs PLC * część III – otwarta, trwająca 24 tygodnie, chorzy z grupy ELT kontynuowali terapię ELT, chorzy z grupy PLC rozpoczęli stosowanie ELT <p>Opis metody randomizacji: tak, w części II badania chorych przydzielano w stosunku 2:1 do grup ELT i PLC; randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem wieku (od 1. do 5. r.ż.; od 6. do 11. r.ż.; od 12. do 17. r.ż.). Randomizację blokową (wielkość bloku: 6) przeprowadzono za pomocą telefonicznego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline (ang. <i>GlaxoSmithKline Registration and Medication Ordering System</i>), plan randomizacji został wygenerowany komputerowo w dziale biostatystycznym firmy GlaxoSmithKline;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie w części II badania;</p> <p>Opis metody zaślepienia: zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy (w tym pracownicy zatrudnieni przez sponsora badania) do czasu zamknięcia bazy danych po zakończeniu randomizowanej części II badania. Następnie niezależny statystyk odślepił dane chorych w celu ustalenia odpowiedniej dawki początkowej stosowanej w części III badania. PLC wyglądało identycznie jak badana substancja lecznicza;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * podczas części II badania z grupy otrzymującej ELT utracono łącznie 3 (6,7%) spośród 45 chorych, w tym po 1 (2,2%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez rodzica chorego, z powodu zaprzestania spełniania kryteriów włączenia do badania. oraz z powodu utraty z okresu obserwacji bez podania przyczyny; * podczas części II badania z grupy otrzymującej PLC utracono 1 (4,5%) spośród 22 chorych z powodu podania ELT zamiast PLC w wyniku błędu; * w części III utracono łącznie 7 (10,9%) spośród 64 chorych stosujących ELT w ramach etapu otwartego badania, w tym 2 (3,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej 3. stopnia nasilenia), 2 (3,1%) chorych z powodu niedostatecznej skuteczności leczenia, 1 (1,6%) chorego z powodu wycofania zgody prawnych opiekunów na udział chorego w badaniu oraz 2 (3,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych, którym przydzielono leczenie; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline;</p> <p>Liczba ośrodków: 22 ośrodki w 6 państwach (Francja, Holandia, Hiszpania, Kanada, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: część I badania trwała 24 tygodnie, część II trwała 7 tygodni, część III badania trwała 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wiek od 1. do 17. r.ż.; * potwierdzona diagnoza ITP, zgodnie z istniejącymi wytycznymi (wytyczne kliniczne brytyjskiego komitetu ds. standardów w hematologii), trwająca co najmniej 6 miesięcy; * liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$ w pierwszym dniu badania; * nawracająca lub oporna na leczenie postać choroby po zastosowaniu co najmniej jednej terapii przeciw ITP lub brak możliwości stosowania innej terapii przeciw ITP z powodu schorzeń medycznych; * możliwe było kontynuowanie stosowania stabilnych dawek leków podtrzymujących przeciw ITP (np. glikokortykosteroidów). 	

PETIT (Bussel 2015 [89])				
Kryteria wykluczenia:				
* inne schorzenia hematologiczne (wtórna postać ITP, zespół Evansa, nieprawidłowości w aglutynacji płytek krwi).				
Dane demograficzne				
Część I badania				
Parametr	ELT			
	1. do 5 r.ż.	6. do 11. r.ż.	12. do 17. r.ż.	
Liczba chorych	5	5	5	
Mężczyźni, n (%)	2 (40,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	4 (3; 4)	10 (9; 10)	14 (14; 14)	
Masa ciała, mediana (IQR) [kg]	22 (16; 23)	40 (36; 41)	79 (70; 93)	
Czas trwania ITP, n (%)	6-12 miesięcy	1 (20,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
	≥12 miesięcy	4 (80,0)	3 (60,0)	5 (100,0)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	
Liczba płytek krwi $\leq 15 \times 10^9/l$, n (%)	4 (80,0)	2 (40,0)	4 (80,0)	
Stosowanie leków wspomagających w czasie badania, n (%)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Część II badania				
Parametr	ELT		PLC	
Liczba chorych	45		22	
Mężczyźni, n (%)	18 (40,0)		9 (40,9)	
Wiek, średnia (95% CI) [lata]	9 (8; 10)		10 (8; 12)	
Wiek	1. do 5. r.ż.	n (%)	10 (22,2)	5 (22,7)
		Mediana (IQR)	4 (2; 4)	3 (3; 5)
	6. do 11. r.ż.	n (%)	19 (42,2)	9 (40,9)
		Mediana (IQR)	9 (6;10)	10 (6; 10)
12. do 17. r.ż.	n (%)	16 (35,6)	8 (36,4)	
	Mediana (IQR)	13 (13; 15)	15 (13; 16)	
Pochodzenie etniczne, n (%)	Biali		40 (88,9)	20 (90,9)
	Inne		5 (11,1)	2 (9,1)
Masa ciała, średnia (95% CI) [kg]	39 (34; 45)		43 (33; 53)	
Czas trwania ITP, n (%)	6-12 miesięcy		8 (17,8)	2 (9,1)
	≥12 miesięcy		37 (82,2)	20 (90,9)
Stosowanie leków przeciw ITP na początku badania, n (%)	5 (11,1)		2 (9,1)	
Uprzednie terapie, n (%)	Ogółem		43 (95,6)	22 (100,0)
	>2 terapie		38 (84,4)	19 (86,4)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)	5 (11,1)		0 (0,0)	

PETIT (Bussel 2015 [89])			
Liczba płytek krwi $\leq 15 \times 10^9/l$, n (%)		23 (51,1)	11 (50,0)
Liczba płytek krwi na początku badania, średnia (SD) [$\times 10^9/l$]		15,5 (8,0)	12,4 (8,8)
Stosowanie leków wspomagających w czasie badania, n (%)	Ogółem	12 (26,7)	12 (54,5)
	IgIV	6 (13,3)	8 (36,4)
	Kortykosteroidy	4 (8,9)	7 (31,8)
	Ig anty-D	3 (6,7)	2 (9,1)
	Winkrystyna lub winblastyna	0 (0,0)	1 (4,5)
Część III badania			
Parametr		ELT	
Liczba chorych		67	
Wiek, n (%)	1. do 5. r.ż.	15 (22,4)	
	6. do 11. r.ż.	28 (41,8)	
	12. do 17. r.ż.	24 (35,8)	
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Eltrombopag p.o. przez 24 tyg. w części pierwszej badania, przez 7 tygodni w części drugiej badania, oraz przez 17 do 24 tygodni w części 3 badania</p> <p><u>Dawkowanie w części I badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * chorzy w wieku od 6. do 17. r.ż. – ELT w dawce początkowej 25 mg/dzień, w postaci tabletek; * chorzy w wieku od 6. do do 17. r.ż. o masie ciała < 27 kg – ELT w dawce początkowej 12,5 mg, w postaci tabletek; * chorzy w wieku od 1. do 5. r.ż. – ELT w zawieszynie doustnej w dawce 0,7 mg/kg, maksymalnie 2 mg/kg (chyba, że monitor zalecił inne dawkowanie); <p>Dopuszczalne było dostosowywanie dawki do odpowiedzi w postaci liczby płytek krwi, która powinna wynosić co najmniej $50 \times 10^9/l$. Dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień. W czasie 24 tygodni części I badania, dawkę ELT zwiększono ≥ 4 razy u 14 (93,3%) z 15 chorych. W momencie zakończenia części I badania, 7 (70,0%) spośród 10 chorych w grupach wiekowych 6. do 11. r.ż. oraz 12. do 17. r.ż. otrzymywało ELT w dawce 75 mg/dzień. W momencie zakończenia części I badania mediana dawki ELT w grupie wiekowej 1. do 5. r.ż. wynosiła 66 mg/dzień (3 mg/kg; zakres: 34; 75 mg). Na tej podstawie, dawki stosowane w II części badania były wyższe niż w części I. Rodziców poinformowani o ograniczeniach dietetycznych, tj. chorzy nie powinni spożywać posiłków na godzinę przed oraz 2 godziny po zażyciu leku. ELT nie powinien być podawany na 4 godziny przed lub po przyjęciu innych leków i produktów zawierających poliwalentne kationy, takie jak leki zobojętniające kwas żołądkowy, produkty mleczne lub suplementy mineralne.</p> <p><u>Dawkowanie w części II badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * chorzy w wieku od 12. do 17. r.ż. – ELT w dawce początkowej 37,5 mg/dzień, w postaci tabletek; * chorzy w wieku od 12. do 17. r.ż. o masie ≥ 27 kg – ELT w dawce początkowej 50 mg/dzień (chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymywali dawkę 25 mg/dzień***), w postaci tabletek; * chorzy w wieku od 12. do 17. r.ż. o masie < 27 kg oraz w wieku od 6. do 11. r.ż. – ELT w dawce początkowej 25 mg/dzień (chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymywali dawkę 12,5 mg/dzień***), w postaci tabletek; * chorzy w wieku od 1. do 5. r.ż. – ELT w dawce 1,5 mg/kg/dzień (chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymywali dawkę 0,8 mg/dzień***), w postaci zawiesziny doustnej; 			

PETIT (Bussel 2015 [89])

Dawka ELT była dostosowana do indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie, w celu utrzymania liczby płytek krwi w przedziale 50-200 x 10⁹/l. Dawkę obniżano o 12,5 mg, co 2 tygodnie, jeżeli liczba płytek krwi przekraczała 200 x 10⁹/l. Leczenie przerywano. Jeżeli liczba płytek krwi przekroczyła 400 x 10⁹/l, leczenie przerywano do momentu obniżenia liczby płytek krwi poniżej 150 x 10⁹/l i wznowiano w dawce ELT mniejszej o 12,5 mg. Jeżeli liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie <50 x 10⁹/l po 2 tygodniach leczenia, dawkę zwiększano o 12,5 mg w okresach 2-tygodniowych, nie więcej niż do dawki maksymalnej 75 mg lub 2 mg/kg.

U 35 (77,8%) spośród 45 chorych zwiększono dawkę ELT.

U 5 (11,1%) spośród 45 chorych zmniejszono dawkę ELT.

U 13 (29,5%) spośród 44 chorych ELT zwiększono do dawki maksymalnej (75 mg/dzień).

58 (86,6%) spośród 67 chorych w obu grupach (ELT i PLC) miało co najmniej jedną modyfikację dawki, z czego 56 (83,6%) chorym zwiększono dawkę ELT lub PLC. Modyfikacje dawki w poszczególnych grupach wiekowych dotyczyły 13 (86,7%) spośród 15 chorych od 1. do 5. r.ż., 22 (84,6%) spośród 26 chorych od 6. do 11. r.ż. oraz 23 (95, 8%) spośród 24 chorych od 12. do 17. r.ż.

Średnia dzienna dawka leku [mg]:

- * chorzy od 1. do 5. r.ż.: ELT: 29,0; PLC: 32,6;
- * chorzy od 6. do 11. r.ż.: ELT: 47,3; PLC: 51,0;
- * chorzy od 12. do 17. r.ż.: ELT: 44,8; PLC: 46,4.

Średnia dzienna dawka leku [mg/kg]:

- * chorzy od 1. do 5. r.ż.: ELT: 1,6; PLC: 1,8;
- * chorzy od 6. do 11. r.ż.: ELT: 1,3; PLC: 1,5;
- * chorzy od 12. do 17. r.ż.: ELT: 0,8; PLC: 0,8.

Średnia maksymalna dawka leku [mg/kg]:

- * chorzy od 1. do 5. r.ż.: ELT: 2,1; PLC: 2,3;
- * chorzy od 6. do 11. r.ż.: ELT: 1,7; PLC: 2,0;
- * chorzy od 12. do 17. r.ż.: ELT: 1,1; PLC: 1,1.

Dawkowanie w części III badania:

Po zakończeniu części II badania chorzy otrzymujący ELT kontynuowali leczenie tą samą dawką ELT w części III badania. Chorzy z grupy placebo z części II badania otrzymali ELT przez 24 tygodnie.

Dawkę maksymalną ELT osiągnięto:

- * w ciągu ≤3-krotnego zwiększenia dawki ELT, u 42 (84,0%) spośród 50 chorych w grupach wiekowych od 6. do 17. r.ż.
- * w ciągu ≤2-krotnego zwiększenia dawki ELT, u 24 (48,0%) spośród 50 chorych w grupach wiekowych od 6. do 17. r.ż.
- * w ciągu >3-krotnego zwiększenia dawki ELT, u 7 (46,7%) spośród 15 chorych w wieku od 1. do 5. r.ż.

W czasie części III badania zmiany dawki wymagało 60 (93,8%) spośród 64 chorych, w tym 7 (10,9%) jednego zwiększenia dawki, 14 (21,9%) 2-krotnego zwiększenia dawki, 21 (32,8%) 3-krotnego zwiększenia dawki, 6 (9,4%) 4-krotnego zwiększenia dawki, 10 (15,6%) ≥5-krotnego zwiększenia dawki ELT, 8 (12,5%) chorych wymagało 1-krotnego zmniejszenia dawki, 7 (10,9%) chorych wymagało 2-krotnego zmniejszenia dawki, 3 (4,7%) chorych wymagało 3-krotnego zmniejszenia dawki.

Średnia dzienna dawka leku [mg]:

- * chorzy od 1. do 5. r.ż.: ELT: 38,0;
- * chorzy od 6. do 11. r.ż.: ELT: 54,8;
- * chorzy od 12. do 17. r.ż.: ELT: 57,3.

Średnia dzienna dawka leku [mg/kg]:

- * chorzy od 1. do 5. r.ż.: ELT: 2,2;
- * chorzy od 6. do 11. r.ż.: ELT: 1,6;
- * chorzy od 12. do 17. r.ż.: ELT: 1,0.

Średnia maksymalna dawka leku [mg/kg]:

- * chorzy od 1. do 5. r.ż.: ELT: 2,9;
- * chorzy od 6. do 11. r.ż.: ELT: 1,9;
- * chorzy od 12. do 17. r.ż.: ELT: 1,2.

Leczenie wspomagające: dopuszczane było stosowanie leków wspomagających przeciw ITP.

Interwencja kontrolna: PLC p.o. w części II badania.

U 9 (42,8%) spośród 21 chorych dawkę PLC zwiększono do 75 mg/dzień, co stanowiło dawkę maksymalną ELT.

PETIT (Bussel 2015 [89])

Leczenie ratunkowe definiowano jako zastosowanie nowego leku na ITP, zwiększenie dawki już stosowanego leku towarzyszącego przeciw ITP względem dawki początkowej, transfuzję płytek krwi lub wykonanie splenektomii.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie: punkty końcowe spójne z wynikami z badań porównujących ROM vs PLC włączonych w II etapie przeglądu:

- * trwała i całkowita odpowiedź na leczenie – ocena odpowiednio po 4 i po 7 tyg.;
- * leczenie ratunkowe – ocena po 7 tyg.;
- * profil bezpieczeństwa – ocena po 7 tyg.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

punkty końcowe niespójne z ocenianymi w badaniach porównujących ROM vs PLC, włączonych w II etapie przeglądu, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego.

*w części I badania włączanie chorych przeprowadzono od najstarszej do najmłodszej grupy wiekowej, kolejne grupy wiekowe włączano do badania po ustaleniu protokołu bezpieczeństwa, wykonywanego po 12 tygodniach terapii grupy poprzedzającej, chorzy z części I badania nie uczestniczyli w części II badania, do części II badania włączono dodatkowych chorych, do części III badania włączono chorych z części II badania, chorzy otrzymujący ELT w części II badania kontynuowali leczenie przez 17 tygodni w części III badania, chorzy otrzymujący PLC w części II badania otrzymywali ELT przez 24 tygodnie w części III badania

**chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymali mniejszą dawkę początkową, ze względu na zwiększone stężenie osoczone ELT w tej grupie

7.5.2.5. PETIT 2 (Grainger 2015)

PETIT2 (Grainger 2015 [95])

METODYKA

Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, dwuczęściowe:

- * część I – randomizowana, podwójnie zaślepiena, trwająca 13 tygodni, porównanie ELT vs PLC
- * część II – otwarta, trwająca 24 tygodnie, chorzy z grupy ELT kontynuowali terapię ELT, chorzy z grupy PLC rozpoczęli stosowanie ELT

Opis metody randomizacji: tak, w części I badania chorych przydzielano w stosunku 2:1 do grup ELT i PLC; randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem wieku (od 1. do 5. r.ż.; od 6. do 11. r.ż.; od 12. do 17. r.ż.). Randomizację blokową (wielkość bloku: 6) przeprowadzono za pomocą telefonicznego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej firmy GlaxoSmithKline (ang. *GlaxoSmithKline Registration and Medication Ordering System*), plan randomizacji został wygenerowany komputerowo w dziale biostatystycznym firmy GlaxoSmithKline;

Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie w części I badania;

Opis metody zaślepienia: zaślepieniu podlegali chorzy i personel badawczy (w tym pracownicy zatrudnieni przez sponsora badania) do czasu zamknięcia bazy danych w 12. tygodnia badania. Następnie niezależny statystyk odślepił dane chorych badaczowi w celu ustalenia odpowiedniej dawki początkowej stosowanej w części II badania;

Opis utraty chorych z badania:

- * podczas części I badania z grupy ELT utracono łącznie 2 (3,2%) spośród 63 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych). Kolejnych 2 (3,2%) chorych utracono po zakończeniu części I badania z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia;
- * podczas części I badania z grupy PLC utracono łącznie 1 (3,4%) spośród 29 chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (krwotok do jamy brzusznej);
- * w części II badania utracono łącznie 7 (8,0%) z 87 chorych stosujących ELT w ramach etapu otwartego badania, w tym 4 (4,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (3 (3,4%) chorych z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych dot. wątroby i dróg żółciowych, 1 (1,1%) chorego z powodu wystąpienia trombocytopenii), 2 (2,3%) chorych z powodu niewystarczającej

PETIT2 (Grainger 2015 [95])

skuteczności leczenia oraz 1 (1,1%) chorego z powodu wycofania zgody przez opiekuna chorego na dalszy udział w badaniu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych z analizowanych grup; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego ROM lub PLC;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: GlaxoSmithKline;

Liczba ośrodków: 38 ośrodków w 12 państwach (Argentyna, Czechy, Niemcy, Hongkong, Izrael, Włochy, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone Ameryki Północnej);

Okres obserwacji: część I badania trwała 13 tygodni, część II badania trwała 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek od 1. do 17. r.ż.;
- * potwierdzona diagnoza przewlekłej postaci ITP, trwająca co najmniej 12 miesięcy, zgodnie z wytycznymi IWG (ang. *International Working Group* – Międzynarodowa Grupa Robocza);
- * liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$;
- * nawracająca lub oporna na leczenie postać choroby po zastosowaniu co najmniej jednej terapii przeciw ITP lub brak możliwości kontynuowania innej terapii przeciw ITP;
- * stosowanie innych leków przeciw ITP, jeżeli są stosowane w stałej dawce przez okres co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.

Dane demograficzne

Parametr		ELT	PLC
Liczba chorych		63	29
Mężczyźni, n (%)		33 (52,4)	15 (51,7)
Wiek, średnia (95% CI) [lata]		9,4 (8,2; 10,5)	9,8 (8,3; 11,3)
Wiek, n (%)	1. do <6. r.ż.	14 (22,2)	6 (20,7)
	≥6 do <12. r.ż.	26 (41,3)	13 (44,8)
	≥12. do <18. r.ż.	23 (36,5)	10 (35,5)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Wschodnioazjatyckie*	20 (31,7)	10 (34,5)
	Inne**	43 (68,3)	19 (65,5)
Masa ciała, średnia (zakres) [kg]		41,0 (35,5; 46,4)	42,7 (33,2; 52,3)
Czas od diagnozy ITP, średnia (SD) [mies.]		41 (34,1)	53 (40,3)
Stosowanie leków przeciw ITP na początku badania, n (%)		13 (20,6)	1 (3,4)
Uprzednie terapie, n (%)	Dowolne	6 (9,2)	28 (96,6)
	≥2 terapie	46 (73,0)	26 (89,7)
	Rytuksymab	9 (14,3)	6 (20,7)
	Ig anty-D	13 (20,6)	3 (10,3)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)		4 (6,3)	0 (0,0)
Liczba płytek krwi $\leq 15 \times 10^9/l$, n (%)		38 (60,3)	19 (65,5)

PETIT2 (Grainger 2015 [95])
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: Eltrombopag p.o.</p> <p>Dawkę początkową ustalono w oparciu o wyniki z etapu otwartego badania <i>PETIT</i>, w którym ustalano dawkę ELT.</p> <ul style="list-style-type: none"> * chorzy w wieku od 6. do 11. r.ż. oraz od 12. do 17. r.ż. o masie ciała ≥ 27 kg – ELT w dawce początkowej 50 mg/dzień (chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymywali dawkę 25 mg/dzień***). ELT podawano w postaci tabletek; * chorzy w wieku od 6. do 11. r.ż. oraz od 12. do 17. r.ż. o masie ciała < 27 kg – ELT w dawce początkowej 37,5 mg/dzień (chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymywali dawkę 25 mg/dzień***). ELT podawano w postaci tabletek; * chorzy w wieku od 1. do 5. r.ż. – ELT w dawce początkowej 1,2 mg/kg/dzień (chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymywali dawkę 0,8 mg/kg/dzień). ELT podawano w postaci zawiesiny doustnej. <p>Dawka maksymalna wynosiła 75 mg/dzień.</p> <p>Dawkę obniżano, jeżeli liczba płytek krwi przekraczała $200 \times 10^9/l$. Jeżeli liczba płytek krwi przekroczyła $400 \times 10^9/l$, leczenie przerywano do momentu obniżenia się liczby płytek krwi poniżej $150 \times 10^9/l$.</p> <p>Po zakończeniu części I badania chorzy otrzymujący ELT kontynuowali leczenie tą samą dawką ELT w części II badania. Chorzy z grupy placebo z części I badania otrzymali z góry określoną dawkę początkową ELT.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować tę samą standardową terapię na ITP. Zastosowanie nowych leków na ITP, zwiększenie dawki leków współtowarzyszących, przetoczenie płytek krwi czy wykonana splenektomia w trakcie trwania badania były traktowane jako <u>leczenie ratunkowe</u>.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC p.o. w części I badania.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: punkty końcowe spójne z wynikami z badań porównujących ROM vs PLC włączonych w II etapie przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> * trwała i całkowita odpowiedź na leczenie – ocena odpowiednio po 6 i po 13 tyg.; * leczenie ratunkowe – ocena po 13 tyg.; * profil bezpieczeństwa – ocena po 13 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe niespójne z ocenianymi w badaniach porównujących ROM vs PLC, włączonych w II etapie przeglądu, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego.</p>

*pochodzenie japońskie, azjatyckie wschodnie oraz południowoschodnie

**obejmuje rasę białą (pochodzenie europejskie, arabskie, północnoafrykańskie), afroamerykańską (n=1) oraz rasy mieszane (n=1)

***chorzy z populacji wschodnioazjatyckiej otrzymali mniejszą dawkę początkową ELT, ze względu na zwiększone stężenie osoczone ELT w tej grupie

7.5.2.6. **ICON 2 (Neunert 2016)**

Neunert 2016 [75]
METODYKA
<p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 47 (54,0%) spośród 87 chorych na ITP (28 (32,2%) chorych zaprzestało stosowania agonistów receptora TPO, natomiast 57 (65,5%) natychmiastowo przerwało terapię tymi lekami), w tym 28 (32,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 20 (23,0%) chorych z powodu zmiany leczenia, 15 (17,2) chorych w związku z spontanicznym ustąpieniem trombocytopenii, 11</p>

Neunert 2016 [75]

(12,6%) chorych z powodu zaniepokojenia częstotliwością badań laboratoryjnych i wizyt w ośrodku (sześciu), 11 (12,6%) chorych z powodu utraty odpowiedzi na leczenie, 11 (12,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 8 (9,2%) chorych z powodu chęci poznania początkowej liczby płytek krwi**;

* w grupie otrzymującej ROM utracono łącznie 33 (64,7%) spośród 51 chorych;

* w grupie otrzymującej ELT utracono łącznie 14 (38,9%) spośród 36 chorych;

Klasyfikacja AOTMiT: IIID;

Sponsor: fundusz Terrana dla badań dot. ITP (Szpital dziecięcy w Bostonie) oraz z grantu Narodowych Instytutów Zdrowia K12 HL087164;

Liczba ośrodków: 12 (ICON, ang. *Pediatric Immune Thrombocytopenia Consortium of North America* – konsorcjum ds. małopłytkowości immunologicznej w populacji pediatrycznej w Północnej Ameryce);

Okres obserwacji: mediana: 1,4 mies.;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek <18. r.ż.
- * chorzy leczeni ROM i/lub ELT między 1.01.2009 r. a 31.11.2014 r.;
- * chorzy na nowozdiagnozowaną, przetrwała lub przewlekłą pierwotną lub wtórną postać ITP.

