

ANALIZA KLINICZNA



ROMIPLOSTYM (NPLATE®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 4 października 2021 roku

W dniu 28 kwietnia 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.14.2022.MR.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	17
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	17
2.3. Wyszukiwanie badań	18
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	18
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	19
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
2.3.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności badań oraz ocena siły dowodów naukowych	20
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	21
2.5. Analiza wyników	21
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	23
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej	23
3.2. Charakterystyka, ocena wiarygodności oraz analiza homogeniczności badań.....	29
3.2.1. Badania randomizowane (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) – charakterystyka wraz z oceną homogeniczności	29
3.2.2. Przedłużenie badań klinicznych (Kuter 2013)	36
3.2.3. Badania nierandomizowane.....	37
3.2.4. Badania efektywności rzeczywistej	40
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	42
4.1. Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby	42
4.2. Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia splenektomii	47
4.3. Krwawienia	49
4.4. Zgony	55
4.5. Zdarzenia niepożądane.....	56
4.6. Jakość życia.....	64

5. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	67
5.1. Odpowiedź na leczenie	67
5.2. Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia splenektomii	68
5.3. Krwawienia	68
5.4. Zgony	69
5.5. Zdarzenia niepożądane	69
6. ANALIZY UZUPEŁNIAJĄCE	73
6.1. Analiza ze względu na długość trwania ITP	73
6.2. Analiza ze względu na przebycie lub brak zabiegu splenektomii	75
7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	78
8. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	81
9. WNIOSKI	87
10. OGRANICZENIA	89
11. DYSKUSJA	90
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	95
13. BIBLIOGRAFIA	96
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	102
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA	107
A.1. Strategie wyszukiwania	107
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	110
A.3. Badania wykluczone z analizy	111
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH	159
B.1. Kuter 2008a	159
B.2. Kuter 2010	163
B.3. Kuter 2013	167
B.4. Janssens 2015	170
B.5. Newland 2016	173
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	176
ANEKS D. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	184
D.1. Ocena wiarygodności badań randomizowanych	184

D.2. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych	189
D.3. Ocena wiarygodności badań kohortowych	190
ANEKS E. DODATKOWE WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH	191
E.1. Zaprzeszanie terapii.....	191
Badania randomizowane	191
Badania nierandomizowane	192
E.2. Zdarzenia niepożądane.....	194
Badania nierandomizowane	194
ANEKS F. FORMULARZ DO OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ	200
F.1. Formularz oceny wiarygodności RCT	200
F.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych.....	202
F.3. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych	203
F.4. Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych	203
ANEKS G. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	205
ANEKS H. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	206
H.1. Wyniki metaanaliz	206
H.2. Forest-plot	209
ANEKS I. BADANIE SHIRASUGI.....	213
I.1. Charakterystyka badań	213
I.2. Ocena wiarygodności badań.....	219
I.3. Wyniki badań.....	221
I.3.1. Shirasugi 2011	222
I.3.2. Shirasugi 2012	225

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ELT	Eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
IV anty-D	Dożylne immunoglobuliny anty-D (<i>Intravenous anty-D</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (<i>Intravenous immunoglobulin</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
MD	Różnica średnich (<i>Mean difference</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized clinical trial</i>)
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PLT	Liczba płytek krwi
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
ROM	Romiplostym
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
SPL	Splenektomia
TPO-RA	Agoniści receptora trombopoetyny (<i>Thrombopoietin receptor agonists</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Najważniejsze informacje

ITP - rzadka choroba ograniczająca jakość życia i stanowiąca obciążenie społeczno-ekonomiczne

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, ang. idiopathic thrombocytopenic purpura) to rzadka choroba charakteryzująca się trwale obniżoną liczbą płytek krwi.
- Efektem choroby są objawy krwotoczne o przebiegu od łagodnego do ciężkiego i zagrażającego życiu pacjenta.
- Choroba obniża jakość życia na skutek niekontrolowanych krwawień i lęku przed ich wystąpieniem oraz na skutek powikłań związanych z terapią, ogranicza codzienne funkcjonowanie ze względu na objawy (zmęczenie, zaburzenia snu), wpływa na życie zawodowe chorych zmniejszając ich produktywność i obecność w pracy, wpływa na sytuację ekonomiczną.

Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z ITP

- Część terapii stanowiących aktualne leczenie standardowe w Polsce jest stosowana poza wskazaniem ITP (off-label).
- Większość metod leczenia ITP (terapię immunosupresyjne) nie stanowi terapii o udowodnionej skuteczności w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.
- Większość terapii powszechnie stosowanych w Polsce charakteryzuje się niskim odsetkiem odpowiedzi na leczenie lub krótkotrwałą odpowiedzią na leczenie, a także późnym efektem działania ograniczającym efektywność u pacjentów z nasilonymi objawami choroby.
- Dostęp dla dorosłych pacjentów z ITP do nowoczesnych terapii farmakologicznych, które stanowią agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA, ang. thrombopoietin receptor agonists) jest w Polsce ograniczony wyłącznie dla bardzo wąskiej grupy chorych, u których przeprowadzono zabieg usunięcia śledziony (SPL, splenektomię).
- Częstość wykonywania SPL u pacjentów z ITP zmniejsza się z uwagi na większą świadomość lekarzy oraz pacjentów dotyczącą negatywnych skutków zabiegu.
- W efekcie pacjenci z zachowaną śledzioną, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowymi lekami (w tym glikokortykosteroidami) terapiami pozostają bez możliwości leczenia TPO-RA.

Romiplostym jako lek z grupy TPO-RA o dobrze przepadanej, udowodnionej skuteczności

- Lekiem należącym do grupy TPO-RA jest romiplostym (ROM) zarejestrowany w Europie w 2009 roku w leczeniu pacjentów z ITP, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.
- ROM stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną analizowaną w ramach kontrolowanych badań klinicznych, w tym także w długim, 5-letnim horyzoncie czasowym.
- Stosowanie ROM w porównaniu z terapią standardową (SOC, ang. standard of care) powoduje istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym trwałej odpowiedzi na leczenie, a także istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka niepowodzenia terapii, w tym konieczności przeprowadzenia SPL oraz istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem.
- Wysoka skuteczność ROM oraz dobry profil bezpieczeństwa znajduje odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiąże się z poprawą jakości życia w zakresie zdrowia fizycznego oraz zdrowia emocjonalnego pacjentów.
- ROM stosowany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym cechuje się formą podania ułatwiającą pacjentom stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. compliance) oraz nie powodującą konieczności zachowania restrykcji dietetycznych polegających na zachowaniu odpowiedniego odstępu po posiłku zawierającym wapń lub po przyjęciu suplementów mineralnych lub leków zobojętniających kwas żołądkowy

Romiplostym odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z ITP

- Finansowanie ROM ze środków publicznych pozwoli na efektywne leczenie pacjentów z zachowaną śledzioną, nieskutecznie leczonych co najmniej 2 klasycznymi terapiami.
- Zastosowanie ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną umożliwiłoby ograniczenie kosztów związanych z leczeniem chirurgicznym i hospitalizacją, ograniczenie ryzyka powikłań związanych ze splenektomią, ograniczenie konieczności wykorzystania trudno dostępnych immunoglobulin w terapii ITP poprzez kontrolę liczby płytek krwi, a także zwiększenie szansy uzyskania trwałej remisji choroby nie wymagającej stosowania jakiegokolwiek leczenia (remisja choroby aż u 32% pacjentów z ITP trwającą ≤6 mies. leczonych ROM).
- Dostęp do ROM dla szerszej grupy pacjentów z ITP przyczyniłby się do poprawy rokowania oraz jakości życia tej grupy chorych, tym samym pozytywnie wpływając na uwarunkowania społeczno-ekonomiczne w Polsce.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączono chorych, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do TPO-RA (romiplostymu, eltrombopagu) tj. pacjentów po przebytej splenektomii (SPL).

Powyższa definicja populacji docelowej jest zgodna z projektem programu lekowego złożonego wraz z wnioskiem o refundację romiplostymu w 2021 roku. W toku uzgodnień programu lekowego w 2022 roku przeprowadzono modyfikacje ww. zapisów odnośnie do wcześniejszego leczenia kortykosteroidami. Aktualnie brzmienie populacji objętej uzgodnionym programem lekowym obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):

- z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz
- z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne).

Zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu w obszarze dotyczącym poprzedniego leczenia kortykosteroidami nie wpływają na wnioskowanie z niniejszej analizy HTA.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie romiplostymu (ROM) z komparatorem, tj. terapią standardową (SOC, ang. *standard of care*). Dodatkowo poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji.

■ Wyniki wyszukiwana badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano:

- 2 badania randomizowane dla porównania ROM z SOC (Kuter 2008a oraz Kuter 2010),
- 1 badanie jednoramienne będące przedłużeniem badań klinicznych (Kuter 2013),
- 2 badania nierandomizowane dla ROM (Janssens 2015 oraz Newland 2016).

Do analizy włączono także 5 badań efektywności rzeczywistej oraz 7 przeglądów systematycznych obejmujących ocenę stosowania ROM w populacji docelowej.

■ Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych oraz ich przedłużenia

W randomizowanych badaniach Kuter 2008a oraz Kuter 2010 populację stanowili dorośli pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną, którzy przebyli przynajmniej jedną poprzednią terapię ITP. Zdecydowana większość pacjentów nie odpowiedziała na poprzednie leczenie GKS (90% oraz 97% populacji odpowiednio z badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Ponadto większość populacji (74% pacjentów) z badania Kuter 2010 była leczona co najmniej 2 poprzednimi terapiami, z kolei 32% populacji z badania Kuter 2008a było leczonych co najmniej 3 wcześniejszymi terapiami.

Badanie Kuter 2008a stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy, porównującą ROM z PLC stosowanymi wraz z SOC. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w ramach SOC stosowano kortykosteroidy, azatioprynę i/lub danazol w stałych dawkach (27% vs 48% odpowiednio dla ROM vs PLC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu). W obu grupach dopuszczano także stosowanie terapii ratunkowej obejmującej zwiększenie dawki SOC lub zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi. W badaniu wzięło udział 62 pacjentów (41 pacjentów w grupie badanej, 21 pacjentów w grupie kontrolnej), a okres interwencji wynosił 24 tyg.

Badanie Kuter 2010 stanowiło wielośrodkową, randomizowaną otwartą próbę kliniczną III fazy porównującą ROM stosowany wraz z SOC z SOC. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w ramach SOC dopuszczane było stosowanie terapii wybranych przez badacza poza TPO-RA (m.in. GKS, rytuksymab, azatiopryna, danazol). Leczenie w ramach SOC stosowano u 13% vs 6% odpowiednio dla ROM vs SOC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu oraz 44% vs 79% odpowiednio dla ROM vs SOC w trakcie trwania badania. W obu grupach dopuszczano także stosowanie terapii ratunkowej obejmującej krótkotrwałe podanie leku np. IVIG. W badaniu wzięło udział 234 pacjentów (157 pacjentów w grupie badanej, 77 pacjentów w grupie kontrolnej), a okres interwencji wynosił 52 tyg.

Z uwagi na zidentyfikowane różnice pomiędzy pracami Kuter 2008a oraz Kuter 2010 odstąpiono od ilościowej kumulacji wyników (metaanalizy) obu badań (szczegółowy opis w Rozdz. 3.2.1).

Pacjenci, którzy ukończyli badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 mogli wziąć udział w ich otwartym przedłużeniu, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM. Badanie zostało zakończone, a wyniki badania opublikowano w pracy Kuter 2013. W badaniu dopuszczane było stosowanie SOC w stałych dawkach wraz z ROM. Dopuszczano także stosowanie terapii ratunkowej obejmującej zwiększenie dawki SOC lub zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi. Okres obserwacji w badaniu wynosił 5 lat.

■ Charakterystyka nierandomizowanych badań klinicznych

W badaniu Janssens 2015 uczestniczyło 407 pacjentów z ITP po przebyciu co najmniej jednej poprzedniej terapii ITP. Pacjenci nie poddani zabiegowi SPL stanowili 49% populacji. Pacjenci w ramach badania otrzymywali ROM w monoterapii lub dodany do terapii standardowej (SOC). Dopuszczano stosowanie różnych terapii ITP z wyjątkiem środków cytotoksycznych i alkilujących, rytuksymabu i innych środków mających wpływ na produkcję płytek krwi pacjentów (SOC stosowano u 39% pacjentów, w badaniu nie podano informacji o rodzaju terapii stosowanej w ramach SOC). Dopuszczano także stosowanie terapii ratunkowej obejmującej m.in. IVIG, transfuzję płytek krwi,

danazol, azatioprynę, cyklofosamid, winkrystynę (terapię ratunkowe stosowane u 47% pacjentów). Okres interwencji wyniósł do 201 tyg.

W badaniu Newland 2016 uczestniczyło 75 pacjentów z zachowaną śledzioną, z wczesną oraz przetrwałą postacią ITP (tj. trwającą ≤6 mies.). Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu stosowali przynajmniej jedną poprzednią terapię ITP w monoterapii (57% pacjentów) lub w skojarzeniu kilku leków (43% pacjentów). Natomiast GKS stosowano u 96% pacjentów. Pacjenci w ramach badania otrzymywali ROM w monoterapii lub dodany do terapii standardowej (SOC). Dozwolone było także stosowanie terapii ratunkowej. Do dozwolonych terapii należały: GKS, dapson, danazol, azatiopryna, IVIG, IV anty-D oraz transfuzje płytek krwi (w badaniu nie podano informacji o odsetku pacjentów stosujących SOC, terapię ratunkowe stosowane u 29% pacjentów). Okres interwencji wyniósł 12 mies.

■ Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Dane odnośnie do efektywności praktycznej ROM pochodzą z 1 retrospektywnego badania kohortowego, 1 prospektywnego badania jednoramiennego oraz 3 retrospektywnych badań jednoramiennych. Do badań włączono 685 pacjentów ze zdiagnozowaną ITP, spośród których średnio 69% miało zachowaną śledzionę. W badaniach obserwacyjnych uczestniczyli pacjenci, spośród których większość była po niepowodzeniu ≥2 poprzednich linii terapii (66–95% przypadków), w znacznej większości leczeni już wcześniej GKS (90–100% przypadków). Pacjenci w ramach badań stosowali ROM w monoterapii lub jako leczenie dodane do SOC. Dozwolone było także stosowanie terapii ratunkowej. Terapie w ramach SOC były stosowane u 37–68% pacjentów (m.in. GKS, IVIG, danazol, dapson, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, rytuksymab), natomiast terapie ratunkowe były stosowane u 9–20% pacjentów z badań.

■ Wyniki analizy skuteczności

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z SOC w odniesieniu do:

- ponad 6-krotnego **wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie** tj. trwałej lub przejściowej (RR = 6,15 [2,14; 17,63], NNT = 2 [2; 2]),
- ponad 12-krotnego **wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej** (RR = 12,80 [1,86; 88,07], NNT = 2 [2; 3]),
- ponad 4-krotnego **wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie niezależnie od konieczności zastosowania terapii ratunkowej** (RR = 4,61 [1,58; 13,45], NNT = 2 [2; 4]),
- ponad 22-krotnego **wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej ze stałą dawką terapii** (RR = 22,52 [1,43; 354,45], NNT = 2 [2; 3]),
- **zmniejszenia ryzyka niepowodzenia terapii** o 62%, definiowanego jako spadek liczby płytek krwi przy stosowaniu terapii o najwyższej możliwej dawce lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii, w tym konieczność przeprowadzenia SPL (RR = 0,38 [0,22; 0,67], NNT = 6 [4; 15]),
- **zmniejszenia ryzyka niepowodzenia terapii** o 75%, definiowanego jako konieczność przeprowadzenia SPL (RR = 0,25 [0,14; 0,44], NNT = 4 [3; 7]),
- **zmniejszenia ryzyka wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem** o 62% oraz 67% (RR = 0,38 [0,25; 0,57], RR = 0,33 [0,27; 0,40])¹.

¹ Punkt końcowy raportowany w obu randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy.

Ponadto **czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy** w grupie pacjentów leczonych ROM w porównaniu z SOC (MD = 13,90 [11,07; 16,73], $p < 0,0001$).

Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się także z istotną statystycznie:

- **redukcją ryzyka konieczności zastosowania terapii ratunkowej** o 72% (RR = 0,28 [0,13; 0,59], NNT = 3 [2; 5]),
- **redukcją ryzyka konieczności zastosowania kolejnej terapii ITP** o 45% (RR = 0,55 [0,45; 0,69], NNT = 3 [3; 5]).