Kryteria wykluczenia:

- * chorzy leczeni agonistą receptora TPO w ramach badań klinicznych;
- * chorzy na nieimmunologiczną trombocytopenię.

Dane demograficzne

Parametr		ROM	ELT
Liczba chorych		51	36
Mężczyźni, n (%)		18 (32,3)	14 (38,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		10,9 (5,2)	13,8 (3,4)
Wiek, n (%)***	0.-6. mies.	0 (0,0)	0 (0,0)
	>6 mies. do 1. r.ż.	1 (2,0)	0 (0,0)
	>1. r.ż. do 3. r.ż.	3 (5,9)	0 (0,0)
	>3. r.ż. do 6. r.ż.	8 (15,7)	1 (2,8)
	>6. r.ż. do 9. r.ż.	7 (13,7)	3 (8,3)
	>9. r.ż. do 12. r.ż.	8 (15,7)	4 (11,1)
	>12. r.ż. do 15. r.ż.	7 (13,7)	11 (30,6)
	>15. r.ż. do 18. r.ż.	17 (33,3)	17 (47,2)
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	41 (80,4)	29 (80,6)
	Czarna	5 (9,8)	7 (19,4)
	Azjatycka/Inna	5 (9,8)	0 (0,0)
	Hiszpanie/Latynosi	10 (19,6)	5 (13,9)
Czas trwania ITP, średnia (SD) [mies.]		20,7 (23,0)	33,0 (35,2)
Chorzy na pierwotną postać ITP, n (%)		42 (82,4)	30 (83,3)
Status ITP w momencie zastosowania agonisty receptora TPO, n (%)	Nowozdiagnozowana	13 (25,5)	1 (2,8)
	Przetrwała	10 (19,6)	9 (25,0)

Neunert 2016 [75]			
	Przewlekła	28 (54,9)	26 (72,2)
Leczenie towarzyszące w momencie zastosowania agonisty receptora TPO, n (%)	Kortykosteroidy	21 (41,2)	9 (25,0)
	IgIV	18 (35,3)	7 (19,4)
	Rytuksymab	6 (11,8)	1 (2,8)
	Mykofenolan	1 (2,0)	2 (5,6)
	6-merkaptopuryna	3 (5,9)	1 (2,8)
	Zastosowanie obu agonistów receptora TPO w momencie zmiany terapii	5 (6,3) / N=79**	
	Inne	6 (11,8)	5 (13,9)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)		12 (23,5)	3 (8,3)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x 10⁹/l]		10 (1,2; 226)	13 (1,0; 258)
Powody rozpoczęcia leczenia agonistą receptora TPO, n (%)	Objawy krwawienia	23 (45,1)	9 (25,0)
	Niepowodzenie innej terapii	14 (27,5)	11 (30,6)
	Nawrót choroby	2 (3,9)	7 (19,4)
	Poprawa jakości życia	4 (7,8)	3 (8,3)
	Obawy związane z niską liczbą płytek krwi	4 (7,8)	1 (2,8)
	Uniknięcie splenektomii	1 (2,0)	1 (2,8)
	Prośba rodzica	0 (0,0)	2 (5,6)
	Poprzedzenie zabiegu chirurgicznego	3 (5,9)	1 (2,8)
INTERWENCJA			

Neunert 2016 [75]

Interwencja badana: ROM

Mediana (zakres) dawki początkowej: 2 (1; 9) µg/kg/tydzień.

Mediana (zakres) najwyższej stosowanej dawki: 8 (3; 11) µg/kg/tydzień.

U 18 (35,3%) chorych zwiększono dawkę ROM do dawki maksymalnej wynoszącej 10 µg/kg/tydzień (w tym 2 (3,9%) chorych otrzymało dawkę 11 µg/kg/tydzień).

W czasie pierwszych 3 miesięcy terapii, mediana liczby dostosowywania dawki ROM wynosiła 5 (zakres: 0; 11), przy czym u większości chorych była ona zwiększona o 1 µg/kg/tydzień, jednakże u 4 (7,8%) chorych dawkę zwiększono o 2-4 µg/kg/tydzień.

8 (15,7%) chorym co najmniej jedną dawkę ROM podano w domu chorego.

Średnia dawka w momencie uzyskania nieprzerwanej odpowiedzi na leczenie: 5 µg/kg.

Mediana (zakres) czasu leczenia: 6,3 (0,2; 67,7) mies. (N=51, przy czym 15 (29,4%) chorych nadal przyjmowało ROM po zakończeniu gromadzenia danych).

Interwencja kontrolna: ELT

Mediana (zakres) dawki początkowej: 50 (12,5, 50) mg/dzień.

Mediana (zakres) najwyższej stosowanej dawki: 75 (50; 125) mg/dzień.

U 26 (72,2%) chorych zwiększono dawkę ELT do dawki maksymalnej wynoszącej 75 mg/dzień (w tym 1 (2,8%) chory otrzymał dawkę 125 mg/dzień).

Średnia dawka w momencie uzyskania nieprzerwanej odpowiedzi na leczenie: 52 mg.

Mediana (zakres) czasu leczenia: 7,4 (0,6; 46,9) mies. (N=36, przy czym 20 (55,6%) chorych nadal przyjmowało ELT po zakończeniu gromadzenia danych).

Leczenie wspomagające: w momencie rozpoczęcia terapii, chorzy stosowali w jednocześnie następujące leki: kortykosteroidy, IgIV, rytuksymab, mykofenolan, 6-merkaptopurynę. Część z nich zaprzestała stosowania terapii podczas trwania badania.

Leczenie ratunkowe obejmowało m.in. stosowanie kortykosteroidów i IgIV.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * odpowiedź na leczenie – ocena w 1.-13. tyg. oraz po 6 tyg. (mediana);
- * leczenie towarzyszące i ratunkowe – ocena po 6 tyg. (mediana);
- * profil bezpieczeństwa – ocena po 6 tyg. (mediana).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny;
- * wyniki dot. zależności liczby płytek krwi od dawki leku, gdyż nie był to zdefiniowany w kryteriach włączenia punkt końcowy.

*odsetki podane przez autorów publikacji nie sumują się, prawdopodobnie z powodu wystąpienia kilku przyczyn utraty z badania u tych samych chorych

**w tym 8 chorych, którzy otrzymali zarówno ROM jak i ELT

***wartości odczytane z wykresu

7.5.2.7. Ramaswamy 2014

Ramaswamy 2014 [77]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grup: zgodnie z kryteriami włączenia; Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***; Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * z grupy ROM utracono łącznie 10 (47,6%) spośród 21 chorych, w tym 4 (19,0%) chorych z powodu skutecznego zakończenia leczenia, po 2 (9,5%) chorych z powodu zaprzestania leczenia oraz z powodu niskiej liczby płytek krwi, po 1 (4,8%) chorym z powodu włączenia do badania klinicznego oraz braku skuteczności terapii; * z grupy ELT utracono łącznie 5 (41,7%) spośród 12 chorych, w tym po 2 (16,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i z powodu zaprzestania leczenia oraz 1 (8,3%) chorego z powodu odpowiedzi na leczenie alternatywne (sirolimus); <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Sponsor: granty Narodowych Instytutów Zdrowia, międzynarodowa nagroda im. króla Fajsala w dziedzinie medycyny (ang. <i>King Faisal International Prize for Medicine</i>) oraz dziecięca fundacja ds. nowotworów i chorób krwi (ang. <i>Children's Cancer and Blood Foundation</i>); Liczba ośrodków: 2 (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej: Centrum ds. chorób płytek krwi w Weill Medical College na Uniwersytecie Cornella, Nowy Jork, (Centrum Medyczne Weill'a Cornell'a) (ang. <i>Platelet Disorders Center at Weill Medical College of Cornell University, New York, New York (Weill Cornell Medical Center)</i>) oraz Szpital dziecięcy hrabstwa Orange, Kalifornia (ang. <i>Children's Hospital of Orange County, Orange, California</i>); Okres obserwacji: b/d (w badaniu podano informację, że do badania włączono chorych, u których zastosowano terapię ROM i/lub ELT między 2009 a 2013 rokiem oraz, że dla pewnych analiz brano pod uwagę jedynie pierwsze 14 tygodni leczenia stanowiące czas do osiągnięcia maksymalnej dawki oraz do uzyskania maksymalnej liczby płytek krwi); Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wiek ≤21. r.ż.; * chorzy leczeni ROM i/lub ELT; * chorzy płci męskiej i żeńskiej; * przetrwała lub przewlekła postać ITP trwająca >6 miesięcy; * diagnoza ITP zgodna z wytycznymi ASH. 		
Dane demograficzne		
Parametr	ROM	ELT
Liczba chorych	21	12
Mężczyźni, n (%)	18 (85,7)	4 (33,3)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	11,4 (2*; 19)	14,5 (3; 19)
Masa ciała** [kg]	57,6	55,2
Wcześniejsze terapie, średnia	3,58	3,6
Wcześniejsza splenektomia, n (%)	1 (4,8)	2 (16,7)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x 10 ⁹ /l]	20 (2; 84)	25 (4; 36)

Ramaswamy 2014 [77]		
Liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$, n (%)	5 (23,8)	2 (16,7)
Liczba płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ przez co najmniej 2 tygodnie, n (%)	18 (85,7)	9 (75,0)
Wzrost liczby płytek krwi $>20 \times 10^9/l$ ponad wartość początkową, n (%) [^]	18 (85,7)	9 (75,0)
Liczba płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ dla co najmniej 50% pomiarów, n (%)	18 (85,7)	8 (66,7)
Objawy poważnego krwawienia, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ROM</p> <p>Dawkowanie, w tym jego zmiana zależała od decyzji badacza, w ramach potrzeby dawki zwiększano w celu uzyskania liczby płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ aż do uzyskania maksymalnej dawki zatwierdzonej przez FDA (10 $\mu g/kg/tydzień$).</p> <p>Średnia dawka początkowa: 4,97 $\mu g/kg/tydzień$.</p> <p>Mediana dawki początkowej: 4,97 $\mu g/kg/tydzień$^{***}.</p> <p>Dawka maksymalna (10 $\mu g/kg/tydzień$) została zastosowana u 12 (57,1%) spośród 21 chorych.</p> <p>Średnia dawka maksymalna: 8,13 $\mu g/kg/tydzień$.</p> <p>Po 1 (4,8%) z chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie otrzymywało ROM raz na miesiąc oraz co dwa tygodnie.</p> <p>Mediana dawki przy najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,8 $\mu g/kg$.</p> <p>Czas trwania leczenia: 6-44 mies.</p> <p>W przypadku osiągnięcia liczby płytek krwi $>200 \times 10^9/l$ obniżano dawkę leku.</p> <p>Interwencja kontrolna: ELT</p> <p>Dawkowanie, w tym jego zmiana zależała od decyzji badacza, w ramach potrzeby dawki zwiększano w celu uzyskania liczby płytek krwi $>50 \times 10^9/l$ aż do uzyskania maksymalnej dawki zatwierdzonej przez FDA (75 mg/dzień).</p> <p>Średnia dawka początkowa: 45,83 mg/dzień.</p> <p>Mediana dawki początkowej: 0,9 mg/kg (50 mg/dzień).</p> <p>Dawka maksymalna (75 mg) została zastosowana u 8 (66,7%) spośród 12 chorych.</p> <p>Średnia dawka maksymalna: 66,67 mg/dzień.</p> <p>Mediana dawki przy najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosiła 75 mg.</p> <p>Czas trwania leczenia: 23-53 mies.</p> <p>W przypadku osiągnięcia liczby płytek krwi $>200 \times 10^9/l$ obniżano dawkę leku.</p> <p>Leczenie wspomagające: w ramach leczenia wspomagającego zastosowano m. in. kortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę A oraz azatioprynę, jednakże nie podano szczegółowych informacji co do wszystkich opcji terapeutycznych. Leczenie ratunkowe zdefiniowano, jako podanie IgIV, zwiększenie dawki kortykosteroidów lub transfuzję płytek krwi.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny; ⊕ wyniki dot. zależności liczby płytek krwi od dawki leku, gdyż nie był to zdefiniowany w kryteriach włączenia punkt końcowy. 		

*według autorów publikacji dolna granica wieku dzieci otrzymujących ROM wynosiła 19 mies.

**autorzy publikacji nie podali informacji czy podano medianę, czy średnią masę ciała

***według informacji podanych w tekście mediana wynosiła 5,0 $\mu g/kg/tydzień$

7.5.2.8. *Busse* 2015a

<i>Busse</i> 2015a [46]	
METODYKA	
<p>Badanie <i>post-hoc</i>, w którym wzięli udział chorzy biorący uprzednio udział w badaniu <i>Busse</i> 2011 (badanie RCT, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w populacji pediatrycznej) oraz w jednym z poniższych lub obu badaniach przedłużonych*:</p> <ul style="list-style-type: none"> * <i>Busse</i> 2009 – jednoramienne badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniach <i>Busse</i> 2006, <i>Newland</i> 2006, <i>Kuter</i> 2008 oraz <i>Kuter</i> 2013 – jednoramienne badanie eksperymentalne z udziałem chorych biorących uprzednio udział w badaniu <i>Busse</i> 2009; * <i>NCT01071954</i> – badanie jednoramienne eksperymentalne, po zakończonej rekrutacji chorych; <p>Przydział chorych do grup: zgodne z kryteriami włączonych badań;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * badanie <i>Busse</i> 2011: nie utracono żadnego chorego; * badanie <i>Busse</i> 2009/<i>Kuter</i> 2013: utracono łącznie 4 (19,0%) spośród 21 chorych**, w tym 2 (9,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, oraz po 1 (4,8%) chorym z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz konieczności zastosowania alternatywnej terapii; * badanie <i>NCT01071954</i>***: utracono łącznie 3 (25,0%) spośród 12 chorych, w tym 2 (16,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (8,3%) chorego z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: zgodny ze wskazanym w ww. publikacjach (sponsorem badania <i>NCT01071954</i> jest firma Amgen);</p> <p>Liczba ośrodków: badanie wieloośrodkowe (ośrodki wskazane w odpowiednich krytykalach do badań <i>Busse</i> 2011, <i>Busse</i> 2009/<i>Kuter</i> 2013; badanie <i>NCT01071954</i> przeprowadzono w Australii, Kanadzie, Hiszpanii i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej);</p> <p>Okres obserwacji: do 4,7 lat (244,4 tyg.) (badanie <i>Busse</i> 2009/<i>Kuter</i> 2013 – chorzy otrzymywali ROM do 109 tyg. badania; badanie <i>NCT01071954</i> – chorzy otrzymywali ROM do 127 tyg. badania);</p> <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia: zgodnie z kryteriami włączenia do badań <i>Busse</i> 2011, <i>Busse</i> 2009/<i>Kuter</i> 2013, <i>NCT01071954</i>, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * dzieci w wieku od 1. do 18. r.ż. (w badaniu <i>NCT01071954</i>: chorzy w wieku <18. r.ż.); * ITP zdiagnozowana zgodnie z wytycznymi ASH co najmniej 6 miesięcy przed badaniami skринingowymi; * średnia liczba płytek krwi z 2 pomiarów wykonanych w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania wynosząca $\leq 30 \times 10^9/l$, przy braku pojedynczego wyniku liczby płytek krwi $> 35 \times 10^9/l$. <p>Kryteria wykluczenia: zgodnie z kryteriami wykluczenia z badań <i>Busse</i> 2011, <i>Busse</i> 2009/<i>Kuter</i> 2013 oraz <i>NCT01071954</i>, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * splenektomia wykonana w ciągu 8 tygodni przed badaniami skринingowym; * trwająca stabilna terapia ITP, za wyjątkiem terapii kortykosteroidami; * terapia rytuksymabem w ciągu 14 tyg. przed wizytą skринingową; * stwierdzone w wywiadzie zaburzenia komórek macierzystych szpiku, żyłne lub tętnicze zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe, zespół Evans'a, toczeń rumieniowaty układowy lub inne znane przyczyny wtórnej trombocytopenii. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Populacja chorych
Liczba chorych	22
Mężczyźni, n (%)	16 (72,7)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	10 (1; 17)

Bussel 2015a [46]		
Wiek, n (%)	1.-2. r.ż.	4 (18,2)
	3.-11. r.ż.	10 (45,5)
	12.-17. r.ż.	8 (36,4)
Rasa	Biała/Kaukaska	13 (59,1)
	Czarna/Afroamerykanie	5 (22,7)
	Hiszpanie/Latynosi	3 (13,6)
	Inna	1 (4,5)
Czas trwania ITP, mediana (zakres) [lata]		2,4 (1; 14)
Terapia wspomagająca na początku badania, n (%)		3 (13,6)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)		8 (36,4)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]		13 (2; 29)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ROM s.c. raz w tygodniu.</p> <p>W części przedłużonych badań otwartych, ROM podawano w iniekcjach w dawce 1 $\mu\text{g/kg/tydzień}$.</p> <p>W celu utrzymania liczby płytek krwi w zakresie 50-200 $\times 10^9/l$, dawkę dostosowywano o 1 $\mu\text{g/kg}$ na tydzień.</p> <p>Dawka maksymalna wynosiła 10 $\mu\text{g/kg/tydzień}$.</p> <p>Chorzy z badania <i>Bussel 2011</i> stosowali w badaniach przedłużonych ustaloną wcześniej dawkę ROM, chyba że minęło więcej niż 24 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki ROM, wówczas leczenie rozpoczynano od dawki 1 $\mu\text{g/kg/tydzień}$.</p> <p>Chorzy, którzy stosowali PLC w badaniu <i>Bussel 2011</i> rozpoczęli terapię ROM od dawki 1 $\mu\text{g/kg/tydzień}$ w badaniu pierwszym badaniu przedłużonym.</p> <p>Średni (Q1; Q3) czas leczenia ROM dla wszystkich trzech badań łącznie: 167 tygodni (78; 227) tyg. (zakres: 12-242 tyg.)</p> <p>Całkowity czas trwania leczenia dla wszystkich trzech badań: 63,3 pacjento-lata/</p> <p>Średnia (Q1; Q3) tygodniowa dawka ROM: 5,4 (4,3, 8,0) $\mu\text{g/kg}$.</p> <p>Z wyłączeniem pierwszych 12 tygodni ustalania dawki w pierwszym badaniu, chorzy otrzymywali dawki z zakresu 2 $\mu\text{g/kg}$ najczęściej stosowanej dawki przez większość czasu (52%).</p> <p>W czasie analizy w badaniu pozostało 9 dzieci. Mediana łącznego czasu leczenia ROM u tych chorych wynosiła 234 (zakres: 193; 242) tyg., a średnia tygodniowa dawka ROM wynosiła 6,0 (zakres: 3,1; 9,7) $\mu\text{g/kg}$. Jednakże mediana ostatniej dawki wynosiła jedynie 3,0 (zakres: 0; 10) $\mu\text{g/kg}$.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli kontynuować przyjmowanie innej terapii przeciw ITP, tj. kortykosteroidy, danazol lub azatiopryna, podawane w stałej dawce i schemacie dawkowania ustalonym przed rozpoczęciem badania. Leczenie wspomagające mogło być zredukowane lub przerwane w każdej chwili po osiągnięciu przez chorego liczby płytek krwi na wynoszącej 50 $\times 10^9/l$.</p> <p>Leczenie ratunkowe: każde leczenie zastosowane w celu podniesienia liczby płytek krwi. Dopuszczano stosowanie IgIV, Ig anty-D, transfuzji płytek krwi, kortykosteroidów oraz leków przeciwfibrinolitycznych. Stosowane, gdy liczba płytek krwi wynosiła $<10 \times 10^9/l$ oraz w przypadku krwawienia, skazy krwotocznej lub gdy zostało uznane za niezbędne przez badacza.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * odpowiedź na leczenie – ocena do 244,4 tyg.; * leczenie wspomagające i ratunkowe – ocena do 244,4 tyg.; * profil bezpieczeństwa – ocena do 244,4 tyg. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji innym niż maksymalny; * wyniki dot. zależności liczby płytek krwi od dawki leku, gdyż nie był to zdefiniowany w kryteriach włączenia punkt końcowy; 		

Busseł 2015a [46]

- * dane z publikacji EMA 2018 przedstawiające wyniki dla podgrupy chorych pediatrycznych uczestniczących w badaniu Kuter 2013 (w raporcie uwzględniono z tego badania dane dla osób dorosłych, zgodnie z kryteriami włączenia z publikacji odnalezionych na stronie EMA uwzględniano dodatkowe dane jedynie do badań włączonych w czasie przeglądu baz głównych);
- * dane z publikacji EMA 2018 przedstawiające dodatkowe wyniki z nieopublikowanego badania NCT01071954 (zgodnie z kryteriami włączenia z publikacji odnalezionych na stronie EMA uwzględniano dodatkowe dane jedynie do badań włączonych w czasie przeglądu baz głównych).

*po ukończeniu pierwszego badania fazy I w populacji dzieci (Busseł 2011), chorzy otrzymali opcję włączenia do badania przedłużonego (Busseł 2009/Kuter 2013). Pod koniec pierwszego badania przedłużonego, chorzy, którzy mieli jeszcze mniej niż 18 lat, mogli wziąć udział w drugim badaniu przedłużonym (NCT01071954). 20 z 22 chorych biorących udział w 12-16 tygodniowym badaniu fazy I/II otrzymało ROM w pierwszym otwartym badaniu przedłużonym (≤109 tyg.); wszyscy chorzy uzyskali liczbę płytek krwi >50 x 10⁹/l. 12 chorych kontynuowało terapię w drugim badaniu przedłużonym (≤127 tyg.)

**1 (4,8%) spośród 21 chorych nie otrzymał badanego leku

***do badania nie włączono 3 (17,4%) z 17 chorych, którzy ukończyli badanie Busseł 2009/Kuter 2013 z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia (w tym 2 (11,8%) chorych przekroczyło 18. r.ż.); ostatecznie 12 z 14 chorych zdecydowało się na wzięcie udziału w badaniu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.5.3. Uzupelniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa ROM

7.5.3.1. Cines 2017

Cines 2017 [52]
METODYKA
<p>Badanie bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania ROM u chorych po splenektomii oraz bez splenektomii, analiza zbiorcza 13 badań klinicznych (5 kontrolowanych badań klinicznych, 6 badań jednoramiennych, 2 otwarte przedłużenia badań)</p> <p>Przydział chorych do grup: zgodne z kryteriami włączonych badań, brak dodatkowych informacji;</p> <p>Skala NOS: n/d (duże zróżnicowanie badań włączonych do analizy);</p> <p>Skala NICE: n/d (duże zróżnicowanie badań włączonych do analizy);</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ z grupy chorych po splenektomii utracono łącznie 100 (25,3%) spośród 395 chorych, w tym 22 (5,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 16 (4,0%) chorych z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia określonych w protokole, 15 (3,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 13 (3,3%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, 11 (2,8%) chorych z powodu decyzji administracyjnych, 7 (1,8%) chorych z powodu zgonu, po 2 (0,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i odchyień od protokołu, po 1 (0,3%) chorym z powodu braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych i z powodu ciąży oraz 10 (2,5%) chorych z innych powodów; ✳ z grupy chorych po splenektomii, włączonej do etapów przedłużonych badań utracono łącznie 40 (36,0%) spośród 111 chorych, w tym 10 (25,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (15,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (3,6%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, po 3 (2,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, zgonu, 2 (1,8%) chorych z powodu decyzji administracyjnych, po 1 (0,9%) chorym z powodu braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych, odchyień od protokołu, z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia określonych w protokole oraz 9 () chorych z innych powodów; ✳ z grupy chorych bez splenektomii utracono łącznie 161 (22,5%) spośród 716 chorych, w tym 45 (6,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 23 (3,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 22 (3,1%) chorych z powodu zgonu, 21 (2,9%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, 5 (0,7%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, po 4 (0,6%) chorych z powodu stwierdzenia kryteriów wyłączenia z badania oraz z powodu ciąży, 2 (0,3%) chorych z powodu odchyień od protokołu oraz 16 (2,2%) chorych z innych powodów; ✳ z grupy chorych bez splenektomii włączonej do etapów przedłużonych badań utracono łącznie 53 (23,7%) spośród 224 chorych*, w tym 15 (28,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 12 (22,6%) chorych z powodu zgonu, 7 (3,1%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, po 5 (2,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i decyzji administracyjnych, po 2 (0,9%) chorych z powodu braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz spełnienia kryteriów wykluczenia określonych w protokole oraz 1 (0,4%) chorą z powodu ciąży; <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/d;</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: n/d;</p> <p>Okres obserwacji: chorzy po splenektomii: do 281 tygodni, chorzy bez splenektomii: do 283 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: statystyka opisowa;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA

Cines 2017 [52]		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳️ diagnoza pierwotnej postaci ITP zgodnie z wytycznymi ASH; ✳️ inne kryteria zgodnie z protokołem poszczególnych badań. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳️ kryteria zgodnie z protokołem poszczególnych badań. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Chorzy po splenektomii	Chorzy bez splenektomii
Liczba chorych	395	716
Mężczyźni, n (%)	141 (35,7)	285 (39,8)
Wiek, mediana (95% CI) [lata]	52,0 (50,0; 55,0)	53,0 (52,0; 56,0)
Czas trwania ITP (czas od diagnozy), mediana (95% CI)	8,7 (7,7; 9,7)	1,6 (1,4; 2,0)
>3 wcześniej stosowane terapie, n (%)	150 (38,0)	84 (11,7)
Liczba płytek krwi, mediana (95% CI) [$\times 10^9/l$]	14,0 (12,0; 15,3)	19,3 (18,0; 21,0)
Chorzy otrzymujący wyłącznie ROM, n (%)	368 (93,2)	610 (85,2)
Chorzy otrzymujący wyłącznie PLC/SOC, n (%)	4 (1,0)	61 (8,5)
Chorzy otrzymujący najpierw PLC/SOC, a następnie ROM w etapach przedłużonych badań, n (%)	23 (5,8)	45 (6,3)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ROM s.c.</p> <p>Dawkowanie miało na celu utrzymanie liczby płytek krwi w zakresie 50-200 $\times 10^9/l$.</p> <p>W 2 wczesnych badaniach, dawka ROM mieściła się w zakresie 1-15 $\mu g/kg/tydzień$, natomiast w pozostałych badaniach wynosiła 1-10 $\mu g/kg/tydzień$.</p> <p>Średnia (SD) dawka ROM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳️ chorzy po splenektomii: 4,9 (4,0) $\mu g/kg$; ✳️ chorzy bez splenektomii: 4,4 (3,4) $\mu g/kg$. <p>Całkowita ekspozycja na ROM wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳️ chorzy po splenektomii: 702 pacjentolata; ✳️ chorzy bez splenektomii: 1129,7 pacjentolata. <p>Średni (SD) czas trwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳️ chorzy po splenektomii: 87,3 (75,5) tyg.; ✳️ chorzy bez splenektomii: 82,2 (60,0) tyg. <p>Interwencja kontrolna: PLC / SOC / brak.</p> <p>Całkowita ekspozycja na PLC/SOC wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳️ chorzy po splenektomii: 11,2 pacjentolata; ✳️ chorzy bez splenektomii: 97,7 pacjentolata. <p>Leczenie wspomagające: leczenie wspomagające, w tym leczenie ratunkowe (np. IgIV, z wykluczeniem innych agonistów TPO lub badanych produktów leczniczych), określone zgodnie z protokołem poszczególnych badań.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

Cines 2017 [52]

Punkty końcowe uwzględnione w analizie: dodatkowe dane do publikacji *Cines 2015* dla podgrupy dorosłych chorych na ITP, u których wykonano zabieg splenektomii i zastosowano ROM.

W przypadku zdarzeń niepożądanych uwzględniono jedynie najczęściej występujące.

Punkty końcowe, które nie zostały w analizie uwzględnione: nie spełniające kryteriów włączenia do analizy tj. dane dla grupy stosującej PLC i dane dla chorych, u których nie wykonano splenektomii; dane dotyczące podanych dawek leków; dane dotyczące mediany liczby płytek krwi czy liczby płytek krwi przed wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych.

*1 chory, który przystąpił do etapu przedłużonego badania nie otrzymał ROM

7.5.3.2. Cines 2015, Rodeghiero 2013

Cines 2015, Rodeghiero 2013 [51, 78]

METODYKA

Badanie długoterminowego bezpieczeństwa oraz tolerancji ROM, analiza zbiorcza 13 badań klinicznych (3 badania fazy I/II, 4 badania fazy III, 2 przedłużenia badań, 1 badanie dot. rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access study*), 1 prospektywne badanie długoterminowe) uwzględnionych w publikacji *Rodeghiero 2013* oraz jej aktualizacja – publikacja *Cines 2015* (2 badania fazy II, 4 badania fazy III, 5 badań jednoramiennych, 3 przedłużenia badań)

Przydział chorych do grup: zgodne z kryteriami włączonych badań, brak dodatkowych informacji;

Skala NOS: n/d;

Skala NICE: n/d;

Opis utraty chorych z badania:

Rodeghiero 2013

- * z grupy ROM, utracono łącznie 144 (22,0%) spośród 653 chorych, w tym:
 - * z badań głównych 86 (14,8%) spośród 583^{*A} chorych, w tym 20 (3,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 15 (2,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (1,4%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, 7 (1,2%) chorych z powodu zgonu, po 6 (1%) chorych z powodu decyzji administracyjnych i z powodu kryteriów określonych przez protokół, 3 (0,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,3%) chorych z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych, po 1 (0,2%) chorym z powodów odstępstw od protokołu oraz stwierdzenia kryteriów wykluczenia z badania oraz 17 (2,9%) chorych z innych powodów^{**A};
 - * z badań przedłużonych utracono 58 (20,2%) z 287 chorych z przyczyn podanych poniżej;
- * z grupy PLC/SOC, utracono łącznie 45 (33,3%) spośród 138^{*} chorych, w tym:
 - * z badań głównych 29 (21,5%) spośród 135 chorych, w tym 8 (5,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (5,2%) chorych z powodu zgonu, 4 (3,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,5%) chorych z powodów stwierdzenia kryteriów wykluczenia z badania oraz niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, po 1 (0,7%) chorym z powodów odstępstw od protokołu, utraty z okresu obserwacji oraz ciąży, a także 3 (2,2%) chorych z innych powodów^{**A};
 - * z badań przedłużonych utracono 16 (22,9%) z 70 chorych z przyczyn podanych poniżej;
- * z badań przedłużonych utracono łącznie 74 (20,7%) spośród 357 chorych, w tym 20 (5,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 11 (3,1%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, po 10 (2,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i z powodu zgonu, 8 (2,2%) chorych z powodu decyzji administracyjnych, 3 (0,8%) chorych z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych, 2 (0,6%) chorych z powodu kryteriów określonych przez protokół, po 1 (0,3%) chorym z powodu odstępstw od protokołu, utraty z okresu obserwacji oraz ciąży, a także 7(2,0%) chorych z innych powodów^{**};

Cines 2015

- * z grupy ROM, utracono łącznie 176 (19, 0%) spośród 924 chorych, w tym 41 (4,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 28 (3,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 26 (2,8%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, 20 (2,2%) chorych z powodu kryteriów określonych przez protokół, 19 (2,0%) chorych z powodu zgonu, 10 (1,1%) chorych z powodu decyzji administracyjnych, 4 (0,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (0,3%) chorych z powodu nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych; po 2 (0,2%)

Cines 2015, Rodeghiero 2013 [51, 78]

- chorych z powodów odstępstw od protokołu oraz ciąży, 1 (0,1%) chory z powodu stwierdzenia kryteriów wykluczenia z badania oraz 20 (2,2%) chorych z innych powodów***;
- * z grupy PLC/SOC, utracono łącznie 29 (21,5%) spośród 135 chorych, w tym 8 (5,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (5,2%) chorych z powodu zgonu, 4 (3,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,5%) chorych z powodów nie stosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz stwierdzenia kryteriów wykluczenia z badania, po 1 (0,7%) chorym z powodów odstępstw od protokołu oraz utraty z okresu obserwacji, a także 3 (2,2%) chorych z innych powodów***;
 - * z badań przedłużonych utracono łącznie 96 (26,9%) spośród 357 chorych, w tym 26 (7,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 15 (4,2%) chorych z powodu zgonu, 12 (3,4%) chorych z powodu konieczności zastosowania leczenia alternatywnego, 11 (3,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (1,1%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, 3 (0,8%) z powodu kryteriów określonych przez protokół, po 1 (0,3%) chorym z powodu odstępstw od protokołu oraz ciąży, a także 11 (3,1%) chorych z innych powodów***;

Klasyfikacja AOTMiT: n/d;

Sponsor: Badania i analizy włączonych badań klinicznych zostały przeprowadzone przez pracowników firmy Amgen Inc.; sponsorem publikacji *Cines 2015* również jest firma Amgen;

Liczba ośrodków: n/d;

Okres obserwacji:

Rodeghiero 2013:

ROM: do 260 tygodni (5 lat); PLC/SOC: do 2 lat;

Cines 2015:

ROM: do 283 tygodni (5,4 lata), PLC/SOC: do 18 miesięcy (1,5 roku);

Analiza statystyczna: statystyka opisowa we wszystkich badaniach;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Rodeghiero 2013:

- * diagnoza ITP;
- * inne kryteria zgodnie z protokołem poszczególnych badań;

Cines 2015:

- * diagnoza ITP zgodna z wytycznymi ASH;
- * brak stosowania badanych substancji leczniczych;
- * inne kryteria zgodnie z protokołem poszczególnych badań.

Kryteria wykluczenia:

Rodeghiero 2013:

- * aktywny nowotwór i/lub obecność tego schorzenia w historii choroby;
- * zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego i/lub obecność tego schorzenia w historii choroby;
- * inne kryteria zgodnie z protokołem poszczególnych badań.

Dane demograficzne

Parametr	Rodeghiero 2013			Cines 2015		
	ROM	PLC/SOC potem ROM	PLC/SOC	ROM	PLC/SOC potem ROM	PLC/SOC
Liczba chorych	580	73	65	921	73	65
Mężczyźni, n (%)	338 (58,3)	49 (67,1)	38 (58,5)	360 (39,1%)	24 (32,8)	27 (41,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]	51,8 (18,6)	50,4 (19,3)	54,4 (20,1)	52,0 (18,0)	50,1 (19)	54,4 (20,0)

Cines 2015, Rodeghiero 2013 [51, 78]							
Rasa, n (%)	Biała / kaukaska	470 (81,0)	55 (75,3)	56 (86,2)	791 (85,9)	56 (76,7)	56 (86,2)
	Czarna / Afroamerykanie	26 (4,5)	1 (1,4)	2 (3,1)	b/d	b/d	b/d
	Hiszpanie/ Latynosi	30 (5,2)	3 (4,1)	6 (9,2)	b/d	b/d	b/d
	Azjaci	16 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	b/d	b/d	b/d
	Japończycy	34 (5,9)	12 (16,4)	0 (0,0)	b/d	b/d	b/d
	Inna	4 (0,6)	2 (2,8)	1 (1,5)	b/d	b/d	b/d
Czas trwania ITP (czas od diagnozy), średnia (SD) [lata]		7,38 (9,24) N=579	7,03 (6,65)	4,18 (5,97)	7,4 (9,3)		
Czas trwania ITP (czas od diagnozy), n (%)	≤1 rok	b/d	b/d	b/d	211 (22,9)	11 (15,1)	27 (41,5)
	>1 rok	b/d	b/d	b/d	710 (78,2)	62 (89,9)	38 (58,5)
Wcześniej stosowane terapię, n (%)	Kortykosteroidy	332 (96,5) / N=344	70 (95,9)	62 (95,4)	1 027 (97,0)		
	IgIV	237 (68,9) / N=344	56 (76,7)	43 (66,2)	667 (63,0)		
	Ig anty-D	94 (27,3) / N=344	20 (27,4)	10 (15,4)	211 (19,9)		
	Rytuksymab	88 (25,6) / N=344	26 (35,6)	20 (30,8)	275 (26,0)		
	Azatiopryna	66 (19,2) / N=344	19 (26,0)	9 (13,8)	211 (19,9)		
	Cyklofosfamid	37 (10,8) / N=344	6 (8,2)	5 (7,7)	b/d	b/d	b/d
	Danazol	85 (24,7) / N=344	23 (31,5)	7 (10,8)	233 (22,0)		
	Winkrystyna / winblastyna	47 (13,7) / N=344	9 (12,3)	5 (7,7)	116 (11,0)		
	Terapia eradykacyjna <i>H. pylori</i>	11 (3,2) / N=344	3 (4,1)	0 (0,0)	b/d	b/d	b/d
	Inne terapie	129 (37,5) / N=344	24 (32,9)	15 (23,1)	b/d	b/d	b/d
Wcześniejsza splenektomia, n (%)	247 (42,6)	25 (34,2)	4 (6,2)	374 (40,6)	25 (34,2)	4 (6,2)	
Czas od splenektomii, średnia (SD) [lata]	9,62 (10,24)	9,61 (8,18)	8,74 (8,56)	b/d	b/d	b/d	
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$\times 10^9/l$]	19,9 (15,9) / N=578	19,2 (11,3)	23,7 (15,7)	20,5 (17)	19,2 (11)	23,7 (16)	
INTERWENCJA							

Cines 2015, Rodeghiero 2013 [51, 78]

Interwencja badana: ROM

Chorzy stosowali od razu ROM s.c. lub SOC/PLC, a następnie ROM.

Rodeghiero 2013:

Ekspozycja na ROM (N=653 chorych): 1 tydzień w przypadku 4 (0,6%) chorych, od 2 do <12 tygodni w przypadku 117 (17,9%) chorych, 12 do <24 tygodni w przypadku 65 (10,0%) chorych, 0,5 do <1 roku w przypadku 126 (19,3%) chorych, 1 do <2 lat w przypadku 200 (30,6%) chorych, 2 do <3 lat w przypadku 57 (8,7%) chorych, 3 do <4 lat w przypadku 58 (8,9%) chorych oraz 4 do <5 lat w przypadku 26 (4,0%) chorych.

Średni (SD) czas ekspozycji na ROM wynosił 69,6 (62,0) tygodni; mediana (Q1; Q3): 52,0 (18,0; 94,0) tygodni.

Całkowita ekspozycja na ROM wynosiła 921,5 pacjento-lat.

Dawkowanie ROM (N=653 chorych):

- * <1 µg/kg/tydzień: 55 (8,4%) chorych;
- * 1 do <4 µg/kg/tydzień: 261 (40,0%) chorych;
- * 4 do <7 µg/kg/tydzień: 153 (23,4%) chorych;
- * 7 do <10 µg/kg/tydzień: 72 (11,0%) chorych;
- * ≥10 µg/kg/tydzień: 112 (17,2%) chorych.

Średnia (SD) dawka ROM: 4,28 (2,78) µg/kg/tydzień; mediana (Q1; Q3): 3,54 (2,15; 6,00) µg/kg/tydzień.

Najczęściej stosowana dawka ROM: 1-4 µg/kg/tydzień.

112 (17,2%) chorych stosowało dawki równe lub wyższe zalecanej dawce maksymalnej (≥10 µg/kg/tydzień).

Cines 2015:

Zakres dawkowania określano na 1-15 µg/kg/tydzień w 3 badaniach, oraz na 1-10 µg/kg/tydzień w wszystkich pozostałych włączonych badaniach.

Średni (SD) czas terapii ROM: 76 (64) tyg.:

- * 77 (73) tyg. u chorych poddanych splenektomii przed rozpoczęciem badania (N=399);
- * 75 (57) tyg. u chorych niepoddanych splenektomii przed rozpoczęciem badania (N=595).

Całkowita ekspozycja na ROM wynosiła 1520 pacjento-lat.

Średnia (SD) najczęściej stosowana dawka ROM: 4,7 (3,6) µg/kg/tydzień:

- * 5,0 (4,6) µg/kg/tydzień u chorych poddanych splenektomii przed rozpoczęciem badania (N=399);
- * 4,6 (3,3) µg/kg/tydzień u chorych niepoddanych splenektomii przed rozpoczęciem badania (N=595).

Interwencja kontrolna: PLC

Rodeghiero 2013:

Ekspozycja na PLC (N=138 chorych): 1 tydzień w przypadku 3 (2,2%) chorych, od 2 do <12 tygodni w przypadku 17 (12,3%) chorych, 12 do <24 tygodni w przypadku 29 (21,0%) chorych, 0,5 do <1 roku w przypadku 35 (25,4%) chorych, 1 do <2 lat w przypadku 54 (39,1%) chorych.

Całkowita ekspozycja na PLC wynosiła 110 pacjento-lat.

Leczenie wspomagające: we wszystkich analizowanych publikacjach, leczenie wspomagające, w tym leczenie ratunkowe, określone zgodnie z protokołem poszczególnych badań.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * *Cines 2015* – dodatkowe dane do publikacji *Rodeghiero 2013* dla dorosłych chorych na ITP, u których zastosowano ROM;

W przypadku zdarzeń niepożądanych uwzględniono jedynie najczęściej występujące.

Uwzględniono dane dla maksymalnego okresu obserwacji.

Punkty końcowe, które nie zostały w analizie uwzględnione: nie spełniające kryteriów włączenia do analizy tj. dane dla grupy stosującej PLC, dane dotyczące mediany liczby płytek krwi czy liczby płytek krwi przed wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych, dane dla pośrednich okresów obserwacji.

Cines 2015 – nie uwzględniono w raporcie danych dotyczących krwawień przedstawionych w publikacji jedynie na wykresie jako liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

*w tym 1 chory, który otrzymał co najmniej jedną dawkę ROM, mimo że był zrandomizowany do grupy PLC

**w tym: stwierdzone kryteria wykluczenia z badania, nieprzestrzeganie protokołu badania, brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych, progresję choroby, konieczność zastosowania alternatywnej terapii, kryteria określone w protokole, ciężę i inne przyczyny określone przez badacza

***w tym: brak odpowiedzi na leczenie, pojawienia się dostępu do ROM, kryteria określone w protokole, brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych, udział w przedłużeniu badania, odpowiedź na splenektomię, diagnoza nawrotu chłoniaka lub zespołu mielodysplastycznego, relokacja chorego, decyzja chorego i inne przyczyny określone przez badacza

^w tym 2 chorych, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy SOC i zmienili terapię na ROM później w tym samym badaniu

7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.6.1. I etap

Tabela 124.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Belden 2008</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Bohn 2018</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Bylsma 2018</i> [98]	Niewłaściwa populacja	Przegląd dotyczy opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu II linii u dorosłych chorych na ITP. Populacja docelowa w niniejszym raporcie obejmuje w przypadku chorych dorosłych osoby leczone w ramach co najmniej III linii leczenia tj. chorych po splenektomii i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego.
<i>Catalá-López 2012</i> [99]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowozatorowych, do metaanaliz włączano badania dotyczące chorych po splenektomii i bez splenektomii, nie wyodrębniono wyników dla chorych po splenektomii
<i>Chalmers 2015</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Chaturvedi 2016</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Deuson 2012</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Autorzy przeglądu wskazali w jego opisie, iż nie jest on systematyczny
<i>Kalpatthi 2008</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Kapoor 2009</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	List.
<i>Li 2008</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Mitchell 2015</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Mowatt 2009</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja będąca streszczeniem raportu <i>STA 2008</i> uwzględnionego w analizie
<i>Newland 2009</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Panzer 2008</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Perdomo 2016</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Pullarkat 2008</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Rodeghiero 2017</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Seidel 2014</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Thachil 2018</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Vishnu 2016</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Zeng 2011</i> [116]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, do przeglądu włączano badania dotyczące chorych poddanych splenektomii oraz tych z zachowaną śledzioną, wykonano metaanalizy, na których obie podgrupy potraktowano łącznie nie rozdzielając wyników na podgrupy.

7.6.2. II etap

Tabela 125.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Anonymous 2011</i> [117]	Niewłaściwa populacja	Errata do publikacji <i>Michel 2011</i> (dodatkowa publikacja do badań <i>Kuter 2008</i> i <i>Bussel 2009</i> , nie wyodrębniono wyników dla chorych po splenektomii).
<i>Arnold 2014</i> [118]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do rejestru McMaster. W abstrakcie nie wskazano dodatkowych wyników do publikacji włączonych do analizy.
<i>Bacchiarri 2016</i> [119]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie wskazano dodatkowych wyników do publikacji włączonych do analizy.
<i>Bacchiarri 2017</i> [120]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie wskazano dodatkowych wyników do publikacji włączonych do analizy.
<i>Buchanan 2009</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Bussel 2011</i> . W abstrakcie nie przedstawiono danych dodatkowych, innych niż te uwzględnione z badania <i>Bussel 2011</i> .
<i>Bussel 2003</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Newland 2006</i> (badanie oceniające 4 różne dawki ROM, 30 (N=4), 100 (N=4), 300 (N=7) i 500 µg (n=1), w grupach 300 i 500 µg wszyscy chorzy byli po splenektomii, jednak liczebności grup były zbyt małe).
<i>Bussel 2006</i> [128]	Niewłaściwa populacja	Opis dwóch badań, w badaniu pierwszej fazy w dwóch grupach chorych zastosowano zwiększające się dawki ROM, N=24, w drugim badaniu trzy różne dawki ROM porównano względem PLC. W badaniach uczestniczyli chorzy po splenektomii jak również chorzy bez splenektomii, w zależności do grupy splenektomia była wykonana u 25% do 100% chorych. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych ze splenektomią.
<i>Bussel 2009a</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Kuter 2013</i> . W abstrakcie nie przedstawiono danych dodatkowych, innych niż te uwzględnione z badania <i>Kuter 2013</i> .
<i>Bussel 2012</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Bussel 2011</i> . Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Bussel 2011</i> w publikacji <i>Bussel 2015a</i> .