Dane pochodzące z badań nierandomizowanych potwierdzają wysoką skuteczność ROM w terapii ITP. Odpowiedź na leczenie ROM uzyskało 93–95% pacjentów, a **remisję choroby niewymagającą jakiegokolwiek leczenia uzyskało 32% chorych**. Odsetek pacjentów leczonych ROM, u których doszło do niepowodzenia terapii wynosił zaledwie 9%, a tylko u 1% chorych konieczne było przeprowadzenie zabiegu SPL.

Wyniki 5-letniego przedłużenia badania randomizowanego wskazują, że na leczenie ROM odpowiedziało aż 97% chorych, a mediana (Q1; Q3) odsetka czasu, w którym utrzymywała się odpowiedź na leczenie wynosiła 95% (78; 100). Zastosowanie terapii ratunkowej było konieczne tylko u 11% chorych leczonych ROM.

Dane pochodzące z badań efektywności rzeczywistej są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach prób klinicznych. Odpowiedź na leczenie ROM uzyskało 82–85% pacjentów. Niepowodzenie terapii definiowane jako brak odpowiedzi na leczenie raportowano tylko u 18% chorych, z kolei przeprowadzenie SPL po zastosowaniu ROM było konieczne jedynie u 4–17% pacjentów. Odsetek pacjentów, u których w czasie terapii ROM wystąpiły krwawienia ≥ 3 . stopnia był bliski zeru (0–2%).

W ramach dodatkowo włączonej analizy Kuter 2019, do której włączono 9 badań klinicznych, w tym badania randomizowane, nierandomizowane oraz przedłużenia badań, obejmujące łącznie 911 pacjentów leczonych ROM potwierdzono, że terapia ROM jest skuteczna w populacji ITP niezależnie od długości trwania choroby, a remisję choroby niewymagającą stosowania jakiegokolwiek leczenia ITP w grupie ROM uzyskało 16% oraz 6% odpowiednio w podgrupach z ITP trwającą ≤ 12 mies. oraz > 12 mies.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia, poważnych, zagrażających życiu, ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia uznanych za związane z leczeniem, prowadzących do zaprzestania terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledziona),
- zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym uznanych za związane z leczeniem oraz szczegółowych zdarzeń niepożądanych (w populacji pacjentów z zachowaną śledziona oraz po splenektomii).

W populacji pacjentów z zachowaną śledziona w grupie ROM istotnie statystycznie niższe niż w grupie SOC było ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego – trombocytopenii (RR = 0,27 [0,09; 0,78], NNT = 12 [7; 114]). Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące wśród pacjentów leczonych ROM występowały rzadko, a najczęstsze z nich miały charakter niespecyficzny obejmując:

- zmęczenie (36% oraz 27% odpowiednio w badaniach Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz

- ból głowy (26% oraz 35% odpowiednio w badaniach Kuter 2008a oraz Kuter 2010).

W populacji pacjentów z zachowaną śledzioną do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach jednoramiennych należały: ból głowy (16%) i ból stawów (15%).

Analiza długoterminowego stosowania ROM w ramach przedłużenia badania trwającego do 5 lat w populacji pacjentów z zachowaną śledzioną oraz po splenektomii jest także spójna z wynikami uzyskanymi w ramieniu ROM z badań randomizowanych. Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem należały: trombocytopenia oraz zwiększenie stężenia retykuliny w szpiku kostnym (zdarzenia rzadko występujące, po 1%). Z kolei do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy (38%), zapalenie nosa i gardła (34%), zmęczenie (32%), stłuczenie (31%).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM w ramach badań efektywności rzeczywistej są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. U pacjentów z zachowaną śledzioną do jedynych raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach obserwacyjnych należały: zdarzenia zakrzepowe (2%) oraz zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego (<1%).

■ Wyniki analizy jakości życia

Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie:

- zdrowia fizycznego (aktywności fizycznej) – na podstawie wyników badania Kuter 2008a (MD = 22,55 [5,29; 39,81], $p = 0,0458$)
- zdrowia emocjonalnego (strach) – na podstawie wyników badania Kuter 2010 (MD = 5,20 [0,49; 9,91], $p < 0,001$).

Pomiędzy ROM oraz SOC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia ocenionej w ramach kwestionariusza EQ-5D.

■ Wnioski końcowe

Stosowanie ROM pozwala skutecznie leczyć pacjentów z wysoce niezaspokojoną potrzebą medyczną – chorych będących po niepowodzeniu przynajmniej dwóch klasycznych terapii ITP, u których nie udało się uzyskać bezpiecznej, hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi. Dostęp do terapii ROM umożliwiłby leczenie pacjentów, u których istnieje potrzeba uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie i szybszej kontroli liczby płytek krwi w porównaniu z klasycznymi terapiami. Stosowanie ROM umożliwiłoby uniknięcie przeprowadzenia splenektomii o niemożliwej do przewidzenia skuteczności oraz wysokim ryzyku powikłań oraz ograniczenie konieczności wykorzystania terapii ratunkowych, w tym trudnodostępnych immunoglobulin. Udostępnienie dla tych pacjentów terapii ROM zwiększa również szansę uzyskania przez chorych trwałej remisji choroby bez jakiegokolwiek leczenia ITP.

Stosowanie ROM w porównaniu z SOC u pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, będących po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami oraz co najmniej jednej innej terapii pozwala na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu jej trwania. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiąże się ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem, zmniejszeniem ryzyka niepowodzenia terapii, zmniejszeniem ryzyka konieczności przeprowadzenia zabiegu usunięcia śledziony, jak również zmniejszeniem ryzyka konieczności zastosowania kolejnej terapii ITP, w tym terapii ratunkowych. Zdarzenia niepożądane występujące wśród pacjentów leczonych

ROM są rzadkie, a najczęstsze z nich mają charakter niespecyficzny (tj. zmęczenie, ból głowy). Wysoka skuteczność ROM oraz dobry profil bezpieczeństwa leku znajdują odzwierciedlenie w ocenie jakości życia chorych. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w zakresie zdrowia fizycznego oraz zdrowia emocjonalnego ocenianych przy użyciu kwestionariusza ITP-PAQ.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

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

Powyższa definicja populacji docelowej jest zgodna z projektem programu lekowego złożonego wraz z wnioskiem o refundację romiplostymu w 2021 roku. W toku uzgodnień programu lekowego w 2022 roku przeprowadzono modyfikacje ww. zapisów odnośnie do wcześniejszego leczenia kortykosteroidami. Aktualnie brzmienie populacji objętej uzgodnionym programem lekowym obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):

- o z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz
- o z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne).

Zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu w obszarze dotyczącym uprzedniego leczenia kortykosteroidami nie wpływają na wnioskowanie z niniejszej analizy HTA.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej (PICOS)

Obszar	Szczegóły
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz • z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.* <p>Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej niniejszej analizy wyłączeni są chorzy, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do TPO-RA, tj. pacjenci po niepowodzeniu terapii ITP będący po przebytych zabiegach usunięcia śledziony (splenektomii, SPL) [4].</p>
Interwencja	Romiplostym (Nplate®) stosowany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, zgodnie z zapisami ChPL [5].
Komparatory	Terapia standardowa (SOC, ang. <i>standard of care</i>), w której skład wchodzi refundowane w Polsce leki zalecane do stosowania w ITP: azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab ^a danazol, winkrystyna, dapson ^b .
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (prześciowa oraz trwała), • remisja choroby, • krwawienia, • niepowodzenie terapii, • konieczność przeprowadzenia splenektomii (SPL), • zgony, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne (RCT), • badania nierandomizowane (nRCT) jedno- i wieloramienne, • przedłużenia badań randomizowanych i nierandomizowanych (ang. <i>extension-phase</i>), • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne

a) Rytuksymab uzyskał w 2018 roku pozytywną opinię w ramach RDTL po wyczerpaniu dostępnych opcji terapii.

b) Dapson niedostępny w Polsce, refundowany w ramach importu docelowego.

* Powyższa definicja populacji docelowej jest zgodna z projektem programu lekowego złożonego wraz z wnioskiem o refundację romiplostymu w 2021 roku. W toku uzgodnień programu lekowego w 2022 roku przeprowadzono modyfikację ww. zapisów odnośnie do wcześniejszego leczenia kortykosteroidami. Aktualnie brzmienie populacji objętej uzgodnionym programem lekowym obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):

- z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością (zdefiniowaną jako konieczność stosowania prednizonu w dawce powyżej 5 mg/dobę lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej lub powyżej 3 pulsów deksametazonu) lub nietolerancją lub pojawienie się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz
- z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię (np. immunoglobuliny, rytuksymab, danazol, azatiopryna, terapie cytotoksyczne).

Zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu w obszarze dotyczącym uprzedniego leczenia kortykosteroidami nie wpływają na wnioskowanie z niniejszej analizy HTA.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z przebytą przynajmniej jedną terapią ITP, • nie poddani zabiegowi usunięcia śledziony (splenektomii). <p>W pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację <u>możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej</u>.</p> <p>Kryteria włączenia spełniały badania, w których 100% pacjentów nie zostało poddanych SPL, lub w których przedstawiono wyniki dla podgrupy niebędącej po zabiegu SPL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wtórną ITP
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Romiplostym (Nplate®) stosowany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, zgodnie z zapisami ChPL [5] <p>Dopuszczano odstępstwa od podanego w ChPL [5] schematu dawkowania (większa dawka początkowa lub maksymalna).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • x
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia standardowa (SOC, ang. <i>standard of care</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (prześciowa oraz trwała), • remisja choroby, • krwawienia, • niepowodzenie terapii, • konieczność przeprowadzenia splenektomii, • zgony, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	• x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji oraz ich przedłużenia • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. <p>W przypadku badań obserwacyjnych do analizy włączano badania przeprowadzone na ≥ 10 pacjentach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • prace pogładowe, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w formie pełnotekstowej). 	• x

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji oraz populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (██████), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła

jedna osoba (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■).

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

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji z obszaru hematologii (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w czerwcu 2021 roku i zaktualizowano w październiku 2021 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.3.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności badań oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.2)* przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [7, 8] (Aneks F.1).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania ITP, odsetek pacjentów nie poddanych splenektomii (SPL), wcześniejsze leczenie ITP),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (typ i podtyp badania, testowana hipoteza wyjściowa, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? (Aneks F.2) [1, 9]

Wiarygodność badań nierandomizowanych z grupą kontrolną w układzie grup równoległych spełniających kryteria badań kohortowych została przeprowadzona za pomocą skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub większej liczby czynników (0–2 pkt),
- punktu końcowego (0–3 pkt; Aneks F.3) [10].

Do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR II (Aneks F.4) [11, 12].

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

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

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano:

- w przypadku badań randomizowanych w postaci średniej i błędu standardowego (SE, *standard error*) lub odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*),
- w przypadku badań jednoramiennych w postaci mediany i zakresu lub przedziału ufności [95%CI] lub pierwszego i trzeciego kwartyła (Q1; Q3) – w zależności od dostępności danych.

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

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

Ekstrakcja danych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o źródle.

Publikacje główne oznaczono w tabelach umieszczonych w rozdziale z opisem wyników wyszukiwania (Rozdz. 3.1).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2374 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1794 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 412 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły:

- **2 badania randomizowane** przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów z ITP nie poddanych zabiegowi SPL porównujące ROM z SOC:
 - badanie Kuter 2008a, opisane w 16 publikacjach,
 - badanie Kuter 2010, opisane w 15 publikacjach,
- **1 badanie jednoramienne dla długoterminowego stosowania ROM**, stanowiące przedłużenie do badań RCT Kuter 2008a oraz Kuter 2010², w którym wszyscy pacjenci byli leczeni ROM, opisane w 14 publikacjach (Kuter 2013),
- **2 badania nierandomizowane** przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów z ITP leczonych ROM:
 - zawierające wyniki w podgrupie pacjentów nie poddanych zabiegowi SPL, opisane w 6 publikacjach (Janssens 2015),
 - przeprowadzone wśród pacjentów z wczesną lub przetrwałą ITP nie poddanych zabiegowi SPL, opisane w 8 publikacjach (Newland 2016; Rysunek 1, Tabela 3).

W ramach publikacji Kuter 2008 [13] przedstawiono wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, tj:

- badania Kuter 2008a – włączonego do analizy klinicznej oraz
- badania Kuter 2008b – nie spełniającego kryteriów włączenia do analizy klinicznej ze względu na fakt, że wszyscy pacjenci w badaniu byli po zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii).

Niemniej jednak ze względu na fakt, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM przedstawiono łącznie dla populacji z zachowaną śledzioną (badanie Kuter 2008a) oraz po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b), dane te zostały także przedstawione w rozdziale z wynikami bezpieczeństwa analizy klinicznej (Rozdz. 4.5).

Ponadto do analizy klinicznej włączono **5 badań efektywności rzeczywistej** dla ROM (Mazza 2016, Steurer 2017, Khellaf 2011, Doobaree 2019 oraz PLATON; Rysunek 1, Tabela 3).

² Do badania włączano także pacjentów, którzy ukończyli badania nie włączone do analizy klinicznej, tj. randomizowane badanie Kuter 2008b (100% pacjentów po SPL, pacjenci z tego badania stanowili 20% populacji włączonej do badania Kuter 2013) oraz badania I i II fazy, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy, których celem było ustalenie dawek leku (pacjenci z tych badań stanowili 13% populacji włączonej do badania Kuter 2013).

Kryterium włączenia do analizy klinicznej spełniło także **7 przeglądów systematycznych** (Arai 2019, Bylsma 2018, Deng 2021, Puavilai 2020, Wojciechowski 2021, Yang 2019 oraz Zhang 2018a; Rysunek 1, Tabela 3).

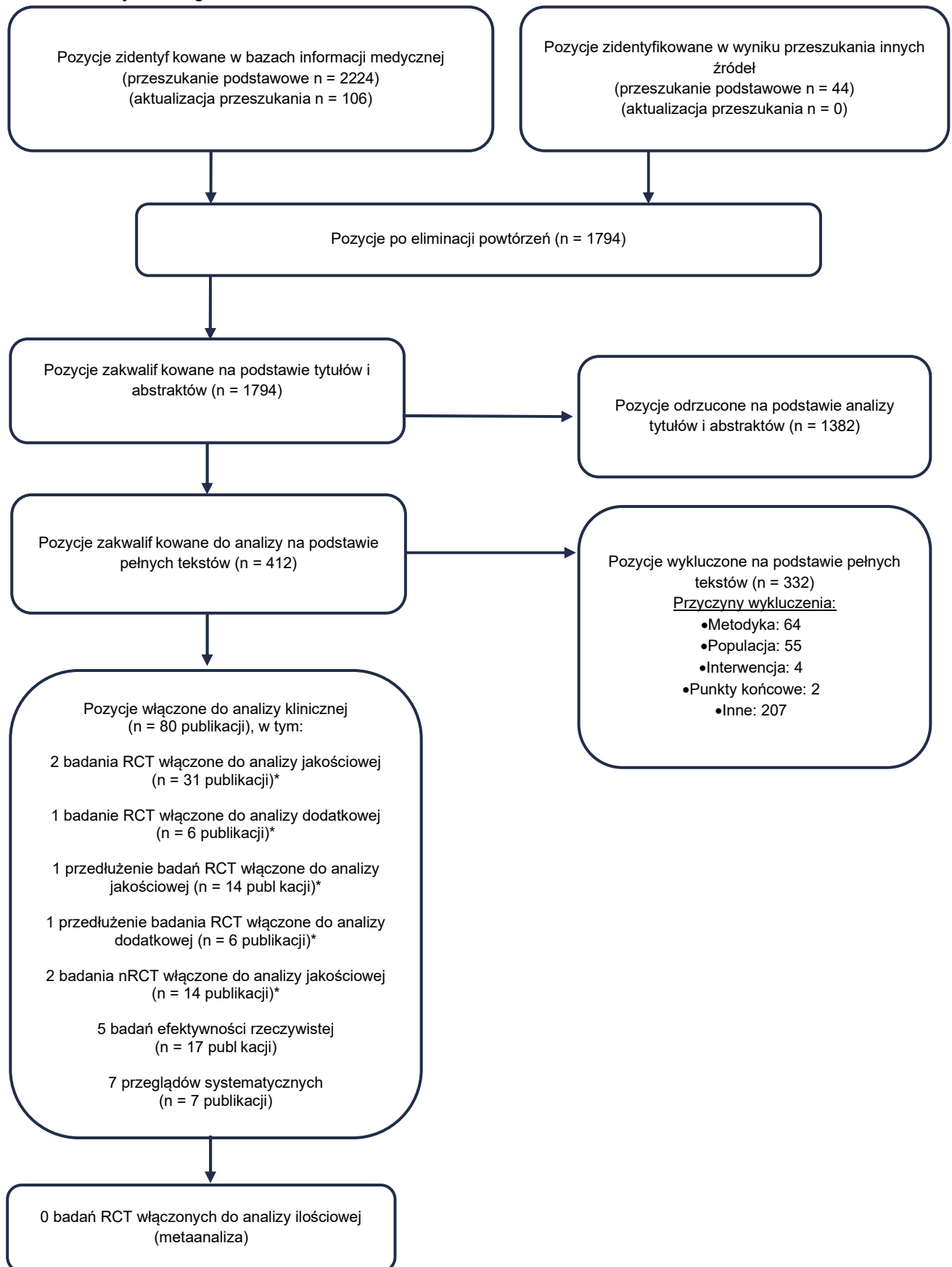
Kryterium włączenia do analizy klinicznej spełniło ponadto randomizowane badanie Shirasugi 2011 porównujące ROM z SOC, zawierające wyniki w podgrupie pacjentów nie poddanych zabiegowi SPL, jednak z uwagi na fakt, że obejmuje ono wyłącznie populację azjatycką, w badaniu wzięła udział mała liczba chorych (34 pacjentów, 22 w grupie badanej oraz 12 w grupie kontrolnej), dawkowanie ROM było niezgodne z ChPL (dawka początkowa 3 µg/kg mc., a zgodnie z ChPL dla leku Nplate dawka początkowa ROM powinna wynosić 1 µg/kg mc.) oraz okres interwencji był krótki (12 tyg.), badanie to zostało włączone do analizy dodatkowej (Tabela 4). Do analizy dodatkowej włączono także badanie jednoramienne Shirasugi 2012 będące przedłużeniem do badania Shirasugi 2011, w którym wszyscy pacjenci byli leczeni ROM (Tabela 4). Ww. badania opisano w Aneksie (Aneks I).

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono ponadto 2 opracowania wtórne nie będące przeglądem systematycznym (zatem nie spełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej), zawierające:

- analizę zbiorczą 9 badań klinicznych, w której przedstawiono wyniki ROM w porównaniu z SOC w zależności od długości trwania ITP (Kuter 2019),
- analizę zbiorczą 13 badań klinicznych, w której przedstawiono wyniki ROM w porównaniu SOC w zależności od statusu przebycia SPL (pacjenci z zachowaną śledzioną vs poddani zabiegowi SPL; Cines 2017; Tabela 5).

Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy klinicznej wyniki wyżej wymienionych opracowań wtórnych przedstawiono jako analizę uzupełniającą (Rozdz. 6).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



* Niektóre raporty do badań liczone podwójnie z uwagi na fakt, że zawierają wyniki kilku badań.

Tabela 3.
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
RCT Kuter 2008a			
1.	Kuter 2008 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[13]
2.	George 2007a	Abstrakt konferencyjny	[14]
3.	George 2009	Publikacja pełnotekstowa	[15]
4.	Jamali 2009	Publikacja pełnotekstowa	[16]
5.	Kuter 2007a	Abstrakt konferencyjny	[17]
6.	Lyons 2007	Abstrakt konferencyjny	[18]
7.	Michel 2009	Abstrakt konferencyjny	[19]
8.	Weitz 2009	Abstrakt konferencyjny	[20]
9.	Weitz 2012	Publikacja pełnotekstowa	[21]
10.	NCT00102336	Raport z clinicaltrials.gov	[22]
11.	EudraCT 2004-000173-65 ^b	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[23]
12.	EMA 2008	Raport EMA	[24]
13.	EMA 2015	Raport EMA	[25]
14.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
15.	FDA 2008	Raport FDA	[27, 28]
16.	NICE 2008	Raport NICE	[29]
RCT Kuter 2010			
17.	Kuter 2010a [*]	Publikacja pełnotekstowa	[30]
18.	Boccia 2010	Abstrakt konferencyjny	[31]
19.	Kuter 2009	Abstrakt konferencyjny	[32]
20.	Kuter 2012	Publikacja pełnotekstowa	[33]
21.	Lyons 2009	Abstrakt konferencyjny	[34]
22.	Rummel 2009	Abstrakt konferencyjny	[35]
23.	Rummel 2010	Abstrakt konferencyjny	[36]
24.	Rummel 2011	Abstrakt konferencyjny	[37]
25.	Stasi 2009	Abstrakt konferencyjny	[38]
26.	Stasi 2012	Publikacja pełnotekstowa	[39]
27.	Wasser 2011	Abstrakt konferencyjny	[40]
28.	NCT00415532	Raport z clinicaltrials.gov	[41]
29.	EudraCT 2006-003700-18 ^b	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[42]
30.	EMA 2015	Raport EMA	[25]
31.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
nRCT Kuter 2013 (przedłużenie badań Kuter 2008a, Kuter 2008b, Kuter 2010 oraz badań, których celem było ustalenie dawek leku)			
32.	Kuter 2013 [*]	Publikacja pełnotekstowa	[43]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
33.	Bussel 2009a	Publikacja pełnotekstowa	[44]
34.	Bussel 2009b	Abstrakt konferencyjny	[45]
35.	Kuter 2010b	Abstrakt konferencyjny	[46]
36.	Kuter 2010c	Abstrakt konferencyjny	[47]
37.	Mathias 2011	Abstrakt konferencyjny	[48]
38.	NCT00116688	Raport z clinicaltrials.gov	[49]
39.	EudraCT 2004-000172-13	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[50]
40.	EMA 2008	Raport EMA	[24]
41.	EMA 2015	Raport EMA	[25]
42.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
43.	FDA 2008	Raport FDA	[27, 28]
44.	NICE 2008	Raport NICE	[29]
45.	Streszczenie CSR ^c	Raport do badania	[51]
nRCT Janssens 2015			
46.	Janssens 2015*	Publikacja pełnotekstowa	[52]
47.	Janssens 2011a	Abstrakt konferencyjny	[53]
48.	NCT00508820	Raport z clinicaltrials.gov	[54]
49.	EudraCT 2007-000638-37 ^b	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[55]
50.	EMA 2015	Raport EMA	[25]
51.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
nRCT Newland 2016			
52.	Newland 2016*	Publikacja pełnotekstowa	[56]
53.	Newland 2014	Abstrakt konferencyjny	[57]
54.	Stasi 2013	Abstrakt konferencyjny	[58]
55.	NCT01143038	Raport z clinicaltrials.gov	[59]
56.	EudraCT 2010-019987-35	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[60]
57.	EMA 2015	Raport EMA	[25]
58.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
59.	Streszczenie CSR ^c	Raport do badania	[61]
Mazza 2016 (badanie efektywności rzeczywistej)			
60.	Mazza 2016*	Publikacja pełnotekstowa	[62]
61.	Mazza 2015	Abstrakt konferencyjny	[63]
Steurer 2017 (badanie efektywności rzeczywistej)			
62.	Steurer 2017*	Publikacja pełnotekstowa	[64]
63.	Papadaki 2014	Abstrakt konferencyjny	[65]
64.	Selleslag 2012	Abstrakt konferencyjny	[66]
65.	Snell Taylor 2020	Abstrakt konferencyjny oraz poster	[67]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
66.	Snell Taylor 2021	Publikacja pełnotekstowa	[68]
67.	Steurer 2013	Abstrakt konferencyjny	[69]
Khellaf 2011 (badanie efektywności rzeczywistej)			
68.	Khellaf 2011*	Publikacja pełnotekstowa	[70]
69.	Khellaf 2009	Abstrakt konferencyjny	[71]
Doobaree 2019 (badanie efektywności rzeczywistej)			
70.	Doobaree 2019*	Publikacja pełnotekstowa	[72]
71.	Doobaree 2016a	Abstrakt konferencyjny	[73]
PLATON (badanie efektywności rzeczywistej)			
72.	Mihaylov 2020*	Publikacja pełnotekstowa	[74]
73.	Mihaylov 2015	Abstrakt konferencyjny oraz poster	[75]
74.	Mihaylov 2018	Abstrakt konferencyjny oraz poster	[74]
75.	Skopec 2021a	Abstrakt konferencyjny	[76]
76.	Skopec 2021b	Publikacja pełnotekstowa	[77]
Przeglądy systematyczne			
77.	Arai 2019	Publikacja pełnotekstowa	[78]
78.	Bylsma 2018	Publikacja pełnotekstowa	[79]
79.	Deng 2021	Publikacja pełnotekstowa	[80]
80.	Puavilai 2020	Publikacja pełnotekstowa	[81]
81.	Wojciechowski 2021	Publikacja pełnotekstowa	[82]
82.	Yang 2019	Publikacja pełnotekstowa	[83]
83.	Zhang 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[84]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

a) Publikacja Kuter 2008 obejmuje 2 randomizowane badania – Kuter 2008a, do którego włączano pacjentów z ITP nie poddanych zabiegowi SPL (przedmiot niniejszej analizy) oraz badanie Kuter 2008b, do którego włączano pacjentów z ITP po SPL (populacja wykluczona z niniejszej analizy).

b) W wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*).

c) Streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*) odnalezione na stronie internetowej producenta leku.

Tabela 4.
Publikacje włączone do analizy klinicznej i pokazane w ramach analizy dodatkowej (badanie Shirasugi 2011)

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
RCT Shirasugi 2011			
1.	Shirasugi 2011*	Publikacja pełnotekstowa	[85]
2.	Miyazaki 2010	Abstrakt konferencyjny	[86]
3.	NCT00603642	Raport z clinicaltrials.gov	[87]
4.	EMA 2015	Raport EMA	[25]
5.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
6.	Streszczenie CSR ^a	Raport do badania	[88]
nRCT Shirasugi 2012 (przedłużenie badania Shirasugi 2011 oraz badania klinicznego II fazy)			
7.	Shirasugi 2012*	Publikacja pełnotekstowa	[89]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
8.	Miyazaki 2011	Abstrakt konferencyjny	[90]
9.	NCT00440037	Raport z clinicaltrials.gov	[91]
10.	EMA 2015	Raport EMA	[25]
11.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
12.	Streszczenie CSR ^a	Raport do badania	[92]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

a) Streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*) odnalezione na stronie internetowej producenta leku.

Tabela 5.

Analizy zbiorcze omówione w dokumencie w ramach analizy uzupełniającej, niewłączone do PS i AKL

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Kuter 2019			
Analiza zbiorcza 9 badań klinicznych porównująca wyniki w zależności od długości trwania ITP			
1.	Kuter 2019*	Publikacja pełnotekstowa	[93]
2.	Kuter 2017	Abstrakt konferencyjny	[94]
3.	EMA 2020	Raport EMA	[26]
Cines 2017			
Analiza zbiorcza 13 badań klinicznych porównująca wyniki w zależności od statusu przebycia SPL			
1.	Cines 2017*	Publikacja pełnotekstowa	[95]
2.	Cines 2016	Abstrakt konferencyjny	[96]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne. PS – przegląd systematyczny; AKL – analiza kliniczna

3.2. Charakterystyka, ocena wiarygodności oraz analiza homogeniczności badań

3.2.1. Badania randomizowane (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) – charakterystyka wraz z oceną homogeniczności

Badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 zaprojektowano jako wieloośrodkowe randomizowane próby kliniczne (typ badania IIA wg AOTMiT), w układzie grup równoległych:

- z podwójnym zaślepieniem (Kuter 2008a) lub
- bez zaślepienia (Kuter 2010).

Obydwa badania miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ROM w porównaniu z SOC wśród dorosłych pacjentów z ITP, którzy nie przebyli zabiegu usunięcia śledziony (SPL). W zaślepionym badaniu Kuter 2008a grupa badana otrzymywała ROM, natomiast grupa kontrolna placebo, a dodatkowo w obu grupach możliwe było stosowanie innych niż ROM terapii ITP w ramach SOC. Z kolei w otwartym badaniu Kuter 2010 grupa badana otrzymywała ROM w monoterapii lub w terapii dodanej do SOC, natomiast grupa kontrolna otrzymywała SOC (Tabela 7).

Tabela 6.
Schemat leczenia w badaniach randomizowanych

Grupa	Kuter 2008a	Kuter 2010
Badana	ROM +/- SOC	ROM +/- SOC
Kontrolna	PLC +/- SOC	SOC

Okres interwencji w badaniu Kuter 2008a wynosił 24 tyg., po których zaprzestano terapii w ramach badania i przez kolejne 12 tyg. co tydzień monitorowano liczbę płytek krwi. Z kolei w badaniu Kuter 2010 okres interwencji wynosił 52 tyg., po których zaprzestano terapii w ramach badania i przez kolejne 26 tyg. monitorowano liczbę płytek krwi. Pacjenci, którzy ukończyli badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM (badanie Kuter 2013, charakterystyka w dalszej części analizy, Rozdz. 3.2.2).

W ramach obydwu badań zastosowano randomizację blokową w układzie 2:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice response system*, IVRS), ze stratyfikacją ze względu na:

- stosowanie jednoczesnej terapii ITP innej niż ROM (tak vs nie, Kuter 2008a) lub
- rejon geograficzny (Ameryka Płn. vs Unia Europejska vs Australia, Kuter 2010; Tabela 7).

W obu badaniach wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat analysis*, ITT), natomiast analizę bezpieczeństwa oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (ang. *modified intention to treat analysis*, mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku (Tabela 7).

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie metodyki

Metodyka	Kuter 2008a	Kuter 2010	
Porównanie	ROM vs SOC	ROM vs SOC	
Liczba pacjentów	41 vs 21	157 vs 77	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	
Schemat badania	RCT	TAK	TAK
	Zaślepienie	TAK	NIE
Czas trwania badania	Okres interwencji	24 tyg. ^a	52 tyg. ^a
	Okres obserwacji	36 tyg.	78 tyg.
Analiza wyników	Skuteczność	ITT ^b	ITT
	Bezpieczeństwo	mITT ^b	mITT ^c

a) Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM (badanie Kuter 2013, charakterystyka w dalszej części analizy).

b) W publikacji podano informację o analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (analiza PP). Pomimo tej informacji, w wyniku randomizacji do grupy leczonej ROM przydzielono 41 pacjentów, natomiast do grupy leczonej SOC 21 pacjentów i dokładnie dla takich liczebności została przeprowadzona analiza skuteczności, zatem była to analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT). Jeden pacjent zrandomizowany do grupy leczonej SOC nieumyślnie otrzymał 3 dawki ROM, jednak nadal zgodnie z zaplanowanym leczeniem w analizie skuteczności był liczony w grupie SOC, natomiast w analizie bezpieczeństwa został włączony do grupy otrzymującej ROM (analiza mITT).

c) Pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

W obydwu badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną, będący po niepowodzeniu przynajmniej jednej terapii ITP. Charakterystyka wyjściowa populacji w obu badaniach była porównywalna pomiędzy grupami (Tabela 8), oprócz wyjściowego poziomu płytek krwi u pacjentów. W pracy Kuter 2008a mediana liczby płytek krwi była niższa i wynosiła 19 tys./mm³ w obu grupach ROM i SOC, natomiast w pracy Kuter 2010 wynosiła odpowiednio dla ROM: 33 tys./mm³ i dla SOC: 27 tys./mm³ (Tabela 8).

Obydwa randomizowane badania odpowiadają populacji docelowej niniejszej analizy (Rozdz. 1.2, Tabela 1). Zdecydowana większość pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej była po niepowodzeniu terapii GKS (90% oraz 97% populacji odpowiednio z badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010, Tabela 8). Ponadto większość populacji (74% pacjentów) z badania Kuter 2010 była leczona co najmniej 2 poprzednimi terapiami, z kolei 32% populacji z badania Kuter 2008a było leczonych co najmniej 3 wcześniejszymi terapiami (Tabela 8).