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Busse</i> 2013 [126]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Busse</i> 2011. Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Busse</i> 2011 w publikacji <i>Busse</i> 2015a.
<i>Busse</i> 2014 [125]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Busse</i> 2011. Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Busse</i> 2011 w publikacji <i>Busse</i> 2015a.
<i>Busse</i> 2015 [127]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Busse</i> 2011. Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Busse</i> 2011 w publikacji <i>Busse</i> 2015a.
<i>Busse</i> 2016 [124]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Busse</i> 2011. Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Busse</i> 2011 w publikacji <i>Busse</i> 2015a.
<i>Cantoni</i> 2012 [130]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.
<i>Carpenedo</i> 2014 [131]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania retrospektywnego. Brak wyników dla podgrupy chorych po splenektomii.
<i>Carpenedo</i> 2015a [132]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania retrospektywnego. Brak wyników dla podgrupy chorych po splenektomii.
<i>Carpenedo</i> 2016 [134]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Cantoni</i> 2018. W abstrakcie nie przedstawiono danych dodatkowych, innych niż te uwzględnione z pełnotekstowej publikacji.
<i>Carpenedo</i> 2017 [133]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Cantoni</i> 2018. W abstrakcie nie przedstawiono danych dodatkowych, innych niż te uwzględnione z pełnotekstowej publikacji.
<i>Castillo</i> 2015 [135]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego, w którym terapię ROM otrzymało jedynie 5 chorych,
<i>Chiodini</i> 2013 [136]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania jednoramiennego. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>D'Arena</i> 2013 [137]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis dwóch przypadków
<i>Depre</i> 2016a [138]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Donga</i> 2015 [139]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Doobaree 2015</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Doobaree 2016</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Doobaree 2016a</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Doobaree 2017</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Doobaree 2017a</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Forsythe 2017</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>George 2007</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>George 2007a</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Gernsheimer 2007</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Gernsheimer 2010a</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Ghanima 2013</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Gonzalez 2017</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu terapię ELT na ROM zmieniono jedynie u 4 chorych.
<i>Grace 2016</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do nieopublikowanego badania.
<i>Grace 2017</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do nieopublikowanego badania.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Grainger 2014</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przedłużonej fazy badania, w której ROM otrzymało jedynie 5 chorych.
<i>Grainger 2017</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Grainger 2018</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Gudbrandsdottir 2012</i> [157]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyło 15 chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, z czego 5 było poddanych uprzednio splenektomii. Nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii. Chorzy stosowali romiplostym, eltrombopag lub oba leki, wyniki przedstawiono łącznie.
<i>Ignatova 2017</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Imbach 2011</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.
<i>Iuliano 2014</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Janssens 2011a</i> [165]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy. W abstrakcie przedstawiono jedynie wyniki dla analizy pierwotnej (interim).
<i>Janssens 2013</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Janssens 2014</i> [163]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Janssens 2016</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano zmiany w morfologii szpiku kostnego u chorych na ITP.
<i>Janssens 2016a</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Javier 2016</i> [166]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Khellaf 2009</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Abstrak konferencyjny do badania <i>Khellaf 2011</i> .
<i>Khellaf 2011</i> [167]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania jednoramienne przedstawiające dane dla możliwie największej grupy chorych z populacji docelowej.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Khellaf 2012</i> [169]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Kruse 2014</i> [170]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Kundu 2017</i> [171]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Kuter 2004</i> [174]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy, w tym dla chorych po splenektomii.
<i>Kuter 2007</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Kuter 2010</i> [173]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy, u których nie wykonano splenektomii.
<i>Kuter 2010a</i> [176]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Kuter 2010b</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Leven 2013</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Lisukov 2015</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Lokhandwala 2017</i> [179]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Lyons 2007</i> [180]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Mahevas 2014</i> [181]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych po splenektomii.
<i>Marshall 2016</i> [182]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wyszczególniono wyników dla chorych po splenektomii przed zastosowaniem terapii ROM.
<i>Martinez-Lazcano 2014</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Mathias 2007</i> [185]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, której celem jest walidacja kwestionariusza oceniającego jakość życia u chorych na ITP

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Mathias 2009</i> [186]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, której celem było określenie minimalnej istotnej różnicy dla kwestionariusza oceniającego jakość życia u chorych na ITP.
<i>Mathias 2011</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Mayer 2016</i> [187]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Mazza 2015</i> [188]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Michel 2009</i> [191]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Michel 2011</i> [190]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badań <i>Kuter 2008</i> i <i>Busse 2009</i> , nie wyodrębniono wyników dla chorych po splenektomii.
<i>Michel 2013</i> [192]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Michel 2015</i> [193]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wyodrębniono wyników dla chorych po splenektomii.
<i>Michel 2015a</i> [189]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Mihaylov 2015</i> [194]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Mingot-Castellano 2018</i> [195]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie wyodrębniono wyników dla chorych po splenektomii.
<i>Miyazaki 2010</i> [197]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Miyazaki 2011</i> [196]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Mokhtar 2012</i> [198]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Nakazato 2013</i> [199]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis przypadku
<i>Newland 2006</i> [200]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające 4 różne dawki ROM, 30 (N=4), 100 (N=4), 300 (N=7) i 500 µg (n=1), w grupach 300 i 500 µg wszyscy chorzy byli po splenektomii, jednak liczebności grup były zbyt małe

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Newland 2008</i> [203]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Newland 2014</i> [201]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Newland 2015</i> [202]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy u których wykonano splenektomię.
<i>Nguyen 2014</i> [204]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Nguyen 2015</i> [205]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Nguyen 2015a</i> [206]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy u których wykonano splenektomię.
<i>Nugent 2011</i> [207]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Busse</i> 2011. Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Busse</i> 2011 w publikacji <i>Busse</i> 2015a.
<i>Oshima 2013</i> [208]	Niewłaściwa populacja	Badanie kliniczno-kontrolne, którego celem była ocena częstości występowania ostrej białaczki szpikowej u chorych na ITP. Część danych dotyczyła chorych stosujących ROM, nie podano jednak informacji czy u chorych tych zastosowano uprzednio splenektomię.
<i>Pamma 2010</i> [209]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Papadaki 2014</i> [210]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Park 2015</i> [211]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Park 2016</i> [212]	Niewłaściwa populacja	W badaniu splenektomię wykonano jedynie u 4 chorych. Nie przedstawiono osobno wyników dla chorych po splenektomii.
<i>Pasquet 2014</i> [213]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. W badaniu przedstawiono dane jedynie dla 10 chorych stosujących ROM. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano publikacje w których przedstawiono dane dla możliwie największej liczby chorych.
<i>Piccin 2014</i> [214]	Niewłaściwa metodyka	List redakcyjny, opis przypadku
<i>Pullarkat 2007</i> [215]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Pullarkat 2009 [216]</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>Kuter 2008</i> , nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii.
<i>Quittet 2012 [217]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Ramaswamy 2011 [218]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy. W abstrakcie przedstawiono jedynie dane z analizy <i>post hoc</i> dla 32 dzieci (wstępne wyniki).
<i>Reddy 2007 [219]</i>	Niewłaściwa metodyka	Podsumowanie wyników publikacji przedstawionych na konferencji. Nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Reiser 2017 [220]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Rinaldi 2013 [221]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Rodeghiero 2010 [224]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Rodeghiero 2012 [222]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Rodeghiero 2014 [223]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Sanz 2011 [225]</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>Kuter 2008</i> , nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii
<i>Selleslag 2012 [226]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Shamardina 2015 [227]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Shirasugi 2009 [228]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania dawek ROM, 4 chorych w każdej z trzech grup, spośród 12 chorych uczestniczących w badaniu jedynie 25% miało wykonaną uprzednio splenektomię, nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy chorych.
<i>Shirasugi 2011 [230]</i>	Niewłaściwa interwencja	Jeden wynik dla podgrupy po splenektomii, początkowa dawka ROM niezgodna z zalecaną.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Shirasugi 2012</i> [229]	Niewłaściwa populacja	Otwarta kontynuacja do badania <i>Shirasugi 2011</i> , nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych po splenektomii.
<i>Smith 2012</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Steuere 2013</i> [232]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Stoica 2014</i> [233]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Tagariello 2012</i> [234]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny, opis przypadku
<i>Tarantino 2013</i> [236]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Busse 2011</i> . Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Busse 2011</i> w publikacji <i>Busse 2015a</i> .
<i>Tarantino 2014</i> [241]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Busse 2011</i> . Abstrakt nie zawiera wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawione dla badania <i>Busse 2011</i> w publikacji <i>Busse 2015a</i> .
<i>Tarantino 2015a</i> [235]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Tarantino 2016</i> , która nie została jeszcze opublikowana w pełnym tekście, przez co nie może stanowić uzupełnienia wyników badania już włączonego.
<i>Tarantino 2016a</i> [238]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Tarantino 2016b</i> [239]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Duplikat abstraktu <i>Tarantino 2015a</i> .
<i>Tarantino 2016c</i> [240]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Tarantino 2018</i> [237]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do fazy przedłużonej badania <i>Tarantino 2016</i> , która nie została jeszcze opublikowana w pełnym tekście, przez co nie może stanowić uzupełnienia wyników badania już włączonego.
<i>Thachil 2013</i> [242]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny, opis przypadku

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Tsakamoto 2013</i> [243]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło 17 chorych opornych lub nie tolerujących terapii eltrombopagiem, tylko 23,5% poddanych uprzednio splenektomii, nie przedstawiono wyników dla tej podgrupy chorych, wyniki odnośnie bezpieczeństwa były bardzo ograniczone wykazano, że u 11 chorych poprawiły się objawy związane z krwawieniami, terapia była dobrze tolerowana i jedynie u 1 chorego odnotowano wystąpienie nadciśnienia
<i>Valcarcel 2010</i> [244]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Wadenvik 2012</i> [245]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Weitz 2009</i> [246]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Welslau 2012</i> [247]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Welslau 2014</i> [248]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Zotova 2014</i> [249]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Zotova 2016</i> [250]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.

7.6.3. III etap

Tabela 126.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Anonymous 2015</i> [251]	Niewłaściwa metodyka	Korekta do badania <i>PETIT</i> dot. afiliacji jednego z autorów badania.
<i>Blanchette 2012</i> [252]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Ocena jakości życia w etapie przedłużonym badania <i>PETIT</i> .
<i>Bussel 2006</i> [253]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Bussel 2007</i> [251]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane porównujące ELT vs PLC, wyniki dla podgrupy chorych po splenektomii dla okresu obserwacji wynoszącego 6 tygodni, nie zidentyfikowano wyników dla analogicznego okresu

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		obserwacji w badaniu <i>Kuter 2008</i> , które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego.
<i>Bussel 2007a</i> [255]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Bussel 2007b</i> [256]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Bussel 2007c</i> [257]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Bussel 2009b</i> [258]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane porównujące ELT vs PLC, wyniki dla podgrupy chorych po splenektomii dla okresu obserwacji wynoszącego 6 tygodni, nie zidentyfikowano wyników dla analogicznego okresu obserwacji w badaniu <i>Kuter 2008</i> , które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego.
<i>Bussel 2012</i> [259]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Wyniki dla etapu przedłużonego badania <i>PETIT</i> .
<i>Bussel 2014</i> [260]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Bussel 2014a</i> [261]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Cheng 2009</i> [262]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Cheng 2009a</i> [263]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Grainger 2014</i> [264]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Grainger 2015a</i> [265]	Niewłaściwa metodyka	Korekta do badania <i>PETIT</i> dot. afiliacji jednego z autorów badania.
<i>Haselboeck 2012</i> [266]	Niewłaściwa metodyka	Analiza danych dla 3 chorych uczestniczących w badaniu <i>Cheng 2011a</i>
<i>Newland 2006</i> [267]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Newland 2008</i> [268]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Olney 2010</i> [269]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Pabinger 2010 [270]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Provan 2009 [271]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Signorovitch 2011 [272]</i>	Niewłaściwa metodyka	Walidacja skal oceniających jakość życia u chorych na ITP.
<i>Stasi 2009 [273]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.
<i>Stasi 2010 [274]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy.

7.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 127.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 128.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO)		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	charakterystykę badań włączonych?				
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeгляdu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 129.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 130.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 131.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 132.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska - jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania - ważna niezgodność wyników (-1) - umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych - nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) - duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) - bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) - wykazanie zależności efektu od dawki (+1) - wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 133.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Wysokie ryzyko błędu ✦ Niskie ryzyko błędu ✦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Wysokie ryzyko błędu ✦ Niskie ryzyko błędu ✦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Wysokie ryzyko błędu ✦ Niskie ryzyko błędu ✦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Wysokie ryzyko błędu ✦ Niskie ryzyko błędu ✦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Wysokie ryzyko błędu ✦ Niskie ryzyko błędu ✦ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 134.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

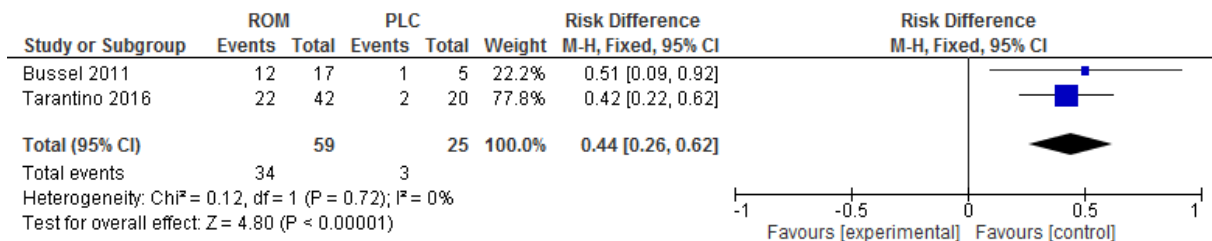
³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

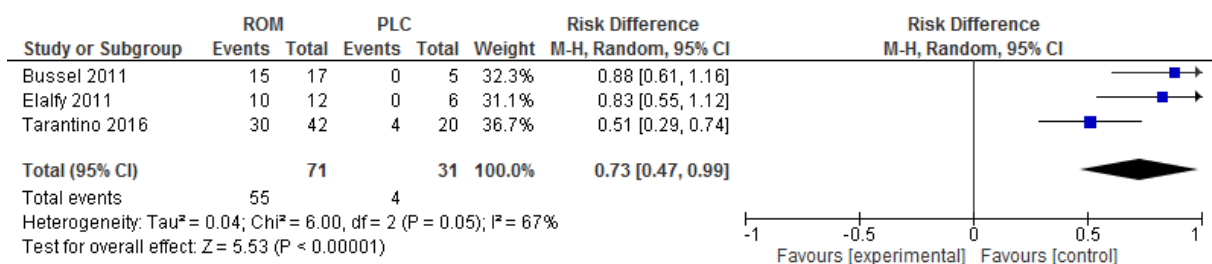
⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.8. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania ROM vs PLC uwzględnionych w porównaniu pośrednim z ELT

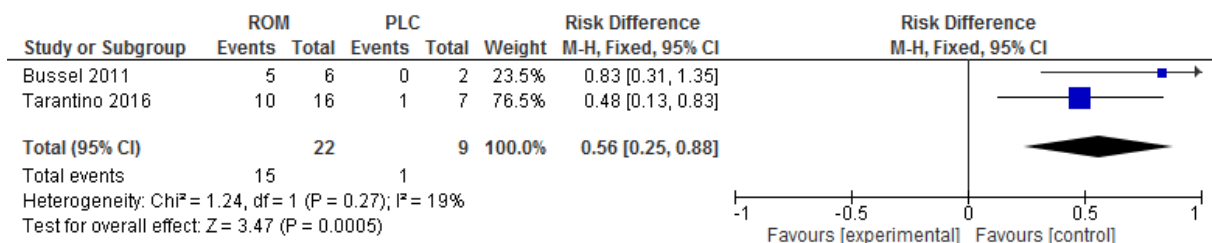
Rysunek 4.
Trwała odpowiedź płytkowa (parametr RD)



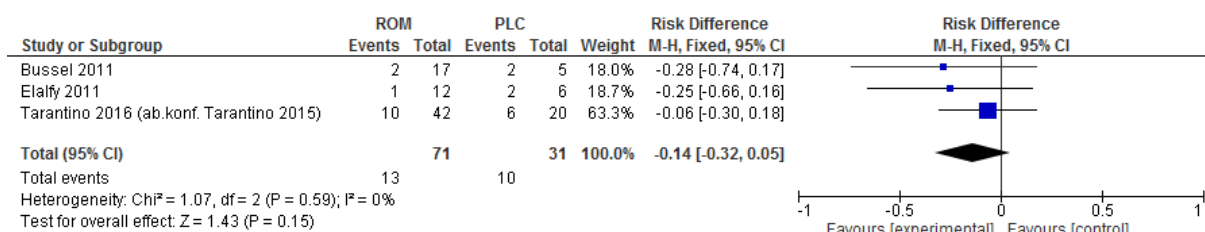
Rysunek 5.
Całkowita odpowiedź płytkowa (parametr RD)



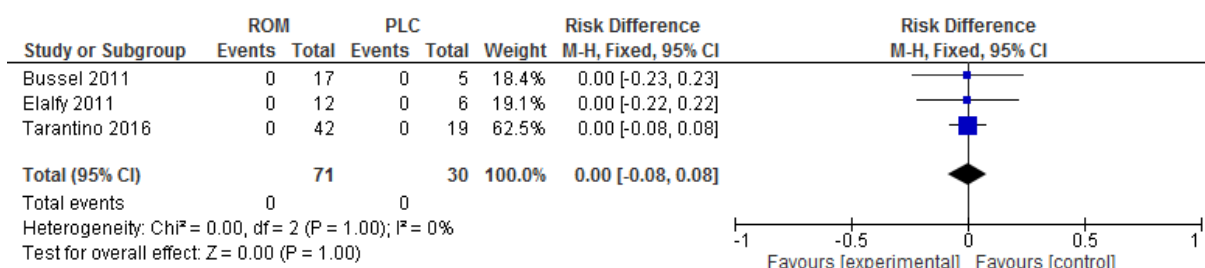
Rysunek 6.
Całkowita odpowiedź płytkowa w podgrupie chorych od 12. do poniżej 18. r.ż. (parametr RD)



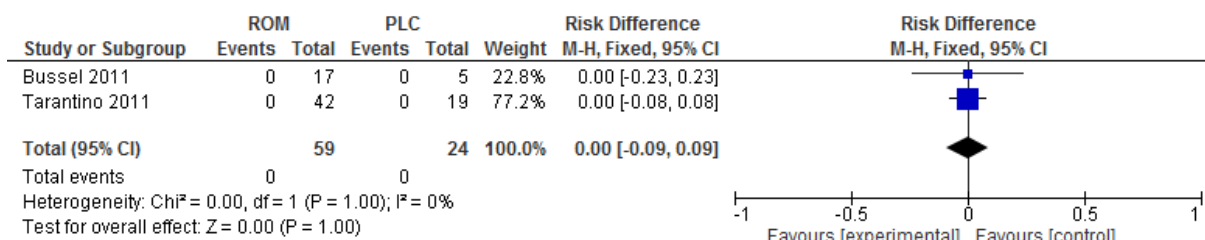
**Rysunek 7.
Leczenie ratunkowe (parametr RD)**



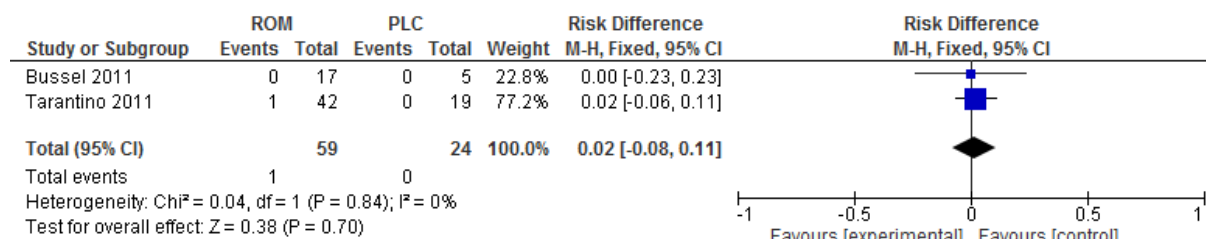
**Rysunek 8.
Zgony (parametr RD)**



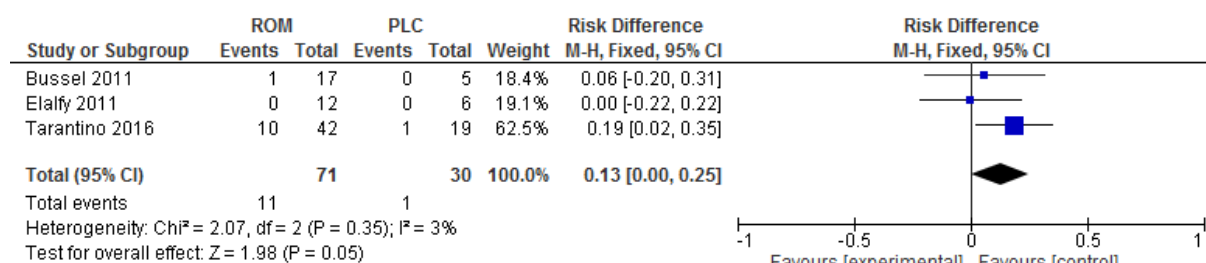
**Rysunek 9.
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych (parametr RD)**



Rysunek 10.
Ciężkie działania niepożądane ogółem (parametr RD)

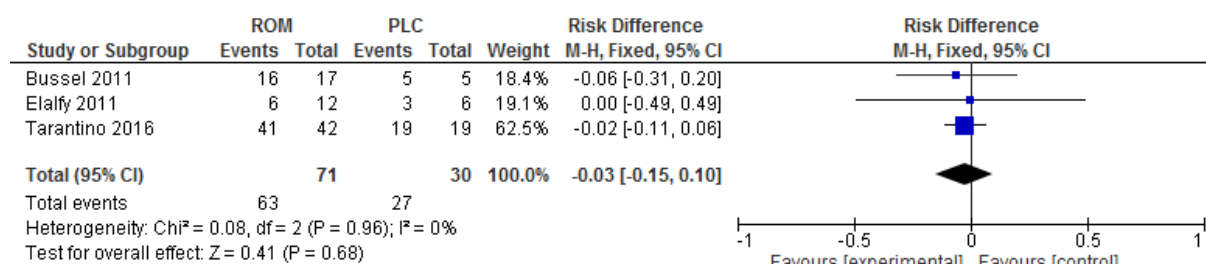


Rysunek 11.
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)*

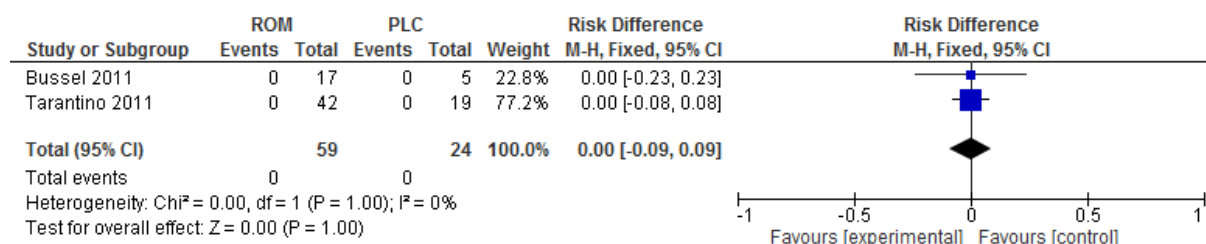


*zgodnie z obliczeniami wykonanymi w programie statystycznym, wartość dolnego przedziału ufności dla metaanalizowanych wyników wyniosła 0,00, natomiast w celu wykonania porównania pośredniego konieczne było uzyskanie liczby z co najmniej 1 cyfrą po przecinku inną niż 0. W tym celu za pomocą manualnego wprowadzania wyników uzyskano wynik 0,02

Rysunek 12.
Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)

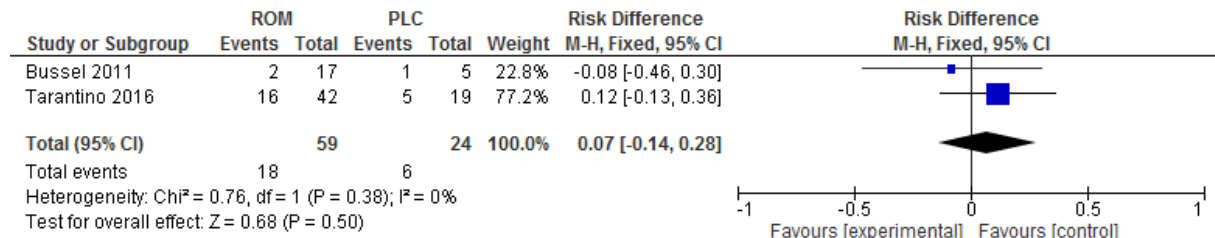


Rysunek 13.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr RD)



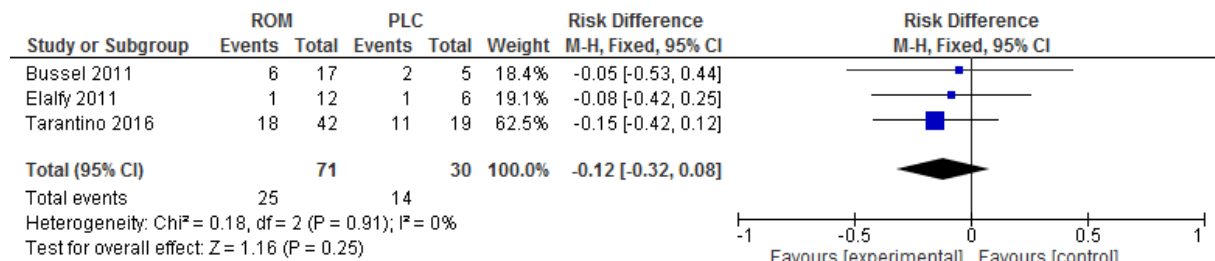
Rysunek 14.