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie populacji

Charakterystyka	Kuter 2008a		Kuter 2010		
	ROM	SOC	ROM	SOC	
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	52 (21–80)	46 (23–88)	58 (18–90)	57 (18–86)	
Płeć (% kobiet)	66%	76%	54%	60%	
Rasa biała (%)	76%	86%	87%	90%	
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), mediana (zakres)	2,20 (0,1–31,6)	1,60 (0,1–16,2)	2,1 (0,0–44,2)	2,3 (0,0–33,2)	
Liczba poprzednich terapii (%)	≥1	100%	100%		
	≥2	bd	70%	78%	
	≥3	37%	24%	bd	
Poprzednie leczenie (%)	GKS	90% ^a	90% ^a	97%	96%
	IVIg	bd ^b	bd ^b	57%	64%
	IV anty-D	49% ^a	29% ^a	16%	17%
	Winkrystyna lub winblastyna	0% ^a	0% ^a	2%	4%
	Rytuksymab	32% ^a	24% ^a	20%	31%
Liczba płytek krwi, tys./mm³, mediana (zakres)	19 (2–29)	19 (5–31)	33 (1–123)	27 (2–62)	

a) Dane z raportu EMA 2008.

b) Zgodnie z danymi z raportu EMA 2008 immunoglobuliny stosowano u 71% vs 86%, IV anty-D u 49% vs 29%, a IV gamma-globuliny u 63% vs 71% odpowiednio z grup badanej vs kontrolnej.

Badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 różniły się między sobą dawką początkową i dawką maksymalną ROM, a także schematem dostosowywania dawki leku (Tabela 9). Szczegółowy algorytm dostosowywania dawek leku i możliwości czasowego przerywania leczenia przedstawiono w charakterystykach tabelarycznych (Aneks B). Obydwa badania nie są w pełni zgodne z ChPL dla leku Nplate (Tabela 9). Warto jednak podkreślić, że badanie Kuter 2008a było badaniem rejestracyjnym dla leku Nplate i w badaniu tym, pomimo zbyt dużej dopuszczalnej maksymalnej dawki ROM, mediana

tygodniowej dawki leku wynosiła jedynie 2 µg/kg mc, co jest zgodne z zapisami ChPL. Ponadto badanie Kuter 2008 w części dotyczącej pacjentów po splenektomii (Kuter 2008b) stanowiło podstawę dla objęcia refundacją ROM zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami refundacji.

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie dawkowania ROM

Charakterystyka	Kuter 2008a	Kuter 2010	ChPL dla Nplate
Dawka początkowa ROM	1 µg/kg mc.	3 µg/kg mc.	1 µg/kg mc.
Dawka maksymalna ROM	15 µg/kg mc.	10 µg/kg mc.	10 µg/kg mc.
Dostosowywanie dawki ROM^a	2 µg/kg mc. co tydzień lub 2 tyg.	1 µg/kg mc. co tydzień lub 2 tyg.	1 µg/kg mc. co tydzień

a) Zwiększanie dawki ROM do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej 50 tys./mm³.

W badaniu Kuter 2008a umożliwiono pacjentom kontynuację standardowej terapii ITP rozpoczętej przed włączeniem do badania, pod warunkiem stosowania stabilnych dawek jednego z leków: GKS, azatiopryny lub danazolu. Z kolei w badaniu Kuter 2010 w ramach terapii standardowej (SOC) możliwe było zastosowanie dowolnego leku dla ITP (z wykluczeniem TPO-RA), a pacjenci w trakcie trwania badania stosowali m.in. GKS, immunoglobuliny (IVIg, IV anty-D), rytuksymab, azatioprynę, danazol lub transfuzję płytek krwi (Tabela 10, Tabela 11). Ponadto w obu badaniach w nagłych przypadkach dopuszczano możliwość zastosowania terapii ratunkowej zwiększającej liczbę płytek krwi (Tabela 10).

Tabela 10.
Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie interwencji

Charakterystyka	Kuter 2008a	Kuter 2010
Rodzaj terapii standardowej (SOC)	<ul style="list-style-type: none"> • GKS, • azatiopryna, • danazol 	<ul style="list-style-type: none"> • GKS, • immunoglobuliny (IVIg, IV anty-D), • rytuksymab, • azatiopryna, • danazol, • transfuzja płytek krwi, • inne^b
Terapia ratunkowa	TAK (17% vs 62%)	TAK (bd o odsetkach)
Rodzaj terapii ratunkowej	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki SOC, • zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi 	<ul style="list-style-type: none"> • krótkotrwałe zastosowanie terapii np. IVIG

a) W obu badaniach dopuszczano możliwość kontynuowania terapii rozpoczętych przed badaniem.

b) Inne terapie obejmowały: winkrystynę, cyklosporynę, kwas traneksamowy, kwas askorbinowy, wapń, etamsylat, pantoprazol i Expasyl.

Tabela 11.
Rodzaj terapii standardowej (SOC) stosowanej w trakcie trwania badania Kuter 2010

Terapia standardowa	Kuter 2010	
	ROM	SOC
Ogółem	44%	79%
GKS	37%	63%
Immunoglobuliny (IVIg, IV anty-D)	7%	33%

Terapia standardowa	Kuter 2010	
	ROM	SOC
Rytuksymab	1%	20%
Azatiopryna	1%	9%
Danazol	2%	7%
Transfuzja płytek krwi	6%	19%
Inne ^a	6%	16%

a) Inne terapie obejmowały: winkrystynę, cyklosporynę, kwas traneksamowy, kwas askorbinowy, wapń, etamsylat, pantoprazol i Expasyl.

Oba badania różniły się między sobą definicjami odpowiedzi na leczenie. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Kuter 2008a było uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie. Ponadto w badaniu oceniano przejściową oraz ogólną odpowiedź na leczenie (Tabela 12). W pracy Kuter 2010 pierwszorzędowymi punktami końcowymi były natomiast wystąpienie niepowodzenia terapii oraz konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL (Tabela 12). Ponadto w badaniu oceniano odpowiedź na leczenie (Tabela 12). Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniach była częstość występowania krwawień, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Ze względu na odmienne definicje dotyczące punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii, ocena homogeniczności w zakresie wyników w grupach kontrolnych nie jest możliwa do przeprowadzenia (Tabela 13).

Tabela 12.
Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności

Punkt końcowy	Kuter 2008a	Kuter 2010
Odpowiedź na leczenie		
Odpowiedź na leczenie	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego	Uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ na każdej zaplanowanej wizycie, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi po zaprzestaniu przypisanego w randomizacji leczenia lub w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej
Ogólna odpowiedź na leczenie	Odpowiedź trwała lub odpowiedź przejściowa	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego
Trwała odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ , utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w dowolnym okresie trwania badania	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego
Przejściowa odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ , utrzymujące się przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia, bez trwałej odpowiedzi płytkowej	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego

Punkt końcowy	Kuter 2008a	Kuter 2010
Niepowodzenie terapii	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego	Uzyskanie liczby płytek ≤ 20 tys./mm ³ przez 4 kolejne tyg. leczenia stałą maksymalną dawką ROM (10 µg/kg) lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL) z powodu wystąpienia AE lub krwawienia
Zabieg SPL	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego	Konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL
Krwawienia		
Krwawienia ≥ 2 lub ≥ 3 stopnia	wg 5-punktowej skali opracowanej na potrzeby badania	wg 5-punktowej skali CTCAE

Tabela 13.

Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych

Punkt końcowy	Kuter 2008a	Kuter 2010
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)		
Odpowiedź na leczenie	ND	bd ^e
Ogólna odpowiedź na leczenie	3/21 (14%)	ND
Trwała odpowiedź na leczenie	1/21 (5%)	ND
Prześciowa odpowiedź na leczenie	2/21 (10%) ^a	ND
Niepowodzenie terapii	ND	23/77 (30%)
Zabieg SPL	ND	28/77 (36%)
Krwawienia, n/N (%)		
Krwawienia ≥ 2 stopnia	6/20 (30%) ^b	13/75 (17%)
Krwawienia ≥ 3 stopnia	1/20 (5%) ^b	5/75 (7%)
Współczynnik częstości występowania BRE (BRE/100 pacjento-tygodni)		
BRE ogółem	13,3 ^c	9,4 ^d
BRE z zastosowaniem IVIG	7,0 ^c	4,5 ^d

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

a) Obliczenia własne na podstawie danych dla ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie.

b) Dane z raportu EMA 2008.

c) Dane z publikacji Weitz 2012.

d) Dane z publikacji Stasi 2012.

e) W publikacji głównej do badania podano jedynie zakresy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie uzyskaną pomiędzy 2. a 52. tyg. badania, tj. od 16/62 (51%) do 26/51 (51%) w grupie SOC.

Ryzyko błędu systematycznego w obu badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 14). Sponsorem obu badań była firma Amgen.

Szczegółowe charakterystyki obu badań oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Aneks B oraz D.1).

Tabela 14.
Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2)

Domena	Kuter 2008a	Kuter 2010
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N	N
Ogólne ryzyko błędu	N	N

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

Podsumowując, pomiędzy randomizowanymi badaniami Kuter 2008a i Kuter 2010 istnieje heterogeniczność dotycząca:

- metodyki badań:
 - pierwsze z badań jest badaniem zaślepionym, drugie otwartą próbą kliniczną,
 - różny okres interwencji (ocena wyników po 24 tyg. vs 52 tyg. terapii)
 - różna liczebność (62 vs 234 pacjentów),
- charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach:
 - różne ryzyko wyjściowe w zakresie analizowanych punktów końcowych (różnica w wyjściowym poziomie płytek krwi, mediana 19 tys./mm³ vs 30 tys./mm³),
- stosowanych interwencji:
 - różnice w dawkowaniu ROM (dawka początkowa 1 vs 3 µg/kg mc., dawka maksymalna 15 vs 10 µg/kg mc.),
 - różnice w składzie SOC (w pierwszym badaniu dopuszczano jedynie zastosowanie GKS, azatiopryny i danazolu, w drugim dopuszczano szeroki zakres terapii ITP, Tabela 11)
 - różnice w częstości stosowania SOC (Kuter 2008a: 27% i 48% vs Kuter 2010: 13% i 6% w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu odpowiednio dla grup badanych i kontrolnych; w badaniu Kuter 2010 44% i 79% w trakcie trwania badania, w badaniu Kuter 2008 nie podano takiej informacji),
- definicji poszczególnych punktów końcowych, w tym:
 - definicji odpowiedzi na leczenie (w pierwszym z badań podział na trwałą i przejściową odpowiedź na leczenie, w drugim odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie sprawnej hemostatycznie liczby płytek krwi na każdej zaplanowanej wizycie, a badanie ukierunkowane na ocenę niepowodzenia terapii),
 - definicji nasilenia krwawień (w pierwszym badaniu stosowano 5-stopniową skalę, w drugim powszechnie stosowaną skalę CTCAE opracowaną przez NCI),
 - definicji leczenia ratunkowego (w pierwszym badaniu terapia ratunkowa obejmowała zwiększenie dawki SOC lub zastosowanie nowego leku, w drugim wyłącznie krótkotrwałe zastosowanie nowego leku (np. IVIG)).

W związku z powyższym odstąpiono od ilościowej kumulacji (metaanalizy) wyników z obu badań. Natomiast w ramach analizy wrażliwości dla nielicznych, spójnych punktów końcowych z obu badań przedstawiono wyniki metaanaliz, jednak nie zostały one uwzględnione we wnioskowaniu z uwagi na ich niską wiarygodność, wynikającą ze znacznej heterogeniczności pomiędzy badaniami opisanymi powyżej.

3.2.2. Przedłużenie badań klinicznych (Kuter 2013)

Badanie Kuter 2013 stanowiło wieloośrodkową, nierandomizowaną, jednoramienną próbę kliniczną będącą przedłużeniem badań klinicznych (ang. *extension*, typ badania IID wg AOTMiT), oceniającą długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM w terapii ITP.

Do badania włączono pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych:

- włączonych do niniejszej analizy klinicznej, tj. randomizowanych badań III fazy Kuter 2008a oraz Kuter 2010 (67% populacji z badania Kuter 2013)
- nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania III fazy Kuter 2008b, w którym 100% pacjentów było po zabiegu SPL (20% populacji z badania Kuter 2013) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek ROM (13% populacji z badania Kuter 2013)³.

Populację docelową w niniejszej analizie klinicznej stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani zabiegowi SPL, jednak z uwagi na brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów z zachowaną śledzioną, przedstawiona charakterystyka obejmuje pacjentów niezależnie od statusu SPL. W badaniu przedstawiono natomiast wyniki w podgrupach uwzględniających status SPL, zatem w rozdziale z wynikami analizy klinicznej znajdują się dane dla populacji chorych z zachowaną śledzioną.

W badaniu Kuter 2013 uczestniczyło 292 pacjentów z ITP w średnim wieku 54 lat, spośród których 63% stanowiły kobiety. Pacjenci nie poddani zabiegowi SPL stanowili 67% populacji. Mediana (zakres) czasu od diagnozy ITP wynosiła 4,9 roku (1–46), a mediana wyjściowego poziomu płytek krwi wynosiła 35 tys./mm³.

Pacjentom uczestniczącym w badaniu Kuter 2013 podawano ROM we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz w tygodniu. U pacjentów stosujących ROM w poprzednim badaniu terapię ROM kontynuowano we wcześniej ustalonej dawce. Natomiast u pacjentów nie stosujących ROM w poprzednim badaniu (pacjenci z grup kontrolnych leczonych SOC) lub jeśli od ostatniej dawki ROM minęły powyżej 24 tyg. terapię ROM rozpoczynano od dawki 1 µg/kg mc., modyfikując następnie dawki w zależności od liczby płytek krwi, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej 10 µg/kg mc. (dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Nplate) [5].

³ Badania nie spełniły kryteriów włączenia do analizy klinicznej (Bussel 2006 oraz Newland 2006). Przyczynę wykluczenia tych badań przedstawiono w Aneksie (Aneks A.3).

Pacjenci mogli kontynuować standardowe terapie (SOC) ITP w stałych dawkach, które były stosowane przed rozpoczęciem udziału w poprzednim badaniu. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu SOC stosowało 13% pacjentów. Pacjenci mogli otrzymać też terapię ratunkową, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <10 tys./ mm^3 , w przypadku krwawienia lub skazy krwotocznej lub gdy zgodnie z oceną badacza było to uzasadnione medycznie i konieczne. W trakcie trwania badania u 33% pacjentów zastosowano terapię ratunkową. Badanie jest zakończone, a jego okres obserwacji wynosił 5 lat.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Kuter 2013 były:

- odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 w dowolnym czasie badania, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej;
- odsetek czasu trwania badania, w którym utrzymywała się odpowiedź na leczenie;
- odsetek pacjentów stosujących terapię standardową (SOC) oraz odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowych;
- bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniami).

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Wiarygodność badania oceniono jako wysoką, nie przyznając jedynie punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania (7/8 punktów).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B oraz D.2).

3.2.3. Badania nierandomizowane

3.2.3.1. Janssens 2015

Badanie Janssens 2015 stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną próbę kliniczną III fazy (typ badania IID wg AOTMiT), oceniającą skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM w terapii ITP.

Populację docelową w niniejszej analizie klinicznej stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani zabiegowi SPL, jednak z uwagi na brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów z zachowaną śledzioną, przedstawiona charakterystyka obejmuje pacjentów niezależnie od statusu SPL. W badaniu przedstawiono natomiast wyniki w podgrupach uwzględniających status SPL, zatem w rozdziale z wynikami analizy klinicznej znajdują się dane dla populacji chorych z zachowaną śledzioną.

W badaniu Janssens 2015 uczestniczyło 407 pacjentów z ITP po niepowodzeniu przynajmniej jednej terapii, o medianie wieku 56 lat, spośród których 60% stanowiły kobiety. Pacjenci nie poddani zabiegowi SPL stanowili 49% populacji. Mediana (zakres) czasu od diagnozy ITP wynosiła 4,3 roku (0,03–57,1). Mediana wyjściowego poziomu płytek krwi wynosiła 14 tys./ mm^3 . W badaniu nie podano informacji o rodzaju przebytego wcześniej leczenia ITP.

Pacjentom uczestniczącym w badaniu Janssens 2015 podawano ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce początkowej:

- 3 µg/kg mc. u 41% pacjentów (wg pierwotnego protokołu do badania, dawkowanie niezgodne z ChPL dla leku Nplate) oraz
- 1 µg/kg mc. u 59% pacjentów (wg zaktualizowanego protokołu do badania, dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Nplate) [5].

Dawki ROM były następnie modyfikowane w zależności od liczby płytek krwi, przy czym nie przekraczano dawki maksymalnej wynoszącej 10 µg/kg mc. (zgodne z ChPL dla leku Nplate).

Pacjenci mogli kontynuować terapię standardową uznaną za niezbędną do zapewnienia prawidłowej opieki, z wyjątkiem środków cytotoksycznych i alkilujących, rytuksymabu, innych środków mających wpływ na produkcję płytek krwi lub innych środków eksperymentalnych. W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu standardowe terapie ITP stosowało 39% pacjentów (w badaniu nie podano informacji o rodzaju terapii stosowanej w ramach SOC). Pacjenci mogli otrzymać terapie ratunkowe, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <10 tys./mm³, w przypadku krwawienia lub skazy krwotocznej lub gdy zgodnie z oceną badacza było to medycznie uzasadnione i konieczne. Jako leczenie ratunkowe traktowano dodanie kolejnego leku do schematu terapii (IVIg, transfuzja płytek krwi, IV anty-D, GKS, danazol, azatiopryna, cyklofosfamid lub winkrystyna) oraz wzrost dawki lub częstości podawania terapii stosowanej w ramach SOC. W trakcie trwania badania u 47% pacjentów zastosowano terapie ratunkowe. Okres leczenia w badaniu wynosił maksymalnie 201 tyg., nie podano natomiast informacji o okresie obserwacji (*follow-up*) w badaniu.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Janssens 2015 były:

- odpowiedź na leczenie definiowana jako:
 - uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ oraz co najmniej 2-krotny wzrost liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych lub
 - wzrost liczby płytek krwi o ≥ 20 tys./mm³ względem wartości wyjściowych;
- czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie;
- odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowych;
- bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem).

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Wiarygodność badania oceniono jako wysoką, nie przyznając jedynie punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania (7/8 punktów).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B oraz D.2).

3.2.3.2. Newland 2016

Badanie Newland 2016 stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną próbę kliniczną II fazy (typ badania IID wg AOTMIT), oceniającą skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM u pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤ 6 mies.).

W badaniu Newland 2016 uczestniczyło 75 pacjentów z ITP trwającą ≤ 6 mies., którzy nie przeszli zabiegu usunięcia śledziony, o medianie wieku 39 lat, spośród których 59% stanowiły kobiety. Mediana wyjściowego poziomu płytek krwi wynosiła 20 tys./mm³. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu stosowali przynajmniej jedną poprzednią terapię ITP w monoterapii (57% pacjentów) lub w skojarzeniu kilku leków (43% pacjentów). Najczęściej stosowanymi poprzednimi terapiami ITP były GKS (stosowane u 96% pacjentów) oraz IVIG (stosowane u 44% pacjentów).

Pacjentom uczestniczącym w badaniu Newland 2016 podawano ROM raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, rozpoczynając od dawki 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., a następnie modyfikując dawki w zależności od liczby płytek krwi (dawkowanie zgodne z ChPL dla leku Nplate) [5]. W badaniu nie podano informacji o maksymalnej dopuszczalnej dawce ROM, a mediana tygodniowej dawki ROM wynosiła 2,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.

Pacjenci mogli kontynuować SOC w stałych dawkach, rozpoczęte przed włączeniem do badania. Dozwolone było także stosowanie terapii ratunkowej. Do dozwolonych terapii stosowanych w ramach SOC oraz leczenia ratunkowego należały: GKS, dapson, danazol, azatiopryna, IVIG, IV anty-D oraz transfuzje płytek krwi. W badaniu nie podano informacji o odsetku pacjentów stosujących SOC, natomiast terapie ratunkowe zastosowano u 29% pacjentów. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 mies.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu Newland 2016 były:

- liczba miesięcy, w których pacjenci osiągnęli odpowiedź na leczenie (odpowiedź na leczenie definiowana jako mediana liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ mierzonych w czasie każdego miesiąca, przy czym pomiary liczby płytek krwi wykonane w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej lub po SPL były wykluczane) oraz czas do uzyskania i czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- remisja choroby niewymagająca leczenia, definiowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ przez 24 następujące po sobie tyg. bez stosowania terapii ITP (ROM, SOC lub terapii ratunkowych) oraz czas do jej uzyskania;
- odsetek pacjentów, u których konieczny był zabieg SPL;
- bezpieczeństwo terapii.

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Wiarygodność badania oceniono jako wysoką, nie przyznając jedynie punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania (7/8 punktów).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B oraz D.2).

3.2.4. Badania efektywności rzeczywistej

Dane odnośnie do efektywności rzeczywistej ROM obejmują:

- 1 retrospektywne badanie kohortowe (Mazza 2016, typ badania IIID wg AOTMiT), w którym porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM z innym lekiem z grupy TPO-RA – eltrombopagiem (w analizie klinicznej przedstawiono wyłącznie charakterystykę oraz wyniki uzyskane w grupie pacjentów leczonych ROM),
- 1 prospektywne badanie jednoramienne (Steurer 2017, typ badania IVA wg AOTMiT) oraz
- 3 retrospektywne badania jednoramienne (Khellaf 2011, Doobaree 2019 oraz PLATON, typ badań IVB wg AOTMiT).

Do badań włączono od 55 do 340 pacjentów (łącznie przebadano 685 pacjentów) ze zdiagnozowaną ITP, spośród których od 46% do 80% miało zachowaną śledzionę. W badaniach obserwacyjnych uczestniczyli pacjenci:

- o medianie wieku od 50 do 64 lat,
- spośród których od 47% do 61% stanowiły kobiety,
- u których mediana czasu trwania ITP od diagnozy wynosiła od 1,3 roku do 6 lat,
- u których większość (66–95%) stanowili pacjenci po niepowodzeniu ≥ 2 poprzednich linii terapii,
- leczeni uprzednio GKS w 90–100% przypadków (Aneks C, Tabela 69).

We wszystkich badaniach ROM podawano we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz w tygodniu. W większości badań dawka początkowa ROM była zgodna z zarejestrowaną i wynosiła 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (w badaniach Mazza 2016 oraz Khellaf 2011 taką dawkę początkową otrzymało 100% pacjentów, w badaniach Steurer 2017 oraz PLATON 69% oraz 91% pacjentów, natomiast w badaniu Doobaree 2019 nie podano informacji o dawce początkowej ROM). W badaniach Mazza 2016 oraz Khellaf 2011 maksymalna dopuszczalna dawka ROM była zgodna z zarejestrowaną i wynosiła 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (w pozostałych badaniach nie podano informacji o maksymalnej dawce ROM; Aneks C, Tabela 70).

W badaniu Mazza 2016 nie podano informacji o stosowaniu SOC lub terapii ratunkowej. Z kolei we wszystkich pozostałych badaniach dopuszczano stosowanie SOC oraz terapii ratunkowych. Terapie w ramach SOC były stosowane u 37–68% pacjentów (m.in. GKS, IVIG, danazol, dapson, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, rytuksymab), natomiast terapie ratunkowe były stosowane u 9–20% pacjentów z badań (Aneks C, Tabela 69, Tabela 70).

Wszystkie badania, z wyjątkiem Doobaree 2019, stanowiły próby wieloośrodkowe. Sponsorem 3 spośród 5 badań obserwacyjnych była firma Amgen (Aneks C, Tabela 70). Punkty końcowe oceniane w badaniach obejmowały m.in. odpowiedź na leczenie (różnie definiowaną), niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL, odsetki pacjentów, u których wystąpiły krwawienia, liczbę

zgonów oraz bezpieczeństwo terapii. W żadnym z badań nie oceniano jakości życia pacjentów (Aneks C, Tabela 71).

Ocenę wiarygodności badania Mazza 2016 przeprowadzono z użyciem skali NOS dla badań kohortowych, a wiarygodność badania oceniono jako wysoką (9/9 punktów, Aneks D.3). Ocenę wiarygodności pozostałych badań obserwacyjnych przeprowadzono z użyciem skali NICE. Wiarygodność badań była oceniona jako umiarkowana do wysokiej (zakres uzyskiwanych punktów w 8-punktowej skali NICE wynosił od 5 do 8 punktów). Punktów nie przyznano za brak przeprowadzenia badania w wielu ośrodkach (Doobaree 2019), brak jasnej definicji punktów końcowych (PLATON), kierunek retrospektywny badań (Khellaf 2011, Doobaree 2019, PLATON) oraz brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań (Doobaree 2019, PLATON; Aneks D.2).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Aneks C oraz Aneks D.2 i D.3).

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby

W ramach badania Kuter 2008a wykazano, że w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledziona stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także trwałej odpowiedzi na leczenie (Tabela 15). Wartości NNT dla ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie były bardzo niskie (NNT = 2), co świadczy o bardzo wysokiej sile ocenianej interwencji. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych ROM w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 16). Wysoką skuteczność ROM względem grupy kontrolnej, potwierdzoną istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach (Tabela 18).

W wyniku zastosowania ROM wykazano mniejszą konieczność zastosowania SOC w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 17). Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zastosowania terapii ratunkowej w badaniu Kuter 2008a (Tabela 17). Podobnie w badaniu Kuter 2010, zastosowanie terapii ROM zmniejszało potrzebę stosowania terapii ratunkowej, w tym w szczególności zmniejszało zapotrzebowanie na IVIG (blisko 5-krotne obniżenie zużycia IVIG w grupie SOC w porównaniu z grupą ROM, Rozdz. 3.2.1, Tabela 11).

Odpowiedź na leczenie ROM w ramach badań nierandomizowanych uzyskało aż 93–95% pacjentów (ze względu na różne definicje odpowiedzi na leczenie porównanie z randomizowanymi badaniami klinicznymi nie jest możliwe). Odpowiedź ta utrzymywała się przez długi czas (mediana 11 mies. w badaniu Newland 2016). Remisję choroby niewymagającą jakiegokolwiek leczenia ITP uzyskało 32% chorych z badania Newland 2016 (Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21). Zastosowanie terapii ratunkowej było natomiast konieczne u 29% chorych z badania Newland 2016 (17% w badaniu randomizowanym Kuter 2008a; Tabela 22).

Analiza danych pochodzących z przedłużenia badań randomizowanych, w którym ROM stosowano przez okres 5 lat, potwierdziła długoterminową skuteczność terapii. Odpowiedź na leczenie uzyskało aż 97% chorych, a odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez 95% czasu trwania badania (Tabela 19, Tabela 20). Zastosowanie terapii ratunkowej było konieczne jedynie u 11% chorych leczonych ROM (Tabela 22).

Badania randomizowane

Tabela 15.

Odpowiedź na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p**
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (trwała lub przejściowa)							
Kuter 2008a	PLT≥50 tys./mm ³	24	36/41 (88%)	3/21 (14%)	6,15 [2,14; 17,63]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001
Trwała odpowiedź na leczenie (bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej)^a							
Kuter 2008a	PLT≥50 tys./mm ³ utrzymująca się ≥6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej	24	25/41 (61%)	1/21 (5%)	12,80 [1,86; 88,07]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001
Trwała odpowiedź na leczenie (niezależnie od tego czy zastosowano terapię ratunkową)							
Kuter 2008a	PLT≥50 tys./mm ³ utrzymująca się ≥6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia	24	27/41 (66%)	3/21 (14%)	4,61 [1,58; 13,45]	NNT = 2 [2; 4]	bd
Trwała odpowiedź na leczenie (bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej, ze stałą dawką ROM lub PLC)^b							
Kuter 2008a	PLT≥50 tys./mm ³ utrzymująca się ≥6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej, ze stałą dawką ROM lub PLC (dawka utrzymana +/- 1 µg/kg mc. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia)	24	21/41 (51%)	0/21 (0%)	22,52 [1,43; 354,45]	NNT = 2 [2; 3]	0,0001
Przejściowa odpowiedź na leczenie							
Kuter 2008a	PLT≥50 tys./mm ³ ; utrzymująca się ≥4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia	24	11/41 (27%)	2/21 (10%) ^c	2,82 [0,69; 11,56]	0,17 [-0,01; 0,36]	bd
Odpowiedź na leczenie							
Kuter 2010^d	PLT ≥50 tys./mm ³ na każdej zaplanowanej wizycie, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi po zaprzestaniu przypisanego w randomizacji leczenia lub w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej	52	bd	bd	ND	ND	<0,001

OB – okres obserwacji; PLT – liczba płytek krwi

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Definicja zgodna z protokołem do badania, razem z odpowiedzią przejściową wliczana do ogólnej odpowiedzi na leczenie. Prócz tego w badaniu raportowano wynik dla PLT≥50 tys./mm³ utrzymującej się ≥6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia niezależnie od tego czy zastosowano terapię ratunkową (w wierszach poniżej).

b) Dane z raportu EMA 2008.

c) Obliczenia własne na podstawie danych dla ogólnej oraz trwałej odpowiedzi na leczenie.

d) W publikacji głównej do badania podano jedynie zakresy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie uzyskaną pomiędzy 2. a 52. tyg. badania, tj. od 108/152 (71%) do 127/138 (92%) w grupie ROM oraz od 16/62 (26%) do 26/51 (51%) w grupie SOC. Podano także informację, że pacjenci z grupy ROM mieli 2,3 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy SOC (p <0,001). W raporcie clinicaltrials.gov. podano informację o odsetkach pacjentów z odpowiedzią na leczenie na koniec badania, tj. w 52. tyg. terapii, w odniesieniu do liczby pacjentów pozostających nadal w badaniu, tj. 110/122 (90%) oraz 19/38 (50%) odpowiednio w grupach ROM oraz SOC.

Tabela 16.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledziona)

ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p**
N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95%CI]	
41	15,2 tyg. (1,2)	21	1,3 tyg. (0,8)	13,90 [11,07; 16,73]	<0,0001

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

Okres obserwacji: 24 tyg.

Tabela 17.

Konieczność zastosowania terapii ratunkowej lub kolejnej terapii ITP dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p**
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Konieczność zwiększenia dawki ROM lub PLC ≥ 3 razy	Kuter 2008a	12	10/41 (24%)	19/21 (90%)	0,27 [0,15; 0,47]	NNT = 2 [2; 3]	bd
Zastosowanie terapii standardowej (SOC) w trakcie 52 tyg. leczenia w badaniu ^d	Kuter 2010	52	67/154 (44%)	59/75 (79%)	0,55 [0,45; 0,69]	NNT = 3 [3; 5]	bd
>25% redukcja dawki ≥ 1 terapii standardowej (SOC) ^{a,b}	Kuter 2008a	12	4/11 (36%)	2/10 (30%)	1,82 [0,42; 7,87]	0,16 [-0,21; 0,54]	bd
Zaprzestanie stosowania terapii standardowej (SOC) ^{a,b}	Kuter 2008a	12	4/11 (36%)	3/10 (20%)	1,21 [0,36; 4,14]	0,06 [-0,34; 0,47]	bd
Zastosowanie terapii ratunkowej	Kuter 2008a	24	7/41 (17%)	13/21 (62%)	0,28 [0,13; 0,59]	NNT = 3 [2; 5]	0,0004
>25% redukcja GKS ^c	Kuter 2008a	25	5/11 (45%)	2/8 (25%)	1,82 [0,46; 7,11]	0,20 [-0,22; 0,62]	bd
Zaprzestanie stosowania GKS ^c	Kuter 2008a	25	4/11 (36%)	3/8 (38%)	0,97 [0,30; 3,18]	-0,01 [-0,45; 0,43]	bd

ND – nie dotyczy; OB – okres obserwacji; PLT – liczba płytek krwi

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) GKS, azatiopryna lub danazol.

b) Redukcja SOC była dozwolona jedynie w ciągu pierwszych 12 tyg. badania, gdy liczba płytek krwi wynosiła >100 tys./mm³; zwiększenie liczby SOC lub zastosowanie terapii ratunkowej było dozwolone w dowolnym momencie badania wg uznania badacza.

c) Dane z publikacji Michel 2009 (analiza post-hoc). W momencie rozpoczęcia badania GKS stosowało 11/41 (27%) oraz 8/21 (38%) pacjentów odpowiednio z grup ROM oraz SOC.

d) Analiza *post-hoc*, dane dostępne dla 154 oraz 75 pacjentów, odpowiednio dla grupy ROM oraz SOC. Analiza obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ROM lub co najmniej jeden rodzaj SOC, w tym obserwację pacjenta bez stosowania leczenia (ang. *watchful waiting*).

Badania randomizowane – analiza w podgrupach

Tabela 18.