Zdarzenia niepożądane – zakażenie górnych dróg oddechowych (parametr RD)



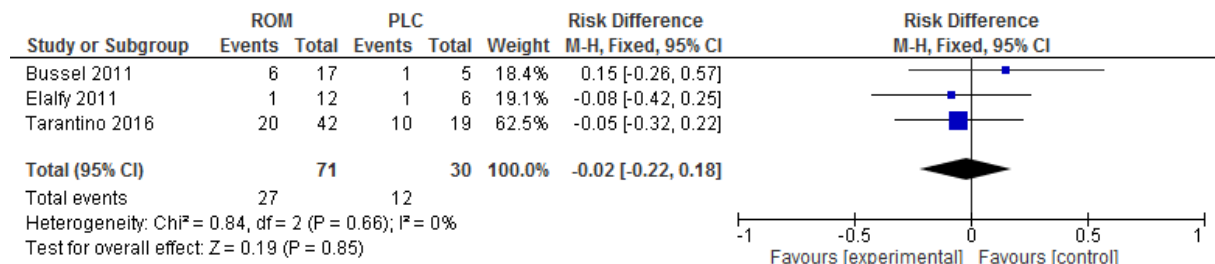
Rysunek 15.

Zdarzenia niepożądane – ból głowy (parametr RD)



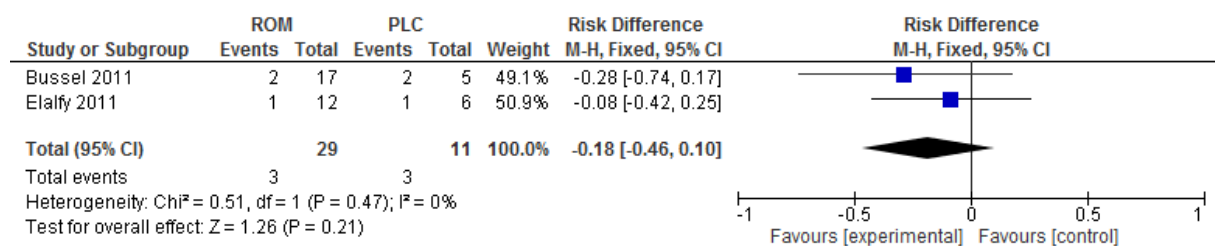
Rysunek 16.

Zdarzenia niepożądane – krwawienie z nosa (parametr RD)

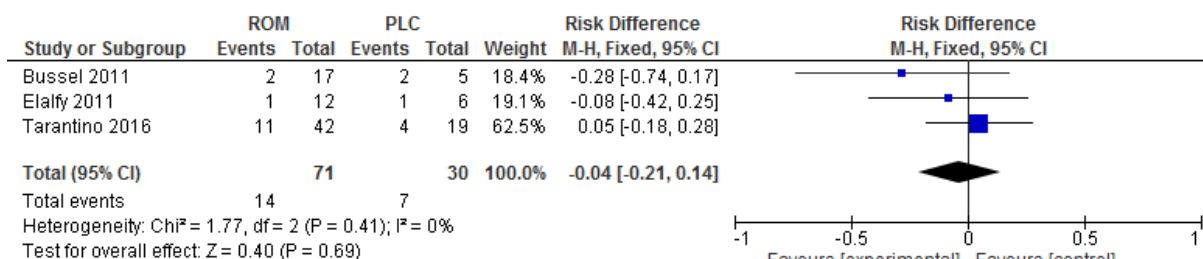


Rysunek 17.

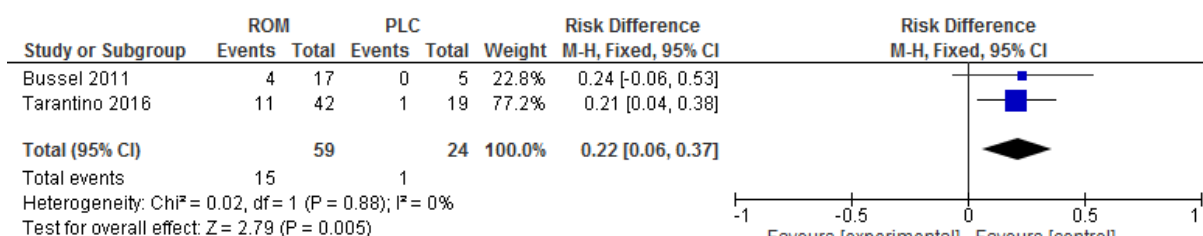
Zdarzenia niepożądane – kaszel (parametr RD)



Rysunek 18.
Zdarzenia niepożądane – wymioty (parametr RD)



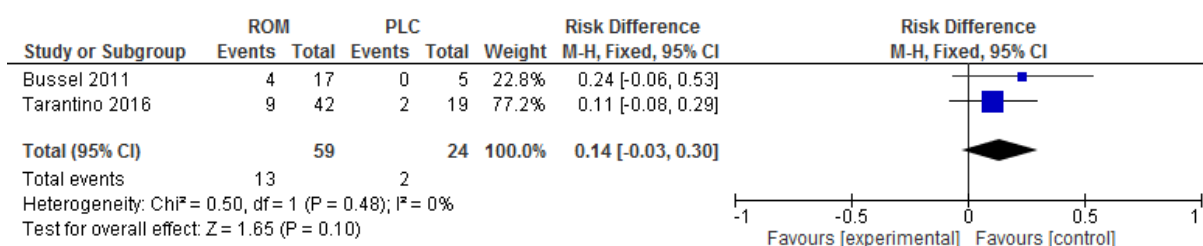
Rysunek 19.
Zdarzenia niepożądane – ból jamy ustnej i gardła (parametr RD)



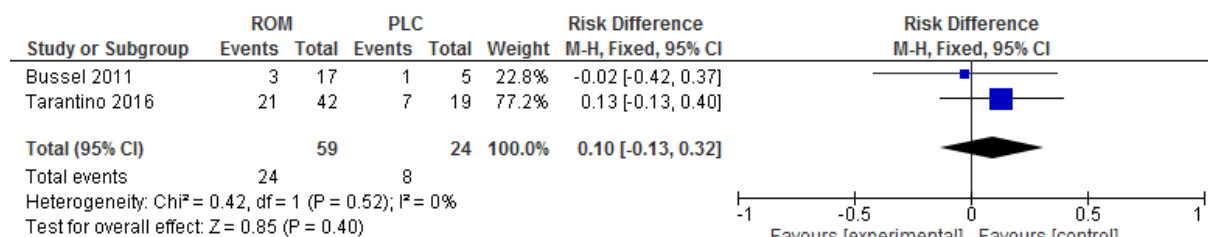
Rysunek 20.
Zdarzenia niepożądane – wybroczyny (parametr RD)



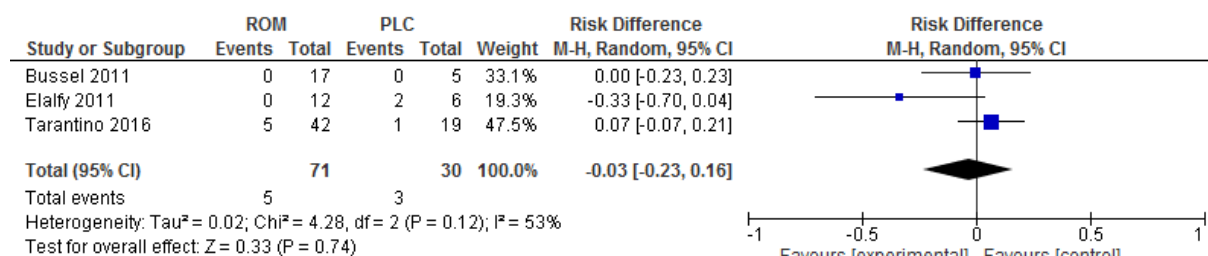
Rysunek 21.
Zdarzenia niepożądane – gorączka (parametr RD)



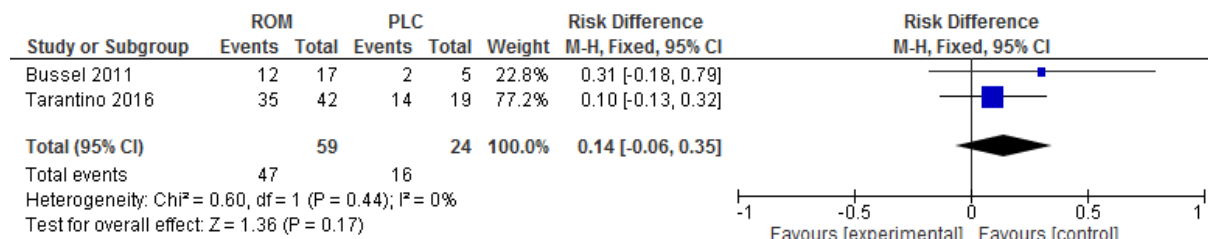
Rysunek 22.
Zdarzenia niepożądane – stłuczenie (parametr RD)



Rysunek 23.
Ciężkie krwawienia (parametr RD)



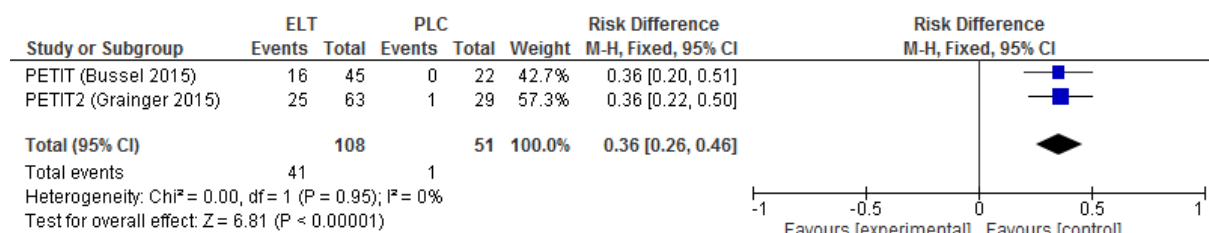
Rysunek 24.
Krwawienia ogółem (parametr RD)



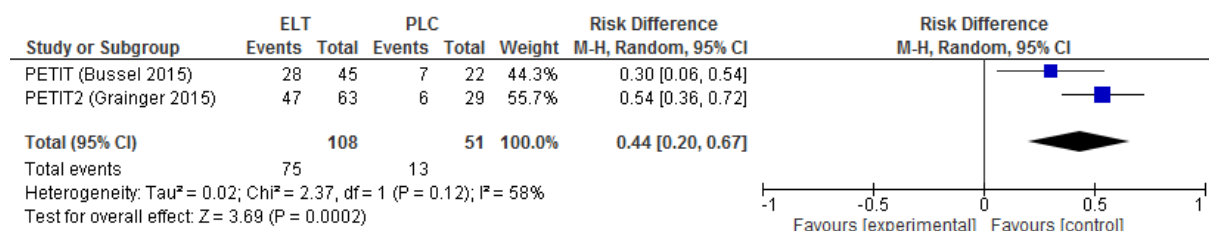
7.9. Wykresy forest-plot dla metaanaliz dla porównania ELT vs PLC

7.9.1. Ocena skuteczności

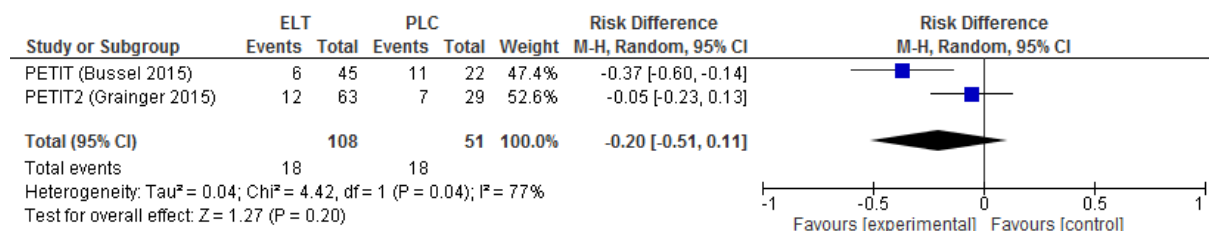
Rysunek 25.
Trwała odpowiedź płytkowa (parametr RD)



Rysunek 26.
Całkowita odpowiedź płytkowa (parametr RD)

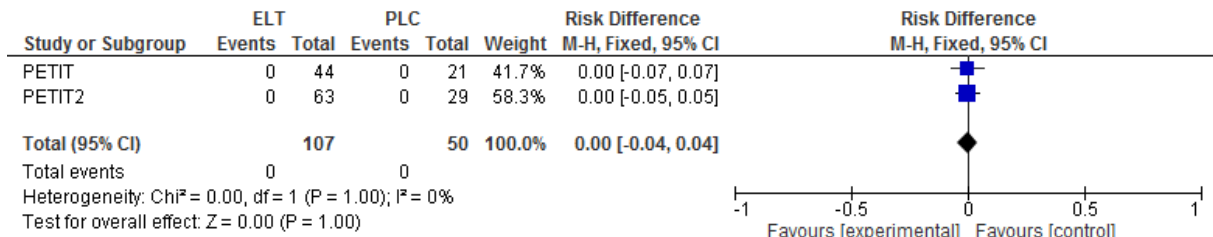


Rysunek 27.
Leczenie ratunkowe (parametr RD)

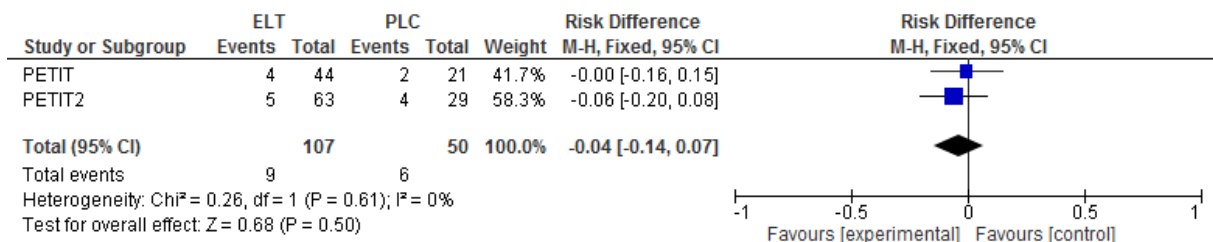


7.9.2. Ocena bezpieczeństwa

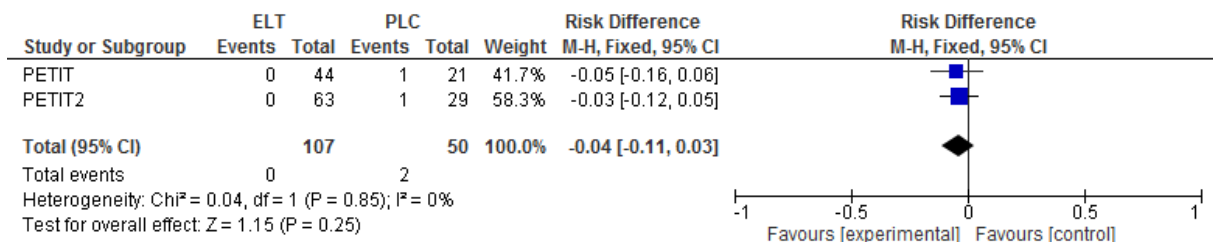
Rysunek 28.
Zgony (parametr RD)



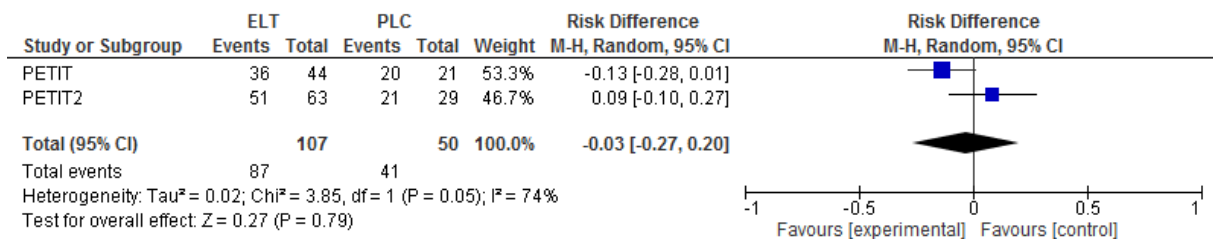
Rysunek 29.
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)



Rysunek 30.
Ciężkie krwawienie z nosa (parametr RD)

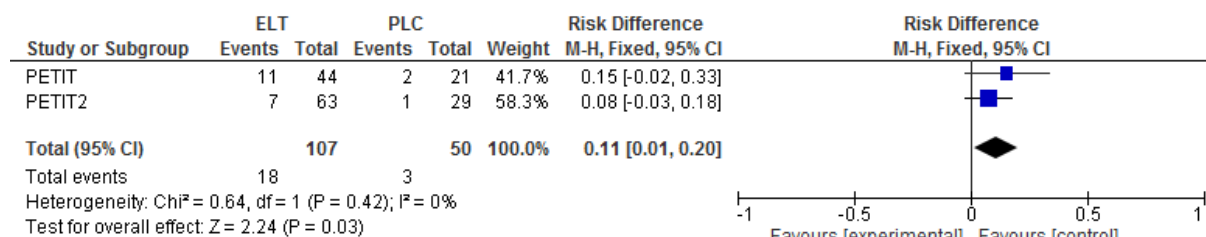


Rysunek 31.
Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)



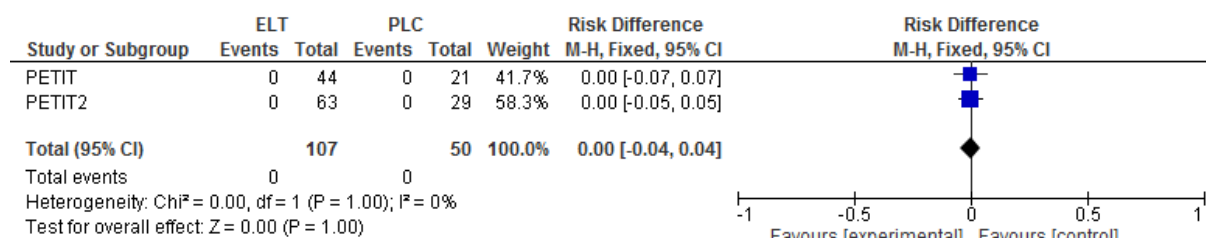
Rysunek 32.

Zdarzenia niepożądane – zakażenie górnych dróg oddechowych (parametr RD)



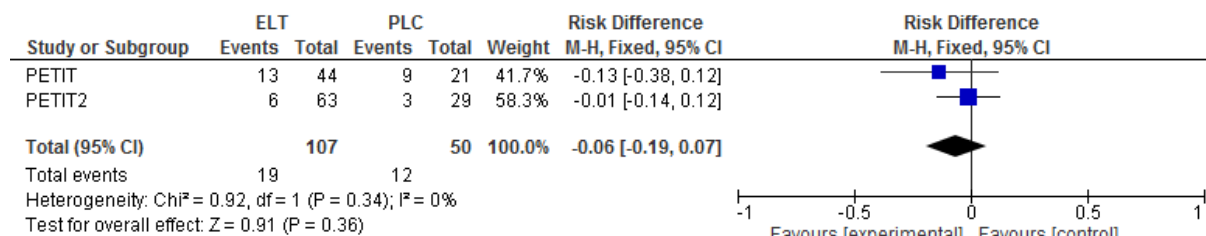
Rysunek 33.

Zdarzenia niepożądane – nowotwory złośliwe (parametr RD)



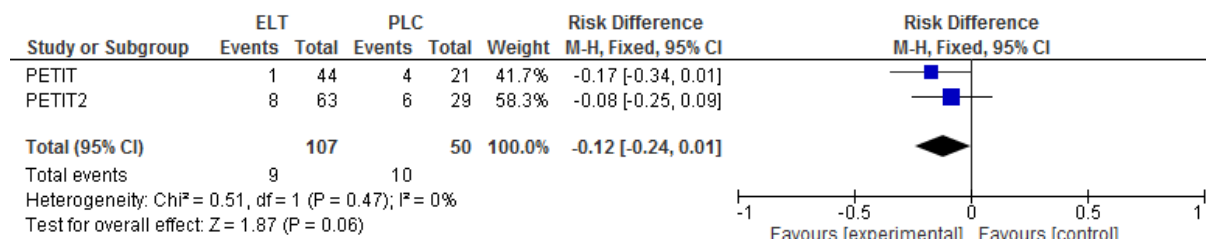
Rysunek 34.

Zdarzenia niepożądane – ból głowy (parametr RD)

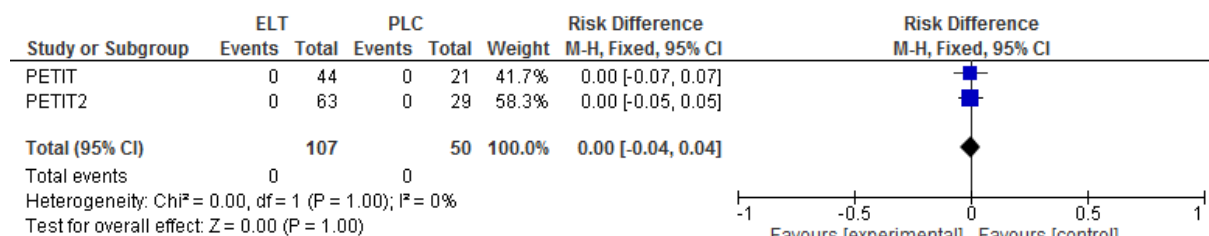


Rysunek 35.

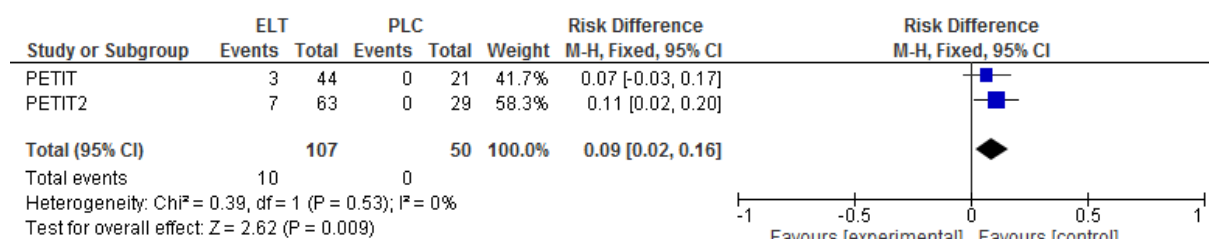
Zdarzenia niepożądane – krwawienie z nosa (parametr RD)



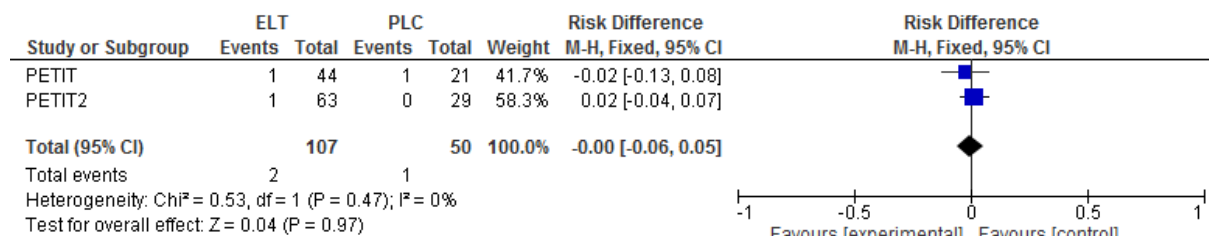
Rysunek 36.
Zdarzenia niepożądane – zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe (parametr RD)



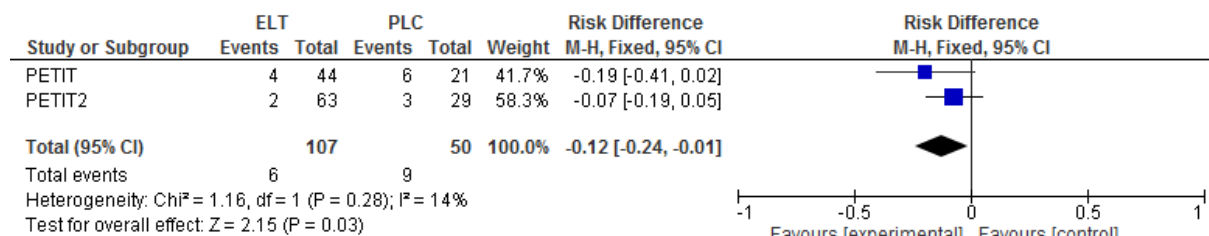
Rysunek 37.
Zdarzenia niepożądane – kaszel (parametr RD)



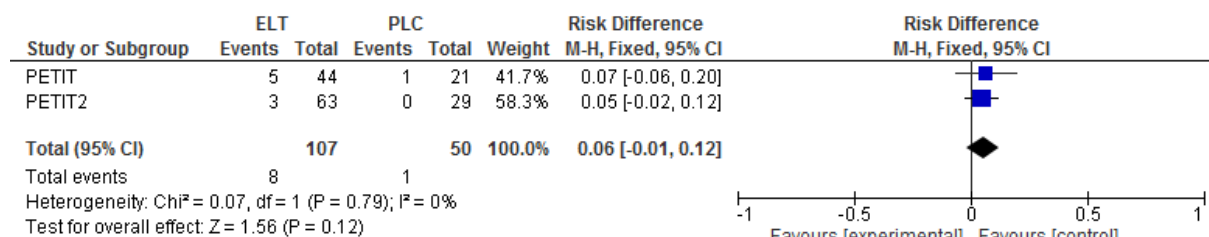
Rysunek 38.
Zdarzenia niepożądane – zaparcia (parametr RD)



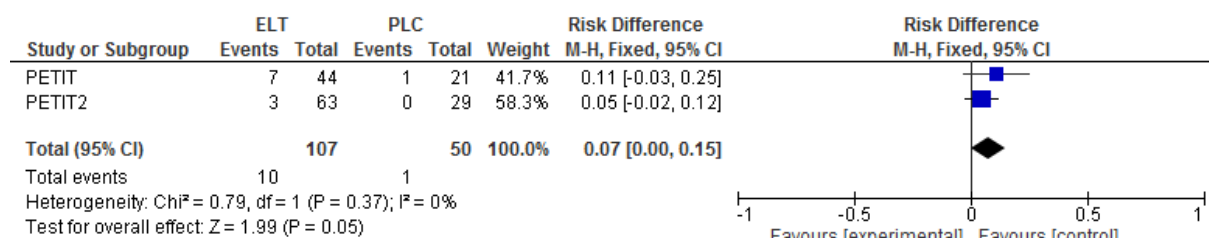
Rysunek 39.
Zdarzenia niepożądane – wymioty (parametr RD)



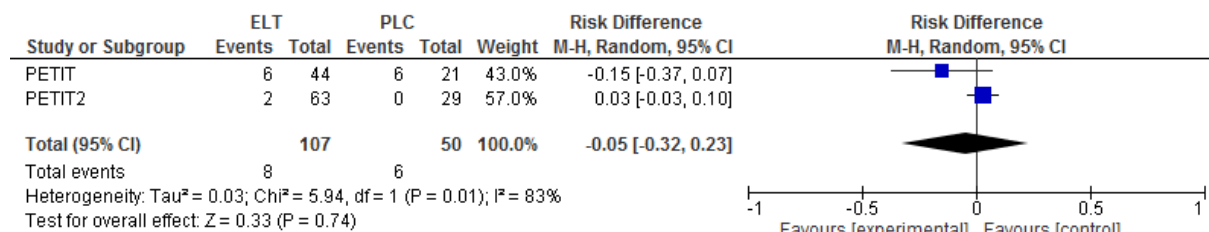
Rysunek 40.
Zdarzenia niepożądane – ból jamy ustnej i gardła (parametr RD)



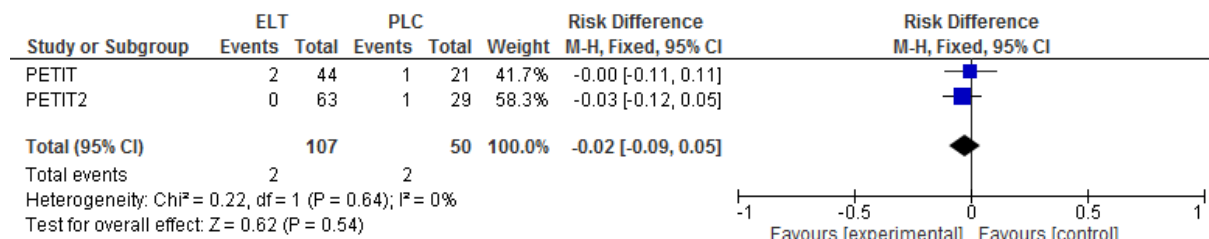
Rysunek 41.
Zdarzenia niepożądane – biegunka (parametr RD)



Rysunek 42.
Zdarzenia niepożądane – nudności (parametr RD)

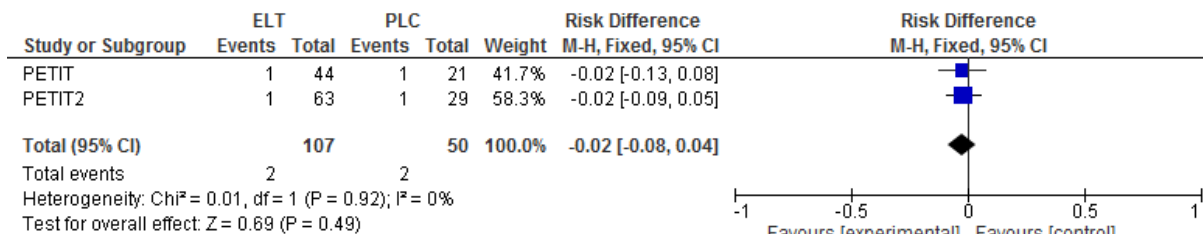


Rysunek 43.
Zdarzenia niepożądane – wybroczyny (parametr RD)



Rysunek 44.

Zdarzenia niepożądane – krwotok miesięczkowy (parametr RD)



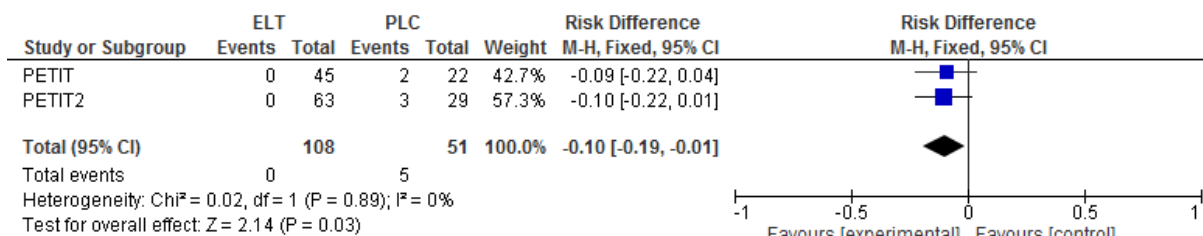
Rysunek 45.

Zdarzenia niepożądane – gorączka (parametr RD)



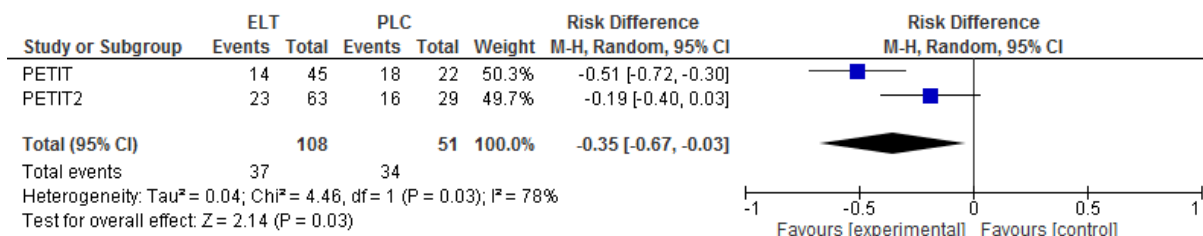
Rysunek 46.

Ciężkie krwawienia (parametr RD)



Rysunek 47.

Krwawienia ogółem (parametr RD)



7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 135.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 136.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 137.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3.4 i 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.10, 3.11, 3.12, 3.14, 3.15, 3.18, 3.19, 3.20, 3.22, 3.23, 3.24
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.4.3 i 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.3 - 3.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.10 –3.29
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.31

8. Spis tabel

[Redacted table of contents]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 111. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii.....	346
Tabela 112. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych u chorych zgłaszających co najmniej jedno zdarzenie/działanie na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii	349
Tabela 113. Częstość wytworzenia przeciwciał neutralizujących – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz bez splenektomii	355
Tabela 114. Częstość występowania epizodów krwawienia na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii oraz po splenektomii i bez splenektomii	356
Tabela 115. Częstość występowania przypadków chorych z przynajmniej jednym krwawieniem (stopień 3. lub wyższy) lub ciężkim krwawieniem na podstawie zbiorczego zestawienia wyników badań klinicznych – populacja dorosłych chorych po splenektomii i bez splenektomii	357
Tabela 116. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ROM	366
Tabela 117. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Nplate®	375
Tabela 118. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Nplate®	376
Tabela 119 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ROM w populacji docelowej.....	418
Tabela 120. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	420

Tabela 121. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	421
Tabela 122. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	422
Tabela 123. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	423
Tabela 124. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	483
Tabela 125. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	485
Tabela 126. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap	494
Tabela 127. Kryteria Cook	497
Tabela 128. Skala AMSTAR 2	497
Tabela 129. Ocena jakości danych wg skali Jadad	499
Tabela 130. Ocena jakości danych wg skali NICE	499
Tabela 131. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	500
Tabela 132. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	501
Tabela 133. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	502
Tabela 134. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	503
Tabela 135. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	517
Tabela 136. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	517
Tabela 137. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	518

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	42
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	51
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	57
Rysunek 4. Trwała odpowiedź płytkowa (parametr RD)	505
Rysunek 5. Całkowita odpowiedź płytkowa (parametr RD)	505
Rysunek 6. Całkowita odpowiedź płytkowa w podgrupie chorych od 12. do poniżej 18. r.ż. (parametr RD)	505
Rysunek 7. Leczenie ratunkowe (parametr RD)	506
Rysunek 8. Zgony (parametr RD)	506
Rysunek 9. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych (parametr RD)	506
Rysunek 10. Ciężkie działania niepożądane ogółem (parametr RD)	507
Rysunek 11. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)*	507
Rysunek 12. Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)	507
Rysunek 13. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (parametr RD)	507
Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane – zakażenie górnych dróg oddechowych (parametr RD)	508
Rysunek 15. Zdarzenia niepożądane – ból głowy (parametr RD)	508
Rysunek 16. Zdarzenia niepożądane – krwawienie z nosa (parametr RD)	508
Rysunek 17. Zdarzenia niepożądane – kaszel (parametr RD)	508
Rysunek 18. Zdarzenia niepożądane – wymioty (parametr RD)	509

Rysunek 19. Zdarzenia niepożądane – ból jamy ustnej i gardła (parametr RD)	509
Rysunek 20. Zdarzenia niepożądane – wybroczyny (parametr RD)	509
Rysunek 21. Zdarzenia niepożądane – gorączka (parametr RD)	509
Rysunek 22. Zdarzenia niepożądane – stłuczenie (parametr RD)	510
Rysunek 23. Ciężkie krwawienia (parametr RD)	510
Rysunek 24. Krwawienia ogółem (parametr RD)	510
Rysunek 25. Trwała odpowiedź płytkowa (parametr RD)	511
Rysunek 26. Całkowita odpowiedź płytkowa (parametr RD)	511
Rysunek 27. Leczenie ratunkowe (parametr RD)	511
Rysunek 28. Zgony (parametr RD)	512
Rysunek 29. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)	512
Rysunek 30. Ciężkie krwawienie z nosa (parametr RD)	512
Rysunek 31. Zdarzenia niepożądane ogółem (parametr RD)	512
Rysunek 32. Zdarzenia niepożądane – zakażenie górnych dróg oddechowych (parametr RD)	513
Rysunek 33. Zdarzenia niepożądane – nowotwory złośliwe (parametr RD)	513
Rysunek 34. Zdarzenia niepożądane – ból głowy (parametr RD)	513
Rysunek 35. Zdarzenia niepożądane – krwawienie z nosa (parametr RD)	513
Rysunek 36. Zdarzenia niepożądane – zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowozatorowe (parametr RD)	514
Rysunek 37. Zdarzenia niepożądane – kaszel (parametr RD)	514
Rysunek 38. Zdarzenia niepożądane – zaparcia (parametr RD)	514

Rysunek 39. Zdarzenia niepożądane – wymioty (parametr RD)	514
Rysunek 40. Zdarzenia niepożądane – ból jamy ustnej i gardła (parametr RD)	515
Rysunek 41. Zdarzenia niepożądane – biegunka (parametr RD)	515
Rysunek 42. Zdarzenia niepożądane – nudności (parametr RD)	515
Rysunek 43. Zdarzenia niepożądane – wybroczyny (parametr RD)	515
Rysunek 44. Zdarzenia niepożądane – krwotok miesięczkowy (parametr RD)	516
Rysunek 45. Zdarzenia niepożądane – gorączka (parametr RD)	516
Rysunek 46. Ciężkie krwawienia (parametr RD)	516
Rysunek 47. Krwawienia ogółem (parametr RD)	516

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia: „Revolade, Eltrombopag, tabl.powl., 25 mg, 28 tabl.,EAN: 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl.powl.,50 mg, 28 tabl.,EAN: 5909990748235; w ramach programu lekowego: leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, 2016, 1-82*
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, 2010, 1-2*
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016*
 4. Arnold D. M., *Platelet count or bleeding as the outcome in ITP trials?*, American Journal of Hematology 2012, 87: 945-946, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajh.23299> (data dostępu: 18.10.2018 r.)
 5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate®*, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.10.2018 r.)
 6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade®*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/anx_137166_pl.pdf (data dostępu: 18.10.2018 r.)
 7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 8. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
 9. ██████████ in., *Nplate® (romiplostym) w leczeniu dzieci od pierwszego roku życia i dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), wykazujących niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2018 r.
-

10. European Medicines Agency, *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia*, 2014, 1-17
11. European Medicines Agency, *Nplate. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa*, 2017, 1-3
12. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
13. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 20.10.2018 r.)
14. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
15. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 61, No. 3, pp. 687–694, 2005, Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis*, UROLOGY 64: 976–981, 2004
16. Khelif A., Saleh M. N., Salama A. i in., *Patient-Reported Health-Related Quality of Life Improves over Time in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Receiving Long-Term Treatment with Eltrombopag*, Blood 2016 128: 3750, <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/3750?sso-checked=true> (data dostępu: 17.10.2018 r.)
17. Kłak A., Mińko M., Siwczyńska D., *Metody kwestionariuszowe badania jakości życia*, <http://www.phie.pl/pdf/phe-2012/phe-2012-4-632.pdf> (data dostępu: 29.10.2018 r.)
18. Mathias S.D., Gao S.K., Rutstein M., i in., *Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences.*, Current medical research and opinion 2009, 25 (2) (pp 375-383)
19. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*, <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index> (data dostępu 20.10.2018 r.)
20. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 20.10.2018 r.)

-
21. National Institute for Health and Care Excellence, *Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*, TA293, 2013, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/resources/eltrombopag-for-treating-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82600731710917> (data dostępu: 20.10.2018 r.)
 22. Oemar M., Janssen B., *EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument*, http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf (data dostępu: 29.10.2018 r.)
 23. Provan D., Stasi R., Newland A.C. i in., International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (2010), <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/suppl/2009/09/24/blood-2009-06-225565.DC1/Document8.pdf> (data dostępu: 29.10.2018 r.)
 24. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 20.10.2018 r.)
 25. 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
 26. Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. A., i in., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, *BMJ* 2017;358:j4008 doi: 10.1136/bmj.j4008: 1-8
 27. The European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Małopłytkowość immunologiczna. Praktyczny przewodnik dla pielęgniarek oraz innych członków personelu pomocniczego ochrony zdrowia*, http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Amgen_ulozka_dla_pielęgniarek.pdf (data dostępu 18.10.2018 r.)
 28. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*,
-

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 20.10.2018 r.)

29. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
30. Zawilska K., *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny*, Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011, 577-84
31. Zdziarska J., *Leczenie pierwotnej małopłytkowości*, 2015, 1-5



Badania włączone do analizy (I etap):

32. Cersosimo R.J., *Romiplostim in chronic immune thrombocytopenic purpura*, Clin Ther. 2009 Sep; 31(9): 1887-907
33. Cooper K., Matcham J., Helme K. i in., *Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison*, Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1): 129-30
34. Cooper K.L., Fitzgerald P., Dillingham K. i in., *Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison*, Int J Technol Assess Health Care. 2012 Jul; 28 (3): 249-58
35. Guo J.C., Zheng Y., Chen H. i in., *Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis*, Oncotarget. 2017 Dec 19; 9 (6): 7112-7125
36. Ipema H.J., Jung M.Y., Lodolce A.E., *Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura*, Ann Pharmacother. 2009 May; 43(5): 914-9
37. Keating G.M., *Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia*, Drugs. 2012 Feb 12; 72 (3):415-35
38. Lam M.S.H., *Second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults.*, Journal of Oncology Pharmacy Practice 2010., 16 (2) (pp 89-103)
39. Li H., Yang H., Liu W.J., *Efficacy of romiplostim in the treatment of ITP in children: a meta-analysis.*, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Sep; 22 (18): 6162-6169
40. Zhang J., Liang Y. Ai Y. i in., *Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review*, Expert Opin Pharmacother. 2017 Oct; 18 (15): 1543-1551
-

-
41. Zhang J., Liang Y., Ai Y. i in., *Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis*, Sci Rep. 2018 Jan 12; 8(1): 576
 42. Zhang J., Liang Y., Ai Y. i in., *Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta analysis*, PLoS ONE 2018 13 (6)

Badania włączone do analizy (II etap):

43. ADRReports, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu 16.10.2018 r.)
 44. Blanchette V., Buchanan G., Bomgaars L. i in., *Effect of romiplostim on parental burden and Health-Related Quality of Life (HRQOL) in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP)*, Pediatric Blood and Cancer. Conference: 23rd Annual Meeting of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2010. Montreal, QC Canada. Conference Publication: (var.pagings). 2010, 54 (6) (pp 808)
 45. Bussel J. B., Buchanan G. R., Nugent D. J. i in., *A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia*, Blood 2011, 118 (1): 28-36
 46. Bussel J., Hsieh L., Buchanan G. i in., *Long-Term Use of the Thrombopoietin-Mimetic Romiplostim in Children With Severe Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)*, Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 208–213
 47. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. i in., *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP.*, Blood. 2009 Mar 5; 113 (10): 2161-71
 48. [REDACTED]
 49. [REDACTED]
-

-
50. Cines D. B., Gernsheimer T. B., Wasser J., i in., *Integrated analysis of long term safety in patients (pts) with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim*, Blood. Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2012. Atlanta, GA United States. Conference Publication: (var.pagings). 120 (21) (no pagination)
51. Cines D.B., Gernsheimer T., Wasser J. i in., *Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopaenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim*, Int J Hematol. 2015 Sep; 102(3): 259-70
52. Cines D.B., Wasser J., Rodeghiero F. i in., *Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia*, Haematologica. 2017 Aug; 102 (8): 1342-1351
53. Clinicaltrials.gov, *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-term Dosing of Romiplostim in Thrombocytopenic Pediatric Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenia* Purpura,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01071954?view=record> (data dostępu 17.10 2018 r.)
54. 
55. 
56. Elalfy M. S., Abdelmaksoud A. A., Eltonbary K. Y., *Romiplostim (n-plate) in children with chronic refractory ITP*, Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 116 (21) (no pagination), 2010. Date of Publication: 19 Nov 2010
57. Elalfy M.S., Abdelmaksoud A.A., Eltonbary, K.Y., *Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study*, Ann Hematol. 2011, 90: 1341
58. EMA, *CHMP Assessment Report For Nplate®*, 2008, 1-59
59. EMA, *Nplate. Assessment report*, https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/nplate-h-c-942-ii-0060-g-epar-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 16.10.2018 r.)
60. FDA, *Highlights of prescribing information Nplate® (romiplostim) for injection*, 6/2017, 1-10
-

-
61. George J., Mathias S., Go R., *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, 409–415
62. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M. i in., *Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia*, J Thromb Haemost. 2010 Jun; 8 (6): 1372-82
63. Janssens A., Tarantino M. D., Bird R., i in., *Final results from an international, multi-center, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2011. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2011, 118 (21) (no pagination)
64. Janssens A., Tarantino M., Bird R.J. i in., *Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity*, Acta Haematol. 2015; 134(4): 215-28
65. [REDACTED]
66. Klaassen R.J., Mathias S.D., Buchanan G. i in., *Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP)*, Pediatr Blood Cancer 2012., 58(3): 395-398
67. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. i in., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial*, Lancet. 2008 Feb 2; 371(9610): 395-403
68. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A. i in., *Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy*, Br J Haematol. 2013 May;161 (3): 411-23
69. [REDACTED]
70. [REDACTED]
-

-
71. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
72. Mathias S., Li X., Eisen M. i in., *Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents: Results from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*, Blood 2015 126: 37
73. Mathias S., Li X., Eisen M. i in., *Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Primary Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents*, Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 1232–1237
74. Mazza P., Minoia C., Melpignano A. in., *The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP)*, Ann Hematol. 2016 Jan; 95(2): 239-44
75. Neunert C., Despotovic J., Haley K. i in., *Pediatric ITP Consortium of North America (ICON). Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study*, Pediatric Blood & Cancer, 2016, 63 (8): 1407-1413
76. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016*, 1-89
77. Ramaswamy K., Hsieh L., Leven E., Thompson M.V, i in., *Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children*, Journal of Pediatrics 2014, 165 (3): 600-605, e4
78. Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A., i in., *Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials*, Eur J Haematol. 2013 Nov; 91 (5): 423-36
79. Single Technology Appraisal (STA), *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)*, 2008, 1-149
80. Steurer M., Quittet P., Papadaki H.A., i in., *A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice*, Eur J Haematol. 2017 Feb; 98 (2): 112-120
-

-
81. Tarantino M., Bussel J., Blanchette V. i in., *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP)*, *Blood* 2015 126:7
 82. Tarantino M., Bussel J., Blanchette V.S. i in., *Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study.*, *Lancet*. 2016 Jul 2; 388 (10039): 45-54
 83. URPLW MiPB, <http://www.urpl.gov.pl/pl/bezpo%C5%9Bredni-komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-ryzyka-progresji-zespo%C5%82%C3%B3w> (data dostępu 16.10. 2018 r.)
 84. URPLW MiPB, <http://www.urpl.gov.pl/pl/nplate-romiplostym-%E2%80%93-nowe-zalecenia-dotycz%C4%85ce-dostosowania-dawki-u-pacjent%C3%B3w-z-pierwotn%C4%85> (data dostępu 16.10. 2018 r.)
 85. Weitz I., Sanz M., Henry D. i in., *A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia*, *Current Medical Research & Opinion* Vol. 28, No. 5, 2012, 789–796
 86. WHO UMC, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 16.10.2018 r.)