Odpowiedź na leczenie oraz konieczność zastosowania terapii ratunkowej dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledziona) – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie terapii w ramach SOC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu

Definicja punktu końcowego	Pacjenci stosujący inne terapie ITP niż ROM w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu				Pacjenci nie stosujący innych terapii ITP niż ROM w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu				Wartość p dla interakcji
	ROM	SOC	ROM vs SOC		ROM	SOC	ROM vs SOC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (trwała lub przejściowa)									
PLT≥50 tys./mm ³	13/16 (81%)	2/8 (25%)	3,25 [0,96; 11,04]	NNT = 2 [2; 5]	23/25 (92%)	1/13 (8%)	11,96 [1,81; 78,90]	NNT = 2 [1; 2]	0,257
Trwała odpowiedź na leczenie									
PLT≥50 tys./mm ³ utrzymująca się ≥6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej	8/16 (50%)	1/8 (13%)	4,00 [0,60; 26,68]	NNT = 3 [2; 26]	17/25 (68%)	0/13 (0%)	18,85 [1,22; 290,42]	NNT = 2 [2; 3]	0,361
Trwała odpowiedź na leczenie ze stałą dawką ROM lub PLC									
PLT≥50 tys./mm ³ utrzymująca się ≥6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej, ze stałą dawką ROM lub PLC (dawka zmniejszana lub zwiększana o 1 µg/kg mc. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia)	7/16 (44%)	0/8 (0%)	7,94 [0,51; 123,77]	NNT = 3 [2; 7]	14/25 (56%)	0/13 (0%)	15,62 [1,005; 242,64]	NNT = 2 [2; 3]	0,733
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej									
Zastosowanie terapii ratunkowej	5/16 (31%)	4/8 (50%)	0,63 [0,23; 1,71]	-0,19 [-0,60; 0,23]	2/25 (8%)	9/13 (69%)	0,12 [0,03; 0,46]	NNT = 2 [2; 3]	0,052

PLT – liczba płytek krwi

Dane z raportu FDA 2008. Okres obserwacji: 24 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Badania nierandomizowane

Tabela 19.

Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	Definicja odpowiedzi na leczenie	OB [tyg.]	ROM	
			n	N (%)
Odpowiedź na leczenie				
Janssens 2015	PLT ≥ 50 tys./mm ³ oraz ≥ 2 -krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych	bd	187	199 (94%)
	Wzrost PLT o ≥ 20 tys./mm ³ względem wartości wyjściowych	bd	189	199 (95%)
Newland 2016 (ITP ≤ 6 mies.*)	Mediana PLT ≥ 50 tys./mm ³ mierzonych w czasie każdego miesiąca ^a	52	70	75 (93%)
Kuter 2013 (przedłużenie**)	PLT ≥ 50 tys./mm ³ w dowolnym czasie badania ^b	260	191	197 (97%)
Trwała odpowiedź na leczenie				
Newland 2016 (ITP ≤ 6 mies.*) ^c	PLT ≥ 50 tys./mm ³ utrzymująca się ≥ 6 razy w 18–25 tyg. pomiaru	52	55	75 (73%)
Remisja choroby niewymagająca leczenia				
Newland 2016 (ITP ≤ 6 mies.*)	PLT ≥ 50 tys./mm ³ przez 24 następujące po sobie tyg. bez stosowania terapii ITP (ROM, SOC lub terapii ratunkowych)	52	24	75 (32%)

OB – okres obserwacji; PLT – liczba płytek krwi

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤ 6 mies.).

** Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

a) Z wykluczeniem oznaczeń PLT w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej lub po SPL.

b) Z wykluczeniem oznaczeń PLT w ciągu 8 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej.

c) Dane z raportu EMA 2020.

Tabela 20.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM	
			N	Mediana (Q1; Q3)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie				
Newland 2016 (ITP ≤ 6 mies.*)	Liczba miesięcy, w których utrzymywała się odpowiedź na leczenie	52	75	11 mies. (8; 12)
Kuter 2013 (przedłużenie**)	Odsetek czasu, w którym utrzymywała się odpowiedź na leczenie	260	197	95% (78; 100)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie				
Newland 2016 (ITP ≤ 6 mies.*)	Liczba tygodni do uzyskania odpowiedzi na leczenie	52	75	2,1 tyg. [1,1; 3,0] ^a
Czas do uzyskania remisji choroby niewymagającej leczenia				
Newland 2016 (ITP ≤ 6 mies.*)	Liczba tygodni do uzyskania remisji choroby niewymagającej jakiegokolwiek leczenia ITP	52	75	27 tyg. (6–57) ^b

OB – okres obserwacji

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤ 6 mies.).

** Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

a) Mediana [95%CI].

b) Mediana (zakres).

Tabela 21.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymującą się przez określony czas dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)

Liczba miesięcy z odpowiedzią na leczenie	ROM
	n/N (%)
0 mies.	6/75 (8%)
1 mies.	0/75 (0%)
2 mies.	2/75 (3%)
3 mies.	2/75 (3%)
4 mies.	1/75 (1%)
5 mies.	3/75 (4%)
6 mies.	2/75 (3%)
7 mies.	2/75 (3%)
8 mies.	2/75 (3%)
9 mies.	4/75 (5%)
10 mies.	5/75 (7%)
11 mies.	20/75 (27%)
12 mies.	26/75 (35%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

Tabela 22.

Zastosowanie terapii ratunkowej dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM
		n/N (%)
Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*)	52	22/75 (29%)
Kuter 2013 (przedłużenie**)	12	22/197 (11%)

OB – okres obserwacji;

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

** Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

4.2. Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia splenektomii

W ramach badania Kuter 2010 wykazano, że stosowanie ROM w porównaniu z SOC w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledziona wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka niepowodzenia terapii, definiowanej jako spadek liczby płytek krwi przy stosowaniu ROM o najwyższej możliwej dawce lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL). Ponadto stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem konieczności przeprowadzenia zabiegu SPL (Tabela 23). Czas do niepowodzenia terapii oraz czas do konieczności przeprowadzenia SPL był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM w porównaniu z SOC (Tabela 24).

Analiza danych pochodzących z nierandomizowanego badania potwierdziła wyniki obserwowane w badaniach randomizowanych. Odsetek pacjentów leczonych ROM, u których doszło do niepowodzenia terapii wynosił zaledwie 9% (11% w randomizowanym badaniu Kuter 2010), a tylko u 1% chorych konieczne było przeprowadzenie zabiegu SPL (9% w randomizowanym badaniu Kuter 2010; Tabela 25).

Badania randomizowane

Tabela 23.

Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia SPL dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledzioną)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p**
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	
Niepowodzenie terapii z włączeniem pacjentów utraconych z badania*^c							
Kuter 2010	PLT ≤20 tys./mm ³ przez 4 następujące po sobie tyg. leczenia stałą maksymalną dawką ROM (10 µg/kg) lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL) z powodu wystąpienia AE lub krwawienia	52	18/157 (11%)	23/77 (30%)	0,38 [0,22; 0,67]^a	6 [4; 15]	<0,001
Niepowodzenie terapii z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania							
Kuter 2010	PLT ≤20 tys./mm ³ przez 4 następujące po sobie tyg. leczenia stałą maksymalną dawką ROM (10 µg/kg) lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL) z powodu wystąpienia AE lub krwawienia	52	6/157 (4%)	10/77 (13%)	0,29 [0,11; 0,78]^e	11 [6; 93]	0,0089
Konieczność przeprowadzenia SPL z włączeniem pacjentów utraconych z badania*^d							
Kuter 2010	Przeprowadzenie zabiegu SPL	52	14/157 (9%)	28/77 (36%)	0,25 [0,14; 0,44]^b	4 [3; 7]	<0,001
Konieczność przeprowadzenia SPL z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania							
Kuter 2010	Przeprowadzenie zabiegu SPL	52	2/157 (1%)	15/77 (20%)	0,07 [0,02; 0,28]^f	6 [4; 11]	<0,0001

OB – okres obserwacji; PLT – liczba płytek krwi

* Biorąc pod uwagę długość okresu leczenia założono, że niektórzy pacjenci mogą zaprzestać udziału w badaniu, w związku z czym pacjent, który otrzymał jakiegokolwiek leczenie w ramach badania, a następnie został utracony z badania był liczony jako pacjent, u którego wystąpiło zarówno niepowodzenie terapii, jak i SPL.

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,31 [0,15; 0,61].

b) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,17 [0,08; 0,35].

c) Przyczyną niepowodzenia terapii były: duże krwawienie (u 3 pacjentów z grupy ROM i 6 pacjentów z grupy SOC), brak skuteczności (odpowiednio u 2 i 4 pacjentów) oraz zmiana leczenia z powodu poważnych AE lub krwawienia (1 pacjent w każdej grupie); pacjenci mogli mieć więcej niż jedną przyczynę niepowodzenia leczenia. W publikacji Rummel 2009 podano inne liczebności, tj. 19/157 (12%) oraz 21/77 (27%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

d) W publikacji Rummel 2009 podano inne liczebności, j. 13/157 (8%) oraz 27/77 (35%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

e) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,26 [0,09; 0,75].

f) OR [95%CI] raportowane przez autorów badania: 0,05 [0,01; 0,24].

Tabela 24.

Czas do niepowodzenia terapii dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p**
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95%CI]	
Czas do niepowodzenia terapii	41	bd ^a	21	bd	ND	0,02
Czas do przeprowadzenia SPL	41	bd ^a	21	bd	ND	<0,001

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

Okres obserwacji: 52 tyg.

a) Podano informację, że czas do niepowodzenia terapii oraz konieczności przeprowadzenia SPL był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM w porównaniu z SOC.

Badania nierandomizowane

Tabela 25.

Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia SPL dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*) populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	ROM
		n/N (%)
Niepowodzenie terapii	PLT ≤20 tys./mm ³ przez 4 następujące po sobie tyg. leczenia dawką ROM 10 µg/kg lub konieczność zmiany terapii lub zgon	7/75 (9%)
Konieczność zmiany terapii	Zmiana terapii	4/75 (5%)
Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	1/75 (1%)
Brak odpowiedzi na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	1/75 (1%)
Zgon	Zgon	1/75 (1%)

PLT – liczba płytek krwi

Okres obserwacji: 52 tyg.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

4.3. Krwawienia

Pomiędzy terapiami ROM oraz SOC stosowanymi w populacji z ITP z zachowaną śledziona nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia krwawień, w tym krwawień ≥2. stopnia oraz ≥3. stopnia. Jednakże, zgodnie z analizą statystyczną przeprowadzoną przez autorów badania Kuter 2010 [30], stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania krwawień niezależnie od stopnia nasilenia ($p = 0,001$) oraz krwawień ≥3. stopnia ($p = 0,02$; Tabela 26).

Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. *bleeding-related episodes*), definiowanych jako obecność zdarzenia związanego z krwawieniem i/lub zastosowanie terapii ratunkowej. Ponadto w grupie ROM w porównaniu z SOC istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia BREs, podczas których jako terapię ratunkową zastosowano immunoglobuliny (IVIg i/lub IV anty-D; Tabela 27, Tabela 28).

W badaniu nierandomizowanym Newland 2016 występowanie zdarzeń związanych z krwawieniem u pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM raportowano u 31% chorych (Tabela 29). Jest to odsetek niższy niż w grupie leczonej ROM w randomizowanych badaniach klinicznych (52% pacjentów z krwawieniami niezależnie od stopnia nasilenia w badaniu Kuter 2010).

W długoterminowym badaniu Kuter 2013 częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem raportowano wyłącznie dla wspólnej grupy pacjentów z zachowaną śledzioną oraz tych będących po zabiegu SPL (Tabela 29). Krwawienia występowały u 57% chorych, a więc był to wynik porównywalny z tym uzyskanym w grupie leczonej ROM w randomizowanym badaniu klinicznym Kuter 2010 (52% chorych). Co istotne, stosowanie ROM w 5-letnim okresie czasu wiązało się z występowaniem krwawień głównie o łagodnym nasileniu (większość to krwawienia 1–2. stopnia), a u żadnego pacjenta nie odnotowano ciężkich i śmiertelnych krwawień (4–5. stopnia; Wykres 1).

Badania randomizowane

Tabela 26.
Ryzyko krwawień dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		p**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
Krwawienia ogółem						
Kuter 2010	52	80/154 (52%)	40/75 (53%)	0,97 [0,75; 1,26]	-0,01 [-0,15; 0,12]	0,001
Krwawienia ≥2. stopnia						
Kuter 2008a^a	24	4/42 (10%)	6/20 (30%)	0,32 [0,10; 1,0002] ^b	-0,20 [-0,42; 0,01]	bd
Kuter 2010	52	20/154 (13%)	13/75 (17%)	0,75 [0,39; 1,42]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,17
Krwawienia ≥3. stopnia						
Kuter 2008a^a	24	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89] ^c	-0,002 [-0,12; 0,11]	bd
Kuter 2010	52	5/154 (3%)	5/75 (7%)	0,49 [0,15; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,02

OB – okres obserwacji;

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA 2008.

b) OR [95%CI] z raportu EMA 2008: 0,25 [0,06; 1,00].

c) OR [95%CI] z raportu EMA 2008: 0,95 [0,08; 11,14].

Tabela 27.
Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. *bleeding-related episodes*) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledzioną)

Punkt końcowy	ROM				SOC				ROM vs SOC
	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	RR [95%CI] ^a
BRE ogółem	41	963	49	5,1	21	413	55	13,3	0,38 [0,25; 0,57]

Punkt końcowy	ROM				SOC				ROM vs SOC	
	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	RR [95%CI] ^a	
BRE z zastosowaniem immunoglobulin (IVIG i/lub IV anty-D)	41	963	11	1,1	21	413	29	7,0	0,16 [0,07; 0,34]	
BRE z zastosowaniem GKS	41	963	16	1,7	21	413	9	2,2	0,76 [0,32; 2,00]	
BRE wg PLT	<50 tys./mm³	41	296	33	11,1	21	335	48	14,3	bd
	≥50 tys./mm³	41	667	16	2,4	21	78	7	9,0	bd

BRE – epizody związane z krwawieniem (ang. *bleeding-related episodes*) definiowane jako obecność możliwego do zidentyfikowania zdarzenia związanego z krwawieniem i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIG, IV anty-D, GKS, transfuzja płytek krwi)
Dane z publikacji Weitz 2012 (analiza *post-hoc*). Okres obserwacji: 24 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

a) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 28.

Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. *bleeding-related episodes*) dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledzioną)

Punkt końcowy	ROM				SOC				ROM vs SOC	
	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	RR [95%CI] ^a	
BRE ogółem	154	7087	220	3,1	70	2571	241	9,4	0,33 [0,27; 0,40]	
BRE z zastosowaniem immunoglobulin^b	154	7087	17	0,2	70	2571	123	4,8	0,05 [0,03; 0,08]	
Zdarzenia włączone do BRE^b	Krwawienia^c	154	7087	262	3,7	70	2571	144	5,6	0,66 [bd]
	IV anty-D	154	7087	1	0,0	70	2571	9	0,4	0,04 [bd]
	IVIG	154	7087	19	0,3	70	2571	127	4,9	0,05 [bd]
	IV GKS	154	7087	8	0,1	70	2571	9	0,4	0,32 [bd]
	Transfuzje płytek krwi	154	7087	24	0,3	70	2571	20	0,8	0,44 [bd]
	Wszystkie zdarzenia	154	7087	314	4,4	70	2571	309	12,0	0,37 [bd]
BRE z zastosowaniem IVIG^d	154	7087	17	0,2	70	2571	115	4,5	bd	
BRE z zastosowaniem IV anty-D^e	154	7087	1	0,01	70	2571	8	0,3	bd	
BRE z zastosowaniem IV GKS^d	154	7087	8	0,1	70	2571	6	0,2	bd	
BRE z zastosowaniem transfuzji płytek krwi^d	154	7087	14	0,2	70	2571	18	0,7	bd	
BRE ogółem wg PLT	<50 tys./mm³	154	684	bd	13,3	70	1649	bd	11,7	bd
	≥50 tys./mm³	154	6403	bd	2	70	922	bd	5,2	bd
	<30 tys./mm³	154	281	bd	19,6	70	952	bd	13	bd
	≥30 tys./mm³	154	6806	bd	2,4	70	1619	bd	7,2	bd
BRE z zastosowaniem immunoglobulin wg PLT	<50 tys./mm³	154	684	bd	1,9	70	1649	bd	6,2	bd
	≥50 tys./mm³	154	6403	bd	0,1	70	922	bd	2,3	bd
	<30 tys./mm³	154	281	bd	3,6	70	952	bd	6,7	bd

Punkt końcowy	ROM				SOC				ROM vs SOC
	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	N	Pacjento-tygodnie	BRE (liczba zdarzeń)	BRE/100 pacjento-tygodni	RR [95%CI] ^a
≥30 tys./mm³	154	6806	bd	0,1	70	1619	bd	3,6	bd
<50 tys./mm³	154	684	bd	1	70	1649	bd	0,2	bd
≥50 tys./mm³	154	6403	bd	0,1	70	922	bd	0	bd
<30 tys./mm³	154	281	bd	1,4	70	952	bd	0,1	bd
≥30 tys./mm³	154	6806	bd	0,1	70	1619	bd	0,2	bd

BRE – epizody związane z krwawieniem (ang. *bleeding-related episodes*) definiowane jako obecność możliwego do zidentyfikowania zdarzenia związanego z krwawieniem i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIg, IV anty-D, GKS, transfuzja płytek krwi); PLT – liczba płytek krwi

Dane z publikacji Stasi 2012 (analiza *post-hoc*). Okres obserwacji: 52 tyg.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) Immunoglobuliny obejmują IVIG oraz IV anty-D. Ponadto jedno zdarzenie BRE mogło zawierać kilka zdarzeń, w związku z tym liczba BRE z zastosowaniem immunoglobulin jest mniejsza niż suma zdarzeń z zastosowaniem IVIG oraz IV anty-D.

c) Jakiegokolwiek krwawienie (bez względu na stopień ciężkości) odnotowane jako AE w trakcie badania.

d) Szczegółowe BRE z uwzględnieniem rodzaju terapii ratunkowej.

Badania nierandomizowane

Tabela 29.
Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem dla ROM w terapii ITP

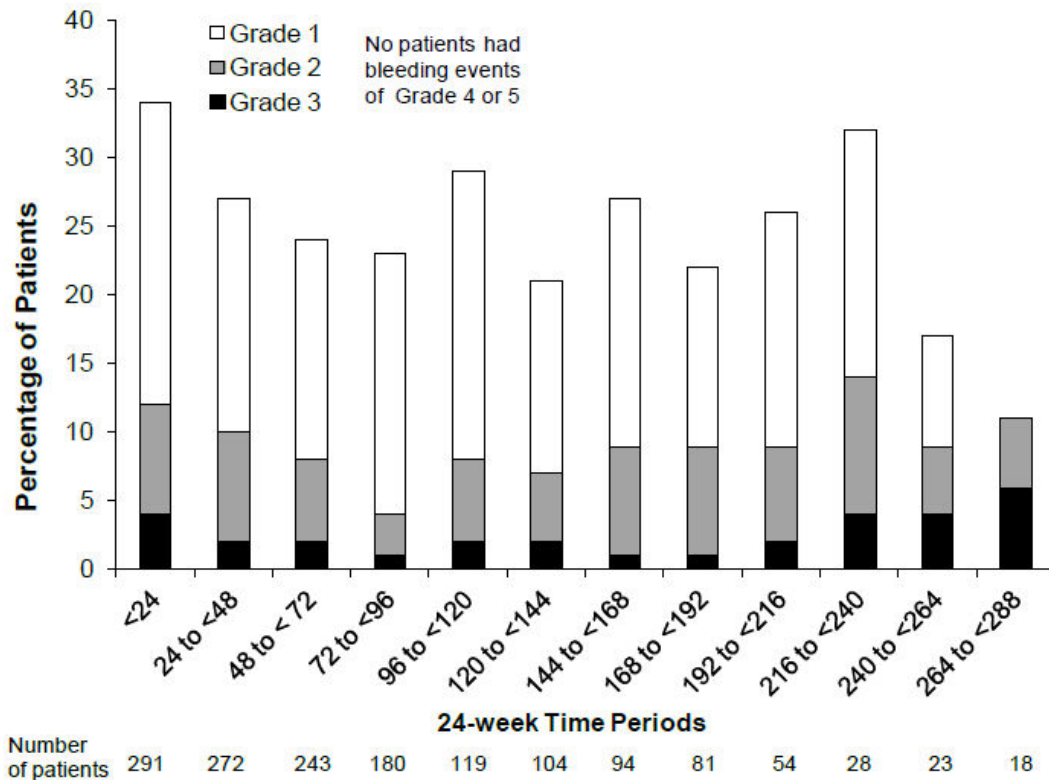
Badanie	OB [tyg.]	Populacja	ROM
			n/N (%)
Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*)	52	Pacjenci z zachowaną śledziona	23/75 (31%)
Kuter 2013 (przedłużenie**)	260	Pacjenci z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL	166/291 (57%)

OB – okres obserwacji;

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

** Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Wykres 1.
Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem z podziałem na stopnie nasilenia dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)



Źródło: Kuter 2013.

4.4. Zgony

Liczba zgonów obserwowanych w badaniach była bardzo niska. Spośród 196 pacjentów leczonych ROM w badaniach randomizowanych zmarły 2 osoby. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu (Tabela 30).

Podobnie w nierandomizowanym badaniu, spośród 75 pacjentów leczonych ROM zmarła 1 osoba. Niski współczynnik śmiertelności utrzymywał się także przy długotrwałym leczeniu ROM, co potwierdzono w przedłużeniu badań Kuter 2013 (Tabela 31).

Badania randomizowane

Tabela 30.
Ryzyko zgonu dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Kuter 2008a ^a	36	1/42 (1%) ^b	0/20 (0%)	1,47 [0,06; 34,46]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
	52	1/154 (1%) ^c	2/75 (3%) ^c	0,24 [0,02; 2,64]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Kuter 2010	78	1/154 (1%)	5/75 (7%) ^d	0,10 [0,01; 0,82]	NNT = 17 [9; 433]	bd

OB – okres obserwacji

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

b) Przyczyna zgonu: krwotok wewnętrzny. Nie podano informacji czy był to zgon związany z leczeniem.

c) Przyczyny zgonów w grupie ROM: zapalenie płuc, w grupie SOC: niewydolność wątroby i zatrzymanie akcji serca. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem.

d) Przyczyny 3 dodatkowych zgonów w grupie SOC w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia w ramach badania: przerzutowy rak płuca, niewydolność lewej komory, nowotwór wątroby. Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem.

Badania nierandomizowane

Tabela 31.
Ryzyko zgonu dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	
		n/N (%)	Współczynnik śmiertelności [100 pacjento-tygodni]
Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*)	52	1/75 (1%)	bd
Kuter 2013 (przedłużenie**)	260	bd (N = 197)	0,11

OB – okres obserwacji;

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

** Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

4.5. Zdarzenia niepożądane

Populację docelową w analizie bezpieczeństwa terapii stanowią wyłącznie pacjenci z ITP z zachowaną śledziona, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono wyniki zarówno dla populacji z zachowaną śledziona, jak i dla populacji łącznej – tj. osób z zachowaną śledziona oraz będących po SPL. Warto wskazać, że wyniki raportowane w populacji pacjentów z zachowaną śledziona oraz będących po SPL są spójne z wynikami raportowanymi wśród pacjentów z zachowaną śledziona, a więc profil bezpieczeństwa ROM nie różni się w zależności od przebiegu lub nie zabiegu SPL.

Populacja z zachowaną śledziona

W populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledziona pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem, w tym AE ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia,
- poważnych AE (ang. *severe AE*),
- AE zagrażających życiu,
- AE ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia uznanych za związane z leczeniem,
- AE prowadzących do zaprzestania terapii,
- SAE uznanych za związane z leczeniem (Tabela 32).

W ramieniu ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 znamienne statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia SAE ogółem, natomiast wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami. Z kolei w grupie ROM w porównaniu z SOC, w badaniu Kuter 2010 wyższe było ryzyko wystąpienia AE uznanych za związane z leczeniem, jednak była to różnica na granicy istotności statystycznej, a wyniki badania Kuter 2008a wskazują na brak różnic pomiędzy grupami (Tabela 32).

W badaniu Kuter 2010 w grupie ROM istotnie statystycznie niższe niż w grupie SOC było ryzyko wystąpienia SAE – trombocytopenii (Tabela 36). W badaniu Kuter 2008a ryzyko wystąpienia nieukładowych zawrotów głowy w ramieniu ROM w porównaniu z ramieniem kontrolnym pozostaje nieokreślone. Wyniki parametru względnego (RR) wskazują na brak istotności statystycznej dla porównania ROM vs SOC, natomiast wartość NNH wynosi 6 [3; 27] (Tabela 33). Analiza pozostałych poszczególnych AE (Tabela 33, Tabela 35), AE uznanych za związane z leczeniem (Tabela 34) oraz SAE (Tabela 36) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ROM oraz SOC.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM w populacji z ITP z zachowaną śledziona w ramach badań nierandomizowanych są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego AE raportowano u 84% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010), natomiast wystąpienie przynajmniej jednego SAE u 19% (12% oraz 23% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 15\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (16%) i ból stawów (15%; Aneks E.2).

Populacja łączna obejmująca pacjentów z zachowaną śledzioną oraz będących po splenektomii

W populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną oraz w populacji pacjentów po przebytej SPL pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem,
- SAE ogółem,
- SAE uznanych za związane z leczeniem (Tabela 37).

Pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych AE (Tabela 38). Jednocześnie zwiększone ryzyko wystąpienia nieukładowych zawrotów głowy, bólu mięśni oraz bólu brzucha w ramieniu ROM w porównaniu z ramieniem kontrolnym pozostaje nieokreślone. Wyniki parametru względnego (RR) dla tych zdarzeń niepożądanych wskazują na brak istotności statystycznej dla porównania ROM vs SOC, natomiast wartości NNH wynoszą odpowiednio: 6 [3; 12], 8 [4; 33] oraz 9 [5; 30] (Tabela 38). Pomiędzy ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych SAE (Tabela 39).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ROM w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną oraz będących po SPL w ramach badania nierandomizowanego są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego AE raportowano u 93% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010), natomiast wystąpienie przynajmniej jednego SAE u 30% (12% oraz 23% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Najczęściej raportowanym SAE była trombocytopenia lub pogorszenie lub nawrót ITP (7%). Z kolei do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 20\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (29%) i ból stawów (20%; Aneks E.2).

Wyniki bezpieczeństwa długoterminowego stosowania ROM w ramach przedłużenia badania trwającego 5 lat są zbliżone do wyników uzyskanych w ramieniu ROM z badań randomizowanych. Wystąpienie przynajmniej jednego AE raportowano u 98% pacjentów (95% oraz 100% w badaniach randomizowanych Kuter 2008a oraz Kuter 2010). Do najczęściej raportowanych SAE uznanych za związane z leczeniem należały trombocytopenia oraz zwiększenie stężenia retykuliny w szpiku kostnym, jednak występowały bardzo u pojedynczych pacjentów (1%).

Z kolei do najczęściej raportowanych (występujących u $\geq 30\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały:

- ból głowy (38%, w tym ból głowy uznany za związany z leczeniem u 7%),
- zapalenie nosa i gardła (34%),
- zmęczenie (32%),
- stłuczenie (31%; Aneks E.2).

Tabela 32.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM		SOC		ROM vs SOC		Wartość p**
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
AE ogółem								
Kuter 2008a^a	bd	42/42 (100%)	19/20 (95%)	1,06 [0,94; 1,20]	0,05 [-0,07; 0,17]			bd
Kuter 2010	52 ^b	146/154 (95%)	69/75 (92%)	1,03 [0,95; 1,11]	0,03 [-0,04; 0,10]			bd
	26 ^c	11/31 (36%)	18/42 (43%)	0,83 [0,46; 1,49]	-0,07 [-0,30; 0,15]			bd
AE ≥3. stopnia								
Kuter 2010^a	52	54/154 (35%)	31/75 (41%)	0,85 [0,60; 1,20]	-0,06 [-0,20; 0,07]			bd
AE ≥4. stopnia								
Kuter 2010^a	52	6/154 (4%)	12/75 (16%)	0,24 [0,10; 0,62]	NNT = 9 [5; 31]			bd
Poważne AE (ang. severe)								
Kuter 2008a^{a,e}	bd	8/42 (19%)	5/20 (25%)	0,76 [0,29; 2,03]	-0,06 [-0,28; 0,16]			bd
AE zagrażające życiu (ang. life-threatening)								
Kuter 2008a^a	bd	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]	-0,002 [-0,12; 0,11]			bd
AE uznane za związane z leczeniem								
Kuter 2008a^a	bd	11/42 (26%)	4/20 (20%)	1,31 [0,48; 3,61]	0,06 [-0,16; 0,28]			bd
Kuter 2010^a	52	82/154 (53%)	29/75 (39%)	1,38 [0,999; 1,90]	NNH = 6 [3; 96]			bd
AE ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem								
Kuter 2010^a	52	13/154 (8%)	9/75 (12%)	0,70 [0,31; 1,57]	-0,04 [-0,12; 0,05]			bd
AE ≥4. stopnia uznane za związane z leczeniem								
Kuter 2010^a	52	0/154 (0%)	3/75 (4%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,01]			bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii i utraty z badania								
Kuter 2008a^a	bd	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]	-0,002 [-0,12; 0,11]			bd
SAE ogółem								
Kuter 2008a^a	bd	5/42 (12%)	3/20 (15%)	0,79 [0,21; 3,00]	-0,03 [-0,22; 0,15]			bd
Kuter 2010	78	35/154 (23%)	28/75 (37%)	0,61 [0,40; 0,92]	NNT = 7 [4; 56]			bd
SAE uznane za związane z leczeniem								
Kuter 2008a^d	bd	0/42 (0%)	0/20 (0%)	ND	ND			bd
Kuter 2010^f	78	7/154 (5%)	6/75 (8%)	0,57 [0,20; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,04]			bd

OB – okres obserwacji; * Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

b) Dane z publikacji Rummel 2009. W publikacji Kuter 2009 podano inne liczebności, tj. 147/154 (96%) oraz 69/75 (92%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC, z kolei w raporcie clinicaltrialsregister.eu podano liczebności 149/154 (97%) oraz 67/75 (89%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

c) Dane z publikacji Kuter 2009. Raportowano AE ogółem, które wystąpiły podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji (pomiędzy 52. a 78. tyg. badania). Dane nie obejmują wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

d) Dane z publikacji Kuter 2007a.

e) W raporcie FDA 2008 podano inne liczebności, tj. 10/42 (24%) oraz 6/20 (30%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

f) W raporcie clinicaltrialsregister.eu podano inne liczebności, tj. 36/154 (23%) oraz 28/75 (37%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

Tabela 33.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Zmęczenie	15/42 (36%)	7/20 (35%)	1,02 [0,50; 2,10]	0,01 [-0,25; 0,26]
Słuczenie	13/42 (31%)	7/20 (35%)	0,88 [0,42; 1,87]	-0,04 [-0,29; 0,21]
Ból głowy	11/42 (26%)	6/20 (30%)	0,87 [0,38; 2,02]	-0,04 [-0,28; 0,20]
Krwawienie z nosa	11/42 (26%)	3/20 (15%)	1,75 [0,55; 5,57]	0,11 [-0,09; 0,32]
Ból stawów	10/42 (24%)	5/20 (25%)	0,95 [0,37; 2,42]	-0,01 [-0,24; 0,22]
Nieukładowe zawroty głowy	7/42 (17%)	0/20 (0%)	7,33 [0,44; 122,26]	NNH = 6 [3; 27]
Ból brzucha	5/42 (12%)	0/20 (0%)	5,37 [0,31; 92,65]	0,12 [-0,01; 0,24]
Ból ramienia	5/42 (12%)	0/20 (0%)	5,37 [0,31; 92,65]	0,12 [-0,01; 0,24]

Brak danych o okresie obserwacji.

Raportowano 5 najczęściej występujących AE oraz AE występujące o $\geq 10\%$ częściej w ramieniu ROM niż SOC.

Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Tabela 34.
Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Ból głowy	5/42 (12%)	2/20 (10%)	1,19 [0,25; 5,61]	0,02 [-0,14; 0,18]
Ból stawów	3/42 (7%)	0/20 (0%)	3,42 [0,18; 63,19]	0,07 [-0,03; 0,18]
Siniac w miejscu wstrzyknięcia	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]	-0,002 [-0,12; 0,11]

Brak danych o okresie obserwacji.