Badania włączone do analizy (III etap):

87. Anonymous, *Correction: Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): A randomised, multicentre, placebocontrolled study*, *Lancet Haematol.* 2 (2015); 315-325
 88. Anonymous, *Erratum: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study*, *The Lancet*. 2011, 377 (9763) (pp 382)
 89. Bussel J., de Miguel G., Despotovic J. i in., *Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study*, *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25
 90. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., i.in., *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study.*, *The Lancet* 2011 377 (pp 393-402)
 91. European Medicines Agency, *CHMP Assessment Report for Revolade®*, *Procedure No. EMEA/H/C/001110*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001110/WC500089967.pdf (data dostępu 30.10.2018r.)
-

-
92. GlaxoSmithKline, *A three part, staggered cohort, open-label and double blind, randomized, placebo controlled study to investigate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in previously treated pediatric patients with chronic ITP*, <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/108062#rs> (data dostępu 16.10.2018 r.)
93. GlaxoSmithKline, *Response to Appraisal Consultation Document Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura, 1 July 2010*, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025/50720/50720.pdf> (data dostępu 30.10.2018 r.)
94. Grainger J. D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., *Erratum: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial*, *Lancet* (2015) 386 (1649-1658), *The Lancet*. 386 (10004) (pp 1630)
95. Grainger J., Locatelli F., Chotsampancharoen T. i in., *Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial*, *Lancet Haematol* 2015; 1-10

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap):

96. Belden H., *New treatments in development for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Drug Topics*. 2008, 152 (6) (no pagination)
97. Bohn J., Steurer M., *Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia*, *Memo* 2018; 11 (3): 241-246
98. Bylsma L., Fryzek J., Cetin K. i in., *Systematic Literature Review of Treatments Used for Adult Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Second-line Setting*, *Am J Hematol*. 2018, 1-34
99. Catalá - López F., Corrales I., Martín - Serrano G., I in., *Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* *Med Clin (Barc)*. 2012 Oct 20; 139 (10): 421-9
100. Chalmers S., Tarantino M. D., *Romiplostim as a treatment for immune thrombocytopenia: a review* *J Blood Med*. 2015 Jan 19; 6: 37-44
101. Chaturvedi S., McCrae K. R., *Treatment of chronic immune thrombocytopenia in children with romiplostim* *Lancet* 2016 Jul 2 ;388 (10039): 4-6
-

-
102. Deuson R., Danese M., Mathias SD., I in., *The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim* J Med Econ. 2012; 15 (5): 956-76
 103. Kalpatthi R., Bussel J.B., *Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura*, Current Opinion in Pediatrics 2008, 20:pp 8-16
 104. Kapoor S., *Romiplostim: an alternative treatment option besides rituximab for the management of steroid refractory idiopathic thrombocytopenic purpura*, J. Thromb Thrombolysis. 2009 May; 27 (4): 453
 105. Li X., Hou M., *Emerging drugs for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults*, Expert Opinion on Emerging Drugs. 2008, 13 (2) (pp 237-254)
 106. Mitchell W.B., Bussel J.B., *Thrombopoietin Receptor Agonists: A Critical Review*. Seminars in Hematology. 2015, 52 (1) (pp 46-52)
 107. Mowatt G., Boachie C., Crowther M., i.in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal.*, Health technology assessment 2009 13 Suppl 2 (pp 63-68)
 108. Newland A., *Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of thrombocytopenia*, Current Opinion in Hematology. 2009, 16 (5) (pp 357-364)
 109. Panzer S., *New therapeutic options for adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a brief review*, Vox Sang. 2008 Jan ;94 (1): 1-5
 110. Perdomo J., *Role of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia*, Immunotargets Ther. 2016 Feb 22; 5: 1-7
 111. Pullarkat V., *Romiplostim for treating thrombocytopenia in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)*, Community Oncology. 2008, 5 (12) (pp 651-652+655-656)
 112. Rodeghiero F., Carli G., *Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists*, Ann Hematol. 2017 Sep; 96(9): 1421-1434
 113. Seidel MG., Urban C., Sipurzynski J., I in., *High response rate but short-term effect of romiplostim in paediatric refractory chronic immune thrombocytopenia*, Br. J. Haematol. 2014 May; 165 (3): 419-21
 114. Thachil J., Bagot C., Bradbury C., I in., *A United Kingdom Immune Thrombocytopenia (ITP) Forum review of practice: thrombopoietin receptor agonists*, Br. J. Haematol. 2018 Feb; 180 (4): 591-594
-

-
115. Vishnu P., Aboulafia D. M., *Long-term safety and efficacy of romiplostim for treatment of immune thrombocytopenia*, J. Blood Med. 2016 May 25; 7: 99-106
116. Zeng Y., Duan X., Xu J., I in., *TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap):

117. Anonymous, *Erratum to "Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim"* (Hematology, 16, 5, (274-277)), Hematology 2011, 16 (6) (pp 382)
118. Arnold D. M., Clare R., Salib M. i in., *The McMaster ITP registry: Assessing the prevalence, clinical and laboratory features of immune thrombocytopenia.*, Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 124 (21) (no pagination)
119. Bacchiari F., Carrai V., Biagiotti C. i in., *Efficacy of TPO-mimetics in patients with chronic immune thrombocytopenia*, Haematologica. Conference: 21st Congress of the European Hematology Association. Denmark. 2016, 101 (Supplement 1) (pp 831-832)
120. Bacchiari F., Carrai V., Biagiotti C. i in., *Efficacy of TPO-mimetics in patients with immune thrombocytopenia*, Haematologica. Conference: 46th Congress of the Italian Society of Hematology. Italy. 2017, 102 (Supplement 3) (pp 62-63)
121. Buchanan G. R., Bomgaars L., Bussel J. B., i in., *A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 study to determine the safety and efficacy of romiplostim in children with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP)*, Blood. Conference: 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2009, New Orleans, LA United States. Conference Publication: (var.pagings). 114 (22) (no pagination)
122. Bussel J. B., Buchanan G. R., Gnarra D. J., *Long-term use of open-label romiplostim in children with chronic/refractory immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2012. Atlanta, GA United States. Conference Publication: (var.pagings). 120 (21) (no pagination)
123. Bussel J. B., Kuter D. J., Newland A., i in., *Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-year update from an open-label extension study*, Blood. Conference: 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2009, New Orleans, LA United States. Conference Publication: (var.pagings). 114 (22) (no pagination)
-

-
124. Bussel J. B., Tarantino M. D., Blanchette V. S., i in., *Safety and efficacy of long-term open-label dosing of subcutaneous (SC) romiplostim in children with immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. United States. 128 (22) (no pagination)
125. Bussel J. B., Tarantino M. D., Geddis A., *Safety and efficacy of long-term open-label dosing of romiplostim in thrombocytopenic pediatric patients (PTS) with immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 124 (21) (no pagination)
126. Bussel J., Buchanan G., Gnarra D., i in., *Long-term use of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in children with chronic/refractory immune thrombocytopenia (ITP) in an open-label extension study (OLE)*, Pediatric Blood and Cancer. Conference: 2013, 26th Annual Meeting of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2013. Miami, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 60 (SUPPL. 2) (pp S34)
127. Bussel J., Tarantino M., Geddis A., i in., *Safety and efficacy of long-term open-label dosing of romiplostim, a thrombopoietin (TPO)-receptor agonist, in thrombocytopenic pediatric patients with immune thrombocytopenia (ITP) in an extension study*, Pediatric Blood and Cancer. Conference: 2015 American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2015. United States. 62 (Supplement 2) (pp S48)
128. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N., i in., *AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP.*, New England Journal of Medicine 2006, 355 (16) (pp 1672-1681)
129. Bussel JB., George JN., Kuter D. i in., *An open-label, dose-finding study evaluating the safety and platelet response of a novel thrombopoietic protein (AMG 531) in thrombocytopenic purpura (ITP)*, Blood 2003, VL: 102, NO: 11 Part 1, PG: 86a
130. Cantoni N., Heizmann M., Bargetzi M., *Immune thrombocytopenia and anticoagulation: the role of romiplostim in the early treatment*, Br J Haematol. 2012 Jun; 157 (5): 639-41
131. Carpenedo M., Cantoni S., Coccini V., i in., *Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombocytopenic responsive patient with primary immune thrombocytopenia (ITP): An observational retrospective report in real life clinical practice*, Haematologica. Conference: 2014, 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 99 (SUPPL. 1) (pp 203-204)
-

-
132. Carpenedo M., Cantoni S., Coccini V., i in., *Response loss and development of neutralizing antibodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia (ITP)*, Haematologica. Conference: 2015, 20th Congress of the European Hematology Association. Vienna Austria. Conference Publication: (var.pagings). 100 (SUPPL. 1) (pp 304-305)
133. Carpenedo M., Cantoni S., Mazzucconi M. G., i in., *"Sequential use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian hematology centers"*, Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association Spain YR: 2017 VL: 102 PG: 291-292
134. Carpenedo M., Cantoni S., Mazzucconi M. G., *Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) switch in adult primary immune thrombocytopenia (ITP) patients: A retrospective collaborative survey from 8 italian hematology centers*, 2016, Blood Transfusion. Conference: 24th National Congress of the Italian Society for Thrombosis and Hemostasis - SISET 2016. Italy. 14 (Supplement 5) (pp s821), 2016. Date of Publication: October 2016
135. Castillo M.D.C.G.D., *Treatment with romiplostim in children. Incidence and quality of the response*, Journal of Thrombosis and Haemostasis. Conference: 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2015. Toronto, ON Canada. Conference Publication: (var.pagings). 13 (SUPPL. 2) (pp 424)
136. Chiodini A., Blanco M., Exposito M., i in., *Single centre experience of thrombotic events in patients treated with romiplostim*, Haematologica. Conference: 2013, 18th Congress of the European Hematology Association. Stockholm Sweden. Conference Publication: (var.pagings). 98 (SUPPL. 1) (pp 735)
137. D'Arena G., Guariglia R., Mansueto G., i.in., *No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura.*, Blood 2013, 121 (7) (pp 1240-1242)
138. Depre F., Salama A., *Frustrating results from long term treatment with TPOs in patients with ITP: A balance of 10 years observation*, Oncology Research and Treatment. Conference: Jahrestagung der Deutschen, Osterreichischen und Schweizerischen Gesellschaften fur Hamatologie und Medizinische Onkologie 2016. Germany. 39 (Supplement 3) (pp 139)
139. Donga P., Pinar Bilir S., Munakata J., *Treatment-related adverse event burden in immune thrombocytopenic purpura (ITP)*, Journal of Thrombosis and Haemostasis. Conference:
-

-
- 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2015. Toronto, ON Canada. Conference Publication: 2015, (var.pagings). 13 (SUPPL. 2) (pp 375), 2015
140. Doobaree I. U., Nandigam R., Mensah L., i in., *Primary immune thrombocytopenia treated with romiplostim in routine clinical practice: A retrospective study from the United Kingdom immune thrombocytopenia registry*, Haematologica. Conference: 21st Congress of the European Hematology Association. Denmark. 101 (Supplement 1) 2016, (pp 590-591)
141. Doobaree I. U. K., Nandigam R. C., Newland A. C., i in., *Demographic characteristics, prevalent comorbidities and treatment patterns: Initial analysis from the United Kingdom immune thrombocytopenia (UK ITP) registry*, British Journal of Haematology. Conference: 2015, 55th Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology. Edinburgh United Kingdom. Conference Publication: (var.pagings). 169 (SUPPL. 1) (pp 48-49)
142. Doobaree I. U., Hodges S., Nandigam R., i in., *Treatment pattern of immune thrombocytopenia over time: Findings from the United Kingdom Immune thrombocytopenia (UK ITP) Registry*, British Journal of Haematology. Conference: 36th World Congress of the International Society of Hematology. United Kingdom. 2016, 173 (Supplement 1) (pp 71-72)
143. Doobaree U., Hodges S., Ramseyer-Bache E., i in., *The United Kingdom Immune thrombocytopenia Registry: An update and treatment pattern description over time*, British Journal of Haematology. Conference: 2017, 57th Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology. United Kingdom. 176 (Supplement 1) (pp 127)
144. Doobaree U., Wyatt L., Nandigam R., i in., *Treatment, platelet count pattern and comorbidities among primary immune thrombocytopenia (ITP) patients seen in routine clinical practice: Data from the united kingdom immune thrombocytopenia (UK ITP) registry*, Blood. 2017, Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination)
145. Forsythe A., Roy A., Bhor M., *Benefit-risk comparison in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving eltrombopag or romiplostim: Real world evidence (RWE) from 26 hospital institutions*, Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination)
146. George J. N., Bussel J. B., McMillan R., *Analysis of health-related quality of life in patients receiving AMG 531 using the disease-specific Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*, Journal of Supportive Oncology. 2007, 5 (4 SUPPL. 2) (pp 70-71)
-

-
147. George J. N., Lyons R., Cuevas F. J., i in., *Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): results from two placebo-controlled phase 3 studies of AMG 531*, Blood, YR: 2007 VL: 110 NO: 11 PG: 396a
148. Gernsheimer T. B., Pullarkat V., Senecal F. M., i in., *Evaluation of AMG 531 Efficacy in Splenectomized Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) in a Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Study*, Blood, YR: 2007 VL: 110 NO:
149. Gernsheimer T., Kuter D. J., Cines D. B., i in., *Analysis of mortality rates during romiplostim clinical studies of patients (PTS) with immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 116 (21) (no pagination)
150. Ghanima W., Geyer J. T., Lee C. S., i in., *Bone marrow fibrosis in immune thrombocytopenia (ITP) patients treated with thrombopoietin receptor agonists (TRA)-a single center long-term follow-up*, Blood. Conference: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2013. New Orleans, LA United States. Conference Publication: 2013, (var.pagings). 122 (21) (no pagination)
151. González K. J., Zuluaga S. O., DaRos C. V., i in., *Sequential treatment with thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): experience in our center*, Ann Hematol. 2017 Mar; 96 (3): 507-508
152. Grace R. F., Klaassen R. J., Bhat R., i in., *Health related quality of life and fatigue improve on second line treatments in pediatric immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination)
153. Grace R. F., Klaassen R. J., Rothman J. A., i in., *Clinical characteristics and quality of life of children with ITP starting second line treatments: Data from the ITP consortium of north America ICON1 Study.*, Blood. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. United States. 128 (22) (no pagination)
154. Grainger J. D., Routledge D. J. M., Kruse A., i in., *Thrombopoietin receptor agonists in paediatric ITP patients: Long term follow up data in 34 patients*. Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 124 (21) (no pagination)
155. Grainger J., Bussel J., Cooper N., i in., *A single-arm, open-label, long-term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia (ITP)*,
-

-
- Pediatric Blood and Cancer. Conference: 30th Annual Meeting of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2017. Canada. 64 (Supplement 1) (pp S10)
156. Grainger J., Bussel J., Tarantino M., *A single-arm, open-label, long-term efficacy and safety study of Subcutaneous (SC) romiplostim in children with Immune thrombocytopenia (ITP)*, Pediatric Blood and Cancer. Conference: 2018 American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2018. United States. 65 (Supplement 1) (pp S141)
157. Gudbrandsdottir S., Frederiksen H., Hasselbalch H., *Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: The Danish experience.*, Platelets 2012, 23 (6) (pp 423-429)
158. Ignatova A., Suntsova E., Zharkov P., I in., *Evolution of platelet function and bleeding in children and adults with chronic immune thrombocytopenia on romiplostim treatment.* Blood. Conference: 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2017. United States. 130 (Supplement 1) (no pagination)
159. Imbach P., Crowther M., *Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia N*, Engl J Med. 2011 Aug 25; 365 (8): 734-41
160. Iuliano F., Perricelli A., Iuliano E., i in., *Platelet kinetic early normalization is a strong predictor of substained response after discontinuation of treatment with romiplostim in immune thrombocytopenic patients.4 years follow-up.*, Haematologica. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. 2014, Conference Publication: (var.pagings). 99 (SUPPL. 1) (pp 768-769)
161. Janssens A., Cervinek L., Tejada Romero M., i in., *Characterization of patients with immune thrombocytopenia (ITP) entering remission in a romiplostim bone marrow study.* Haematologica. Conference: 21st 2016, Congress of the European Hematology Association. Denmark. 101 (Supplement 1) (pp 138-139)
162. Janssens A., Rodeghiero F., Anderson D., i in., *Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia*, Ann Hematol. 2016 Jun; 95 (7): 1077-87
163. Janssens A., Rodeghiero F., Anderson D., i in., *Final results from a phase 4 open-label 3-year study evaluating changes in bone marrow (BM) morphology in adult immune thrombocytopenia (ITP) patients (PTS) receiving the thrombopoietin mimetic romiplostim*, Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 124 (21) (no pagination)
-

-
164. Janssens A., Rodeghiero F., Anderson D., i in., *Results from a phase IV open-label study evaluating changes in bone marrow morphology in adult immune thrombocytopenia (ITP) patients receiving romiplostim: Analysis of the 1-and 2-year romiplostim cohorts*, Blood. Conference: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2013. New Orleans, LA United States. Conference Publication: (var.pagings). 122 (21) (no pagination)
165. Janssens A., Tarantino M. D., Bird R., i in., *Interim results from an international, multi-center, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP)*, Haematologica. Conference: 16th Congress of the European Hematology Association. London United Kingdom. 2011, Conference Publication: (var.pagings). 96 (SUPPL. 2) (pp 91-92)
166. Javier Gonzalez K., Ortiz Zuluaga S., Villegas DaRos C., i in., *Thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAS) in immune thrombocytopenia (ITP): Experience in our center*, Haematologica. Conference: 21st 2018, Congress of the European Hematology Association. Denmark. 101 (Supplement 1) (pp 829)
167. Khellaf M., Michel M., Quittet P., *Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program*, Blood. 2011 Oct 20; 118 (16): 4338-45
168. Khellaf M., Quittet P., Viallard J.-F., i in., *Safety and efficacy of romiplostim in immune thrombocytopenia (ITP) in the "real-life": Result of the french experience in 72 adults*, Blood. Conference: 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. New Orleans, LA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2009, 114 (22) (no pagination)
169. Khellaf M., Viallard J. F., Hamidou M., *Switching from romiplostim to eltrombopag or vice versa for immune thrombocytopenia: Efficacy and safety in 46 patients*, Blood. Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2012. Atlanta, GA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2012, 120 (21) (no pagination)
170. Kruse A., Morrissey P., Tchatchouang C., i in., *Thrombopoietic agents increase platelet counts more effectively in ITP patients with higher platelet production prior to treatment*, Haematologica. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 2014, 99 (SUPPL. 1)
171. Kundu S., Bartlett M., Grubb H., *Single hospital retrospective study of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) eltrombopag and romiplostim in chronic immune thrombocytopenia (cITP)*, British Journal of Haematology. Conference: 57th Annual
-

-
- Scientific Meeting of the British Society for Haematology. United Kingdom. 2017, 176 (Supplement 1) (pp 56)
172. Kuter D. J., Bussel J. B., Newland A., i in., *Long-term efficacy and safety of romiplostim treatment of adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): Final report from an open-label extension study*, Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 116 (21) (no pagination)
173. Kuter D. J., Rummel M., Boccia R., i in., *Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia* N Engl J Med. 2010 Nov 11; 363 (20): 1889-99
174. Kuter D., Bussel J. B., Aledort L. M., i in., *A Phase 2 Placebo Controlled Study Evaluating the Platelet Response and Safety of Weekly Dosing with a Novel Thrombopoietic Protein (AMG531) in Thrombocytopenic Adult Patients (pts) with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)*, Blood, YR: 2004 VL: 104 NO: 11 Part 1 PG: 148-149
175. Kuter D., Bussel J. B., George J. i in., *Long-term dosing of AMG 531 in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura: 48-week update*, Journal of Supportive Oncology. 5 (4 SUPPL. 2) (pp 78-79), 2007
176. Kuter J., Newland A., Bussel J., i in., *Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: A patient cohort-analysis*, Haematologica. Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 95 (SUPPL. 2) (pp 76)
177. Leven E., Hsieh L., Ramaswamy K., i in., *Safe and effective use of romiplostim and eltrombopag in children with ITP*, Blood. Conference: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2013. New Orleans, LA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2013, 122 (21) (no pagination)
178. Lisukov I., Maschan A., Shamardina A. i in., *The results of the russian registry of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults*. Blood. Conference: 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2015. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 126 (23) (pp 4642)
179. Lokhandwala T., Bhor M., Stafkey-Mailey D., i in., *Comparison of treatment characteristics between patients diagnosed with immune thrombocytopenia (ITP) and treated with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA)*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2017 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2017, ASCO. United States. 35 (15 Supplement 1) (no pagination)
-

-
180. Lyons R., George J. N., Lefrere F., i in., *Evaluation of AMG 531 Safety in Splenectomized (S) and Nonsplenectomized (NS) Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) in Two Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Studies*, Blood, YR: 2007 VL: 110 NO: 11
181. Mahévas M., Fain O., Ebbo M., i in., *The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study*, Br J Haematol. 2014 Jun; 165 (6): 865-9
182. Marshall A. L., Scarpone R., De Greef M., i in., *Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia*, Haematologica. 2016 Dec; 101 (12): e476-e478
183. Martinez-Lazcano M.T., Alonso-Serrano E., Cabello-Muriel A., i in., *Romiplostim and eltrombopag in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura*, European Journal of Hospital Pharmacy. 2014, Conference: 19th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Spain. 21 (Supplement 1) (pp A95)
184. Mathias S., George J., Aledort L., i in., *Health-related quality of life (HRQOL) in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients: Results from a long-term study of romiplostim*, Haematologica. Conference: 16th Congress of the European Hematology Association. London United Kingdom. Conference Publication: 2011, (var.pagings). 96 (SUPPL. 2) (pp 329-330)
185. Mathias S.D., Bussel J.B., George J.N. i in., *A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Psychometric testing in an open-label clinical trial.*, Clinical Therapeutics 2007, 29 (5) (pp 950-962)
186. Mathias S.D., Gao S.K., Rutstein M., i in., *Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences.*, Current medical research and opinion 2009, 25 (2) (pp 375-383)
187. Mayer B., Depre F., Salama A., *Our results from ITP patients treated with Eltrombopag and/or Romiplostim*, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. Conference: 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie, DGTI 2016. Germany. 43 (Supplement 1) (pp 56)
188. Mazza P., Specchia G., Di Renzo N., i in., *The use of tpo-ras in ITP; ongoing experience of rep (rete ematologica pugliese)*, Haematologica. Conference: 45 Congress of the Italian Society of Hematology. Florence Italy. Conference Publication: 2015, (var.pagings). 100 (SUPPL. 3) (pp 123)
-

-
189. Michel M., Adoue D., Cheze S., i in., *French observatory of adult' chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated by thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAS)*, Blood. Conference: 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2015. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2015, 126 (23) (pp 2250), 2015
190. Michel M., Boekhorst P.A.W., Janssens A., i.in., *Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim.*, Hematology 2011, 16 (5) (pp 274-277)
191. Michel M., Desborough C., *Reduced corticosteroid in adults with ITP receiving romiplostim*, Haematologica. Conference: 14th Congress of the European Hematology Association. Berlin Germany. Conference Publication: 2009, (var.pagings). 94 (SUPPL. 2) (pp 89)
192. Michel M., Wasser J., Godeau B., *Efficacy and safety of romiplostim in patients ≥ 65 years with immune thrombocytopenia (ITP)*, Haematologica. Conference: 18th Congress of the European Hematology Association. Stockholm Sweden. Conference Publication: 2013, (var.pagings). 98 (SUPPL. 1) (pp 196)
193. Michel M., Wasser J., Godeau B., i in., *Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged ≥ 65 years with immune thrombocytopenia*, Ann Hematol. 2015 Dec; 94 (12): 1973-80
194. Mihaylov G.; Kuchma G.; Obernauerova J.; i in., *An observational clinical practice study of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)-platon interim results*. Haematologica. Conference: 20th Congress of the European Hematology Association. Vienna Austria. Conference Publication: 2015, (var.pagings). 100 (SUPPL. 1) (pp 567)
195. Mingot-Castellano M. E., Caparrós I. S., Fernández F., i in., *Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia*. Blood Coagul Fibrinolysis. 2018 Jun; 29 (4): 374-380
196. Miyazaki K., Shirashugi Y., Ando K., i in., *An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of up to 3.5 years of romiplostim in thrombocytopenic Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)*, Haematologica. Conference: 16th
-

-
- Congress of the European Hematology Association. London United Kingdom. Conference Publication: (var.pagings). 2011, 96 (SUPPL. 2) (pp 94-95)
197. Miyazaki K., Shirasugi Y., Ando K., *Evaluation of romiplostim in a randomized placebo-controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: 2010, (var.pagings). 116 (21) (no pagination)
198. Mokhtar G., Tantawy A., Ragab I., *One year follow up study of romiplostim in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenia*, Haematologica. Conference: 17th Congress of the European Hematology Association. Amsterdam Netherlands. Conference Publication: (var.pagings). 2012, 97 (SUPPL. 1) (pp 689
199. Nakazato T, Ito C, Mihara A, Aisa Y., *Successful treatment of eltrombopag-resistant refractory immune thrombocytopenia with romiplostim*, Int J Hematol. 2013 Feb;97(2):291-3
200. Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M., i.in., *An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura.*, British Journal of Haematology 2006 135 (4) (pp 547-553)
201. Newland A., Godeau B., Priego V., i in., *A final analysis of a phase 2, single-arm study of platelet (Plt) Responses and Remission Rates in Patients with Immune thrombocytopenia (ITP) Receiving Romiplostim*, Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2014, 124 (21) (no pagination)
202. Newland A., Godeau B., Priego V., i in., *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
203. Newland C., Sanz M A., Bourgeois E., i in., *Evaluating the long-term efficacy of romiplostim (amg 531) in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) during an open-label extension study*, Habitat debate / UNCHS (habitat), the united nations centre for human settlements, YR: 2008 VL: 93 NO: Suppl 1 PG: 377
204. Nguyen T. T. L., Lapeyre - Mestre M., Montastruc F., i in., *Signal for a different risk of thrombosis between eltrombopag and romiplostim*, Blood. Conference: 56th Annual
-

-
- Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2014, 124 (21) (no pagination)
205. Nguyen T. T. L., Lapeyre - Mestre M., Montastruc F., i in., *Signal for a different risk of thrombosis between eltrombopag and romiplostim*, Fundamental and Clinical Pharmacology. Conference: 19th Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 36th Pharmacovigilance Meeting, 16th APNET Seminar, 13th CHU CIC Meeting. Caen France. Conference Publication: (var.pagings). 2015, 29 (SUPPL. 1) (pp 26)
206. Nguyen T. T., Palmaro A., Montastruc F., i in., *Signal for Thrombosis with Eltrombopag and Romiplostim: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Within VigiBase®*. Drug Saf. 2015 Dec; 38 (12): 1179-86
207. Nugent D., Bussel J., Buchanan G., i in., *Longer-term use of the thrombopoietin-mimetic peptibody romiplostim in children with chronic/refractory immune thrombocytopenia (ITP): Results of an open-label extension study*, Pediatric Blood and Cancer. Conference: 24th Annual Meeting of the American Society of Pediatric Hematology Oncology, ASPHO 2011. Baltimore, MD United States. Conference Publication: 2011, (var.pagings). 56 (6) (pp 916)
208. Oshima Y., Yuji K., Tanimoto T., i in., *Association between acute myelogenous leukemia and thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia*, Internal Medicine. 2013, 52 (19) (pp 2193-2201)
209. Pamma R., Deshpande M., Hokom M., i in., *Impact assessment of immunogenicity of romiplostim in subjects with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)*, Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 2010, 116 (21) (no pagination)
210. Papadaki H., Janssens A., Kaiafa G., i in., *Updated results from a large, observational study of patients (PTS) with primary immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim in european clinical practice*, Haematologica. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: 2014, (var.pagings)
211. Park S., Lee J. H., Park J. S., *Multi-center, prospective study to evaluate the efficacy of "biweekly" romiplostim in adult immune thrombocytopenia (ITP); prolonged dose interval >=2 weeks is not recommendable*, Haematologica. Conference: 20th Congress of the European Hematology Association. Vienna Austria. Conference Publication: (var.pagings). 2015, 100 (SUPPL. 1) (pp 567-568)
-

-
212. Park S., Yoon S. S., Lee J. H., i in., *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
213. Pasquet M., Aladjidi N., Guiton C., i in., *Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French experience)*, Br J Haematol. 2014 Jan; 164 (2): 266-71
214. Piccin A., Amaddii G., Natolino F., i.in., *Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim.*, Blood Transfus. 2013 Apr 17:1-2
215. Pullarkat V., Gernsheimer T. B., Wolf J. T. M., i in., *Reduction in immunoglobulin (IVIg or anti D) use in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) receiving AMG 531: results from two phase 3 randomized placebo-controlled trials*, Blood, YR: 2007 VL: 110 NO: 11 PG: 392a
216. Pullarkat V.A., Gernsheimer T.B., Wasser J.S., i.in., *Quantifying the reduction in immunoglobulin use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531).*, American Journal of Hematology 2009, 84 (8) (pp 538-540)
217. Quittet P., Hamidou M., Bonnotte B., i in., *Romiplostim for the treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice in france-interim results from a large observational study*, Blood. Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2012. Atlanta, GA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2012, 120 (21) (no pagination)
218. Ramaswamy K., Hsieh L., Urekli H. M., i in., *Thrombopoietic agents in the treatment of childhood immune thrombocytopenia (ITP): Clinical treatment at 2 centers*, Blood. Conference: 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2011. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2011, 118 (21) (no pagination)
219. Reddy G.K., Shivakumar L., Muneer S., Crawford J., *Long-term effects of the novel thrombopoietic agent AMG-531 in patients with immune thrombocytopenic purpura.*, Supportive Cancer Therapy 2007, 4 (2) (pp 72-73)
-

-
220. Reiser M., Welslau M., Josten K., i in., *Final results from an observational study (plateau) of adult patients treated with romiplostim for primary immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice in Germany*, Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain YR: 2017 VL: 102 PG: 591-592
221. Rinaldi E., Maggi A., Sibilla S., i in., *Treatment with romiplostim in ITP patients: A multicenter experience from "rete ematologica pugliese" (REP)*, Haematologica. Conference: 44 Congress of the Italian Society of Hematology. Verona Italy. Conference Publication: (var.pagings). 2013, 98 (SUPPL. 3) (pp 105-106)
222. Rodeghiero F., George J., Rummel M., i in., *Results from a phase IV open-label study evaluating changes in bone marrow morphology in adult immune thrombocytopenia (ITP) patients receiving romiplostim: Analysis of the 1-year romiplostim cohort*. Haematologica. Conference: 17th Congress of the European Hematology Association. Amsterdam Netherlands. Conference Publication: (var.pagings). 2012, 97 (SUPPL. 1) (pp 425)
223. Rodeghiero F., Provan A., Steurer M., i in., *Pooled analysis of safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients (PTS) with immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: 2014, (var.pagings). 124 (21) (no pagination)
224. Rodeghiero F., Provan D., Cines D., i in., *Safety analysis of long-term romiplostim use in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)*, Haematologica. Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 2010, 95 (SUPPL. 2) (pp 73-74)
225. Sanz M.A., Aledort L., Mathias S.D., i.in., *Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP)*., Value in Health 2011, 14 (1) (pp 90-96)
226. Selleslag D., Janssens A., Wadenvik H., i in., *Romiplostim for the treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice-interim results from a large, european, observational study*, Blood. Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2012. Atlanta, GA United States. Conference Publication: (var.pagings). 120 (21) (no pagination)
227. Shamardina A., Markova I., Sycheva T., i in., *Results of the russian registry of primary immune thrombocytopenia in pediatric patients*, Blood. Conference: 57th Annual Meeting
-

-
- of the American Society of Hematology, ASH 2015. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2015, 126 (23) (pp 4643)
228. Shirasugi Y., Ando K., Hashino S., i.in., *A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura.*, International Journal of Hematology 2009, 90 (2) (pp 157-165)
229. Shirasugi Y., Ando K., Miyazaki K., i.in., *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).*, International Journal of Hematology 2012, 95 (6) (pp 652-659)
230. Shirasugi Y., Ando K., Miyazaki K., i.in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: A double-blind, randomized Phase III clinical trial.*, International Journal of Hematology 2011, 94 (1) (pp 71-80),
231. Smith S., Batra M., Cha S., i in., *Baseline characteristics of over 5,000 patients using Nplate (romiplostim) in the Nplate NEXUS (network of experts understanding and supporting Nplate) program, the Nplate REMS (risk evaluation and mitigation strategy) patient registry, Value in Health. Conference: 17th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR 2012. Washington, DC United States Conference Publication: 2012, (var.pagings). 15 (4) (pp A109-A110)*
232. Steurer M., Janssens A., Selleslag D., i in., *Reduced hospitalizations and bleeds in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim in clinical practice-interim results from a large, European, observational study.* Haematologica. Conference: 18th Congress of the European Hematology Association. Stockholm Sweden. Conference Publication: (var.pagings). 2013, 98 (SUPPL. 1) (pp 194-195)
233. Stoica C., Lakhwani S., Raya J.M., *Efficacy and safety of romiplostim for treatment of immune thrombocytopenia (ITP): Experience of a single center.* Haematologica. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 2014, 99 (SUPPL. 1) (pp 770)
234. Tagariello G., Sartori R., Radossi P., i.in., *Romiplostim for the early management of severe immune thrombocytopenia unresponsive to conventional treatment.*, British Journal of Haematology 2012, 157 (2) (pp 256-258)
-

-
235. Tarantino M. D., Bussel J. B., Blanchette V. S., i in., *Safety and efficacy of long-term open-label dosing of subcutaneous (SC) romiplostim in pediatric patients with immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2015. San Diego, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2015, 126 (23) (pp 3467)
236. Tarantino M. D., Bussel J. B., Geddis A., i in., *Safety and efficacy of long-term open-label romiplostim dosing in thrombocytopenic pediatric patients with immune thrombocytopenia (ITP)*, Blood. Conference: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2013. New Orleans, LA United States. 2013, Conference Publication: (var.pagings). 122 (21) (no pagination)
237. Tarantino M., Bussel J., Blanchette V., i in., *Final safety and efficacy data of long-term open-label dosing of subcutaneous (SC) romiplostim in children with Immune thrombocytopenia (ITP)*, Pediatric Blood and Cancer. Conference: 2018 American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2018. United States. 65 (Supplement 1) (pp S137-S138)
238. Tarantino M., Bussel J., Blanchette V., i in., *Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study "Monatsschrift fur kinderheilkunde. Conference: 87. Wissenschaftlichen halbjahrestagung der gesellschaft fur padiatrische onkologie und hamatologie e.v., GPOH. Germany. Conference start: 20160520. Conference end: 20160521 YR: 2016 VL: 164 NO: 6 PG: 543-544*
239. Tarantino M., Bussel J., Blanchette V., i in., *Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study*, Haematologica. Conference: 21st Congress of the European Hematology Association. Denmark. 2016, 101 (Supplement 1) (pp 137)
240. Tarantino M., Bussel J., Blanchette V., i in., *Safety and efficacy of long-term open-label dosing of subcutaneous (SC) romiplostim in children with immune thrombocytopenia (ITP)*, Haematologica. Conference: 21st Congress of the European Hematology Association. Denmark. 2016, 101 (Supplement 1) (pp 587)
241. Tarantino M., Bussel J., Geddis A., i in., *Safety and efficacy of long-term open-label dosing of romiplostim, a thrombopoietin (TPO)-receptor-agonist, in thrombocytopenic pediatric patients with immune thrombocytopenia (ITP) in an extension study*, Pediatric Blood and Cancer Conference: 27th Annual Meeting of the American Society of Pediatric
-

Hematology/Oncology, ASPHO 2014. Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 61 (SUPPL. 1) (pp S46)

242. Thachil J., Salter I., George JN., *Complete remission of refractory immune thrombocytopenia (ITP) with a short course of Romiplostim.* ,Eur J Haematol. 2013 Oct;91(4):376-7
243. Tsukamoto S., Nakaseko C., Takeuchi M., i.in., *Safety and efficacy of romiplostim in patients with eltrombopag-resistant or -intolerant immune thrombocytopenia.* ,Br J Haematol. 2013 Oct;163(2):286-289
244. Valcarcel D., Moreno E., Portos J., I in., *Potential applications of romiplostim in the daily practice,* Haematologica. Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 2010, 95 (SUPPL. 2) (pp 746-747)
245. Wadenvik H., Steurer M., Janssens A., i in., *Romiplostim for the treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice-interim results from a large, european, observational study,* Haematologica. Conference: 17th Congress of the European Hematology Association. Amsterdam Netherlands. Conference Publication: (var.pagings). 2012, 97 (SUPPL. 1) (pp 252)
246. Weitz I. C., Sanz M. A., Henry D. H., i in., *Evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim in two phase 3 placebo-controlled clinical trials,* Blood. Conference: 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. New Orleans, LA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2009, 114 (22) (no pagination)
247. Welslau M., Reiser M., Illmer T., i in., *Romiplostim for the treatment of adults with primary Immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice in Germany-Interim results from an observational study (PLATEAU),* Onkologie. Conference: Jahrestagung der Deutschen, Osterreichischen und Schweizerischen Gesellschaften fur Hamatologie und Onkologie 2012. Stuttgart Germany. Conference Publication: (var.pagings). 35 (SUPPL. 6) (pp 223)
248. Welslau M., Reiser M., Illmer T., i in., *Treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) with romiplostim in routine clinical practice in germany-interim results from an observational study (plateau),* Haematologica. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 2014, 99 (SUPPL. 1) (pp 204)
-

249. Zotova I., Abdulkadyrov K., *Romiplostim: Efficacy and safety in patients with immune thrombocytopenia (ITP). Single centre experience*, Haematologica. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 2014, 99 (SUPPL. 1) (pp 208)
250. Zotova I., Gritsaev S., Shilova E., i in., *Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of primary ITP: Experience of application in clinical practice one medical center*, Haematologica. Conference: 21st Congress of the European Hematology Association. Denmark. 2016, 101 (Supplement 1) (pp 832-833)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (III etap):

251. Anonymous, *Correction: Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): A randomised, multicentre, placebocontrolled study. [Lancet Haematol. 2(2015); 315-325].*, The Lancet Haematology 2015, 2 (10): 407
252. Blanchette V. S., Grotzinger K. M., Marcello L. i in., *Health-related quality of life in children with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag in the PETIT study*, Blood. Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2012. Atlanta, GA United States. Conference Publication: (var.pagings). 120 (21) (no pagination), 2012. Date of Publication: 16 Nov 2012.
253. Bussel J. B., Cheng G., Saleh M. i in., *Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor*, Blood 2006, 108 (11): 144
254. Bussel J. B., Cheng G., Saleh M.N., i in., *Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*, N Engl J Med. 2007 Nov 29; 357 (22): 2237-47
255. Bussel J. B., Cheng G., Saleh M. i in., *Eltrombopag, an oral platelet growth factor, for treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Journal of Supportive Oncology 2017, 5 (4 Suppl 2): 66-67
256. Bussel J., Provan A., Shamsi T. i in., *Eltrombopag raises platelet count and reduces bleeding compared with placebo during short-term treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a phase III study*, Haematologica 2007, 92 (1), 12th Congress of the European Hematology Association, Vienna, Austria, Jun 8-10 2007
257. Bussel J., Shamsi T. S., Cheng G. i in., *Eltrombopag, an oral, non-peptide platelet growth factor, increases platelet counts and decreases bleeding in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in a phase III study*, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, Switzerland, July 2007

-
258. Bussel J. B., Provan D., Shamsi T., i in., *Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, *Lancet*. 2009 Feb 21; 373 (9664): 641-8
259. Bussel J., Grainger J., Despotovic J., i in., *Eltrombopag for the treatment of childhood chronic ITP: The PETIT study, a placebo-controlled clinical trial*, *Haematologica*. Conference: 17th Congress of the European Hematology Association. Amsterdam Netherlands. Conference Publication: (var.pagings). 97 (Suppl. 1) (pp 201), 2012. Date of Publication: 01 Jun 2012
260. Bussel J. B., Grainger J. D., De Miguel P. G. i in., *PETIT and PETIT 2: Treatment with eltrombopag in 171 children with chronic immune thrombocytopenia (ITP)*, *Blood*. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2014. San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 124 (21) (no pagination), 2014. Date of Publication: 06 Dec 2014
261. Bussel J. B., Garcia De Miguel P., Despotovic J. i in., *Eltrombopag treatment of childhood persistent and chronic immune thrombocytopenia: Final results of the petit study (TRA108062), a phase 2, placebo-controlled clinical trial*, *Haematologica*. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 99 (SUPPL. 1) (pp 263-264), 2014. Date of Publication: 01 Jun 2014
262. Cheng G., Saleh M. N., Bussel J. B. i in., *Oral eltrombopag for the long-term treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE)*, *Blood* 2009, 112 (11): 153-154
263. Cheng G., Saleh M. N., Bussel J. B. i in., *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*. Conference: 22nd Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Boston, MA United States. Conference Publication: (var.pagings). 7 (S2) (pp 25), 2009. Date of Publication: July 2009
264. Grainger J. D., Locatelli F., Chotsampancharoen T. i in., *Results from PETIT2 (TRA115450): A randomized placebo-controlled trial of eltrombopag treatment in pediatric patients with chronic immune thrombocytopenia*, *Haematologica*. Conference: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 99 (SUPPL. 1) (pp 263), 2014. Date of Publication: 01 Jun 2014
265. Grainger J. D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., *Erratum: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial (Lancet (2015) 386 (1649-1658))*, *The Lancet* 2015, 386 (10004): 1630
-

-
266. Haselboeck J., Pabinger I., Ay C., i in., *Platelet activation and function during eltrombopag treatment in immune thrombocytopenia*, Ann Hematol. 2012 Jan; 91 (1): 109-13
267. Newland A., Stone L., Cheng G. i in., *Eltrombopag increases platelets during 6-week treatment of ITP - results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study*, Haematologica, the hematology journal: abstract book 2006, 91 (Suppl 1): 375
268. Newland A., Bussel J., Stone N. i in., *Eltrombopag effectively elevates platelets in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) regardless of splenectomy status*, Haematologica 2008, 93 (Suppl 1): 121, Abstract No. 0297.; AB: 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, 13-15 June 2008
269. Olney H. J., Fogarty P. F., Tarantino M. D. i in., *Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study*, Blood Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 116 (21) (no pagination), 2010. Date of Publication: 19 Nov 2010
270. Pabinger I., Marcher C., Khelif A. i in., *Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/ μ l*, Haematologica. Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 95 (SUPPL. 2) (pp 74-75), 2010. Date of Publication: June 2010.
271. Provan D., Bussel J. B., Cheng G. i in., *Improvement in fatigue and health-related quality of life (HRQoL) with long-term Eltrombopag therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: results of phase 3, double-blind study (RAISE)*, Haematologica. Conference: 14th Congress of the European Hematology Association. Berlin Germany. Conference Publication: (var.pagings). 94 (SUPPL. 2) (pp 92), 2009. Date of Publication: June 2009
272. Signorovitch J., Brainsky A., Grotzinger K. 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
273. Stasi R., Cheng G., Saleh M. N. i in., *Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral Eltrombopag by splenectomy status: The RAISE study*, Haematologica. Conference: 14th Congress of the European Hematology Association. Berlin Germany. Conference Publication: (var.pagings). 94 (SUPPL. 2) (pp 91), 2009. Date of Publication: June 2009
-

-
274. Stasi R., Meyer O., Vasey S., Brainsky A., *Effect of individualized eltrombopag dosing on platelet response in patients with chronic immune thrombocytopenia*, Haematologica. Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010. Barcelona Spain. Conference Publication: (var.pagings). 95 (SUPPL. 2) (pp 77), 2010. Date of Publication: June 2010
-