Raportowano 3 najczęściej występujące AE uznane za związane z leczeniem.

Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Tabela 35.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Zdarzenia zakrzepowe	6/154 (4%)	2/75 (3%)	1,46 [0,30; 7,07]	0,01 [-0,04; 0,06]
Nowotwory hematologiczne lub MDS	0/154 (0%)	2/75 (2%)	0,10 [0,005; 2,02]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Krwawienie z nosa ^a	bd	17/75 (23%)	ND	ND
Zapalenie nosa i gardła ^a	35/154 (23%)	14/75 (19%)	1,22 [0,70; 2,12]	0,04 [-0,07; 0,15]
Słuczenie ^a	bd	14/75 (19%)	ND	ND
Ból głowy ^a	54/154 (35%)	bd	ND	ND
Zmęczenie ^a	42/154 (27%)	bd	ND	ND

MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndrome*); ND – nie dotyczy

Okres obserwacji: 78 tyg.

a) Dane z publikacji Rummel 2009.

Tabela 36.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledzoną)

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

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

MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndrome*)
Okres obserwacji: 78 tyg.

Tabela 37.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)***

Badanie	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
AE ogółem						
Kuter 2008a***	36	84/84 (100%)	39/41 (95%)	1,06 [0,98; 1,14]	0,05 [-0,03; 0,12]	bd
SAE ogółem^a						
Kuter 2008a***	36	14/84 (17%)	8/41 (20%)	0,85 [0,39; 1,87]	-0,03 [-0,17; 0,12]	bd
SAE uznane za związane z leczeniem						
Kuter 2008a***	36	2/84 (2%)	0/41 (0%)	2,47 [0,12; 50,31]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd

OB – okres obserwacji

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

*** Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzioną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b).

a) Dane z publikacji Jamali 2009.

Tabela 38.

Zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup^a dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)**

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Ból głowy	29/84 (35%)	13/41 (32%)	1,09 [0,64; 1,86]	0,03 [-0,15; 0,20]
Zmęczenie	28/84 (33%)	12/41 (29%)	1,14 [0,65; 2,00]	0,04 [-0,13; 0,21]
Krwawienie z nosa	27/84 (32%)	10/41 (24%)	1,32 [0,71; 2,45]	0,08 [-0,09; 0,24]
Artralgia	22/84 (26%)	8/41 (20%)	1,34 [0,65; 2,75]	0,07 [-0,09; 0,22]

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Stłuczenie	21/84 (25%)	10/41 (24%)	1,03 [0,53; 1,97]	0,01 [-0,15; 0,17]
Wybroczyny	14/84 (17%)	9/41 (22%)	0,76 [0,36; 1,61]	-0,05 [-0,20; 0,10]
Biegunka	14/84 (17%)	6/41 (15%)	1,14 [0,47; 2,75]	0,02 [-0,11; 0,15]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14/84 (17%)	5/41 (12%)	1,37 [0,53; 3,54]	0,04 [-0,08; 0,17]
Nieukładowe zawroty głowy	14/84 (17%)	0/41 (0%)	14,33 [0,88; 234,43]	NNH = 6 [3; 12]
Bezsenność	13/84 (16%)	3/41 (7%)	2,12 [0,64; 7,01]	0,08 [-0,03; 0,19]
Ból mięśni	12/84 (14%)	1/41 (2%)	5,86 [0,79; 43,52]	NNH = 8 [4; 33]
Ból pleców	11/84 (13%)	4/41 (10%)	1,34 [0,46; 3,96]	0,03 [-0,08; 0,15]
Nudności	11/84 (13%)	4/41 (10%)	1,34 [0,46; 3,96]	0,03 [-0,08; 0,15]
Ból kończyn dolnych	11/84 (13%)	2/41 (5%)	2,68 [0,62; 11,56]	0,08 [-0,02; 0,18]
Kaszel	10/84 (12%)	7/41 (17%)	0,70 [0,29; 1,70]	-0,05 [-0,19; 0,08]
Niepokój	9/84 (11%)	5/41 (12%)	0,88 [0,31; 2,45]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Krwawienie z dziąseł	9/84 (11%)	5/41 (12%)	0,88 [0,31; 2,45]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Ból brzucha	9/84 (11%)	0/41 (0%)	9,39 [0,56; 157,46]	NNH = 9 [5; 30]
Zapalenie nosa i gardła	7/84 (8%)	7/41 (17%)	0,85 [0,31; 2,29]	-0,02 [-0,11; 0,08]
Wylewy podskórne (ang. ecchymosis)	6/84 (7%)	6/41 (15%)	0,49 [0,17; 1,42]	-0,07 [-0,20; 0,05]
Zakrzepica^b	2/84 (2%)	1/41 (2%)	0,98 [0,09; 10,46]	-0,001 [-0,06; 0,06]

Okres obserwacji: 36 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzioną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b).

a) Chyba, że zaznaczono inaczej.

b) Zdarzenie niepożądane raportowane niezależnie od częstości występowania.

Tabela 39.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)**

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Krwotok z układu pokarmowego	2/84 (2%)	0/41 (0%)	2,47 [0,12; 50,31]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2/84 (2%)	2/41 (5%)	0,49 [0,07; 3,34]	-0,02 [-0,10; 0,05]
Krwotok wewnętrzczaszkowy	1/84 (1%)	1/41 (2%)	0,49 [0,03; 7,61]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Obrzęk naczynioruchowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Chłoniak z komórek B	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zaburzenia szpiku kostnego	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Udar mózgu	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wylewy podskórne (ang. <i>ecchymosis</i>)	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Krwawienie z nosa	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Obecność krwi w kale	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Uraz głowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nadwrażliwość	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nadciśnienie	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Hipowolemia	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
ITP	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wybroczyny na błonie śluzowej jamy ustnej	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wysięk osierdziowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zatorowość obwodowa	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Niedokrwienie obwodowe	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wypadek drogowy	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Złamanie mostka	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Próba samobójcza	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. <i>pneumonia</i>)	0/84 (0%)	2/41 (5%)	0,10 [0,005; 2,01]	-0,05 [-0,12; 0,03]
Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Krwotok mózgowy	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Zespół Evansa	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Krwotok z żołądka	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Ból głowy	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Wybroczyny	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Pierwotne atypowe zapalenie płuc	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Zator tętnicy płucnej	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Skaza krwotoczna	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]

Okres obserwacji: 36 tyg.

Dane z raportu FDA 2008.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzoną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b).

4.6. Jakość życia

Jakość życia pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną oceniano przy użyciu kwestionariuszy ITP-PAQ oraz EQ-5D.

Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie:

- zdrowia fizycznego (aktywności fizycznej) – na podstawie wyników badania Kuter 2008a (Tabela 40, Wykres 2),
- zdrowia emocjonalnego (strach) – na podstawie wyników badania Kuter 2010 (Tabela 41).

Ponadto, pomimo braku różnic pomiędzy grupami na podstawie własnych obliczeń autorów niniejszej AKL, autorzy badania Kuter 2010 wskazali w publikacji Kuter 2010a [30], że stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną poprzez zmianę wyników kwestionariusza ITP-PAQ względem wartości wyjściowych w zakresie: objawów ($p = 0,01$), zdrowia fizycznego (niepokój, $p = 0,08$), zdrowia fizycznego (aktywność, $p = 0,02$), zdrowia emocjonalnego (psychologicznego, $p = 0,049$), aktywności społecznej ($p = 0,002$) oraz ogólnej jakości życia ($p = 0,02$). W żadnej z ww. domen nie uzyskano klinicznie istotnej różnicy pomiędzy grupami ROM oraz SOC (Tabela 41).

W grupie badanej stosującej ROM po 24 tyg. terapii nastąpiła poprawa wyników względem wartości wyjściowych zarówno w skali EQINDEX, jak i skali EQVAS kwestionariusza EQ-5D, natomiast w grupie kontrolnej stosującej SOC nastąpiło pogorszenie jakości życia ocenianej w skali EQINDEX. Pomędzy grupami ROM oraz SOC nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w jakości życia ocenianej w ramach kwestionariusza EQ-5D (Tabela 42).

W żadnym z badań nierandomizowanych oraz w badaniu długoterminowym nie raportowano wyników odnośnie do jakości życia pacjentów.

Tabela 40.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 24. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledzioną)

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p^{**}
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]***	
Objawy	41	10,64 (2,82)	21	8,76 (4,70)	1,88 [-8,86; 12,62]	>0,05
Zdrowie fizyczne (niepokój)	41	9,70 (4,67)	21	6,18 (4,46)	3,52 [-9,14; 16,18]	>0,05
Zmęczenie	41	9,23 (4,23)	21	5,94 (4,94)	3,29 [-9,46; 16,04]	>0,05
Zdrowie fizyczne (aktywność fizyczna)	41	23,80 (6,11)	21	1,25 (6,34)	22,55 [5,29; 39,81]	0,0458
Zdrowie emocjonalne (strach)	41	8,06 (2,82)	21	1,25 (4,22)	6,81 [-3,14; 16,76]	>0,05
Zdrowie emocjonalne (psychologiczne)	41	9,70 (5,17)	21	5,00 (4,94)	4,70 [-9,32; 18,72]	>0,05

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p**	
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]***		
Praca	41	-3,22 (4,47)	21	1,72 (2,34)	-4,94 [-14,83; 4,95]	>0,05	
Aktywność społeczna	41	4,77 (3,05)	21	-2,04 (4,70)	6,81 [-4,17; 17,79]	>0,05	
Zdolność reprodukcyjna kobiet	Ogółem	41	9,47 (3,76)	21	0,54 (6,81)	8,93 [-6,32; 24,18]	>0,05
	Objawy menstruacyjne ^a	41	16,99 (7,75)	21	-37,29 (10,81)	54,28 [28,21; 80,35]	>0,05
	Płodność ^a	41	-0,40 (2,12)	21	-2,28 (4,94)	1,88 [-8,66; 12,42]	>0,05
Ogólna jakość życia	41	11,11 (4,94)	21	2,19 (5,40)	8,92 [-5,42; 23,26]	>0,05	

Okres obserwacji: 24 tyg. Dane z publikacji George 2009.

Dane odczytano z wykresu (Wykres 2). Wzrost wyniku oznacza poprawę jakości życia.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

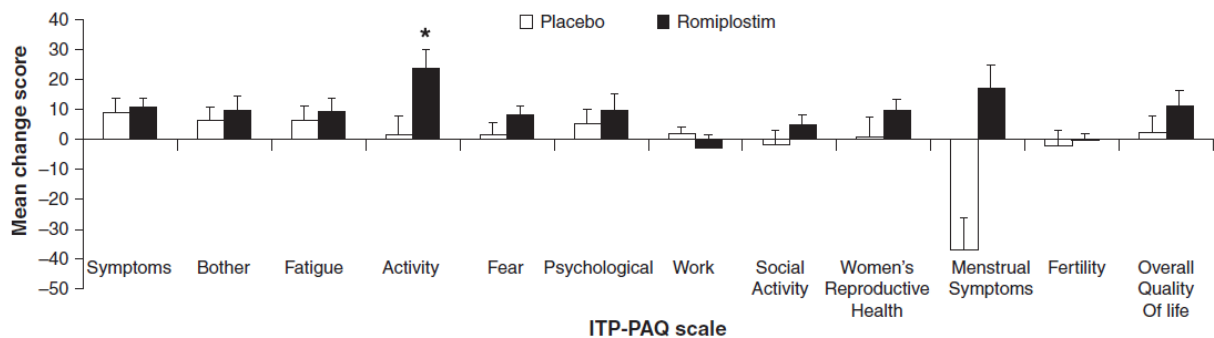
** Wartość p raportowana przez autorów badania.

*** Obliczenia własne.

a) Objawy menstruacyjne oraz płodność są podkategoriami należącymi do kategorii: zdolność reprodukcyjna kobiet.

Wykres 2.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 24. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledzoną)



Źródło: George 2009.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Tabela 41.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 52. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledzoną)

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p**
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]*	
Objawy	157	16,0 (1,9)	77	12,5 (2,1)	3,50 [-2,05; 9,05]	0,01
Zdrowie fizyczne (niepokój)	157	16,8 (2,5)	77	13,0 (2,7)	3,80 [-3,41; 11,01]	0,008
Zmęczenie	157	11,2 (3,1)	77	9,5 (3,2)	1,70 [-7,03; 10,43]	>0,05
Zdrowie fizyczne (aktywność fizyczna)	157	17,1 (3,5)	77	8,2 (3,7)	8,90 [-1,08; 18,88]	0,02
Zdrowie emocjonalne (strach)	157	13,9 (1,7)	77	8,7 (1,7)	5,20 [0,49; 9,91]	<0,001
Zdrowie emocjonalne (psychologiczne)	157	18,9 (2,7)	77	15,7 (2,8)	3,20 [-4,42; 10,82]	0,049
Praca	157	bd	77	bd	ND	bd

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p**
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]*	
Aktywność społeczna	157	9,7 (2,4)	77	5,5 (2,5)	4,20 [-2,59; 10,99]	0,002
Zdolność reprodukcyjna kobiet	157	bd	77	bd	ND	bd
Ogólna jakość życia	157	16,1 (3,6)	77	15,0 (3,7)	1,10 [-9,02; 11,22]	0,02

Okres obserwacji: 52 tyg.

Wzrost wyniku oznacza poprawę jakości życia. Zmianę o 8–12 punktów w domenach: objawy, zdrowie fizyczne (niepokój), zdrowie emocjonalne (psychologiczne), zdrowie emocjonalne (strach) aktywność społeczna oraz ogólna jakość życia, a także zmianę o 10–15 punktów w domenach: zmęczenie oraz zdrowie fizyczne (aktywność) uznawano za klinicznie istotną (w żadnej z domen nie uzyskano klinicznie istotnej różnicy pomiędzy grupami ROM oraz SOC).

* Obliczenia własne.

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 42.

Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D w 24. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledzoną)

Domena	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p**
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]***	
EQINDEX	41	0,02 (0,16)	21	-0,01 (0,10)	0,03 [-0,04; 0,10]	0,468
EQVAS	41	8,68 (14,67)	21	4,15 (17,28)	4,53 [-4,12; 13,18]	0,293

Okres obserwacji: 24 tyg. Dane z raportu NICE 2008.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

*** Obliczenia własne.

a) Objawy menstruacyjne oraz płodność są podkategoriami należącymi do kategorii: zdolność reprodukcyjna kobiet.

5. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

5.1. Odpowiedź na leczenie

Badania, w których raportowano wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie różniły się definicją tego punktu końcowego. Ogólną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 100 tys./ mm^3 lub na poziomie 30–100 tys./ mm^3 przy co najmniej 2-krotnym wzroście liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych w badaniu Mazza 2016 uzyskał wysoki odsetek pacjentów (82% chorych). Odpowiedź na leczenie definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 przy co najmniej 2-krotnym wzroście liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 8 tyg. w badaniu Khellaf 2011 uzyskało natomiast 85% spośród pacjentów z zachowaną śledziona, którzy odmówili przeprowadzenia zabiegu SPL (Tabela 43). Definicje odpowiedzi na leczenie były różne w zależności od badania i różniły się one od definicji tego punktu końcowego raportowanego w randomizowanych badaniach klinicznych, dlatego też porównanie wyników badań obserwacyjnych z wynikami badań klinicznych nie jest możliwe.

Tabela 43.
Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja odpowiedzi na leczenie	OB	ROM
				n/N (%)
Mazza 2016	Ogólna odpowiedź na leczenie	Odpowiedź całkowita lub częściowa	bd	36/44 (82%)
	Całkowita odpowiedź na leczenie	PLT ≥ 100 tys./ mm^3	bd	20/44 (45%)
	Częściowa odpowiedź na leczenie	PLT 30–100 tys./ mm^3 oraz co najmniej 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych	bd	16/44 (36%)
Khellaf 2011	Długoterminowa odpowiedź na leczenie (trwała odpowiedź na leczenie lub korzyść kliniczna)	Trwała odpowiedź na leczenie: PLT ≥ 50 tys./ mm^3 na co najmniej 2 spośród 3 ocen PLT wykonanych w 22., 23. i 24. mies. trwania badania, niezależnie od kontynuacji podawania ROM Korzyść kliniczna: zmniejszenie dawki lub odstawienie SOC i/lub zmniejszenie krwawienia bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej u pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów trwałej odpowiedzi na leczenie i nadal przyjmowali ROM	2 lata	15/33 (45%) / 9/13 (64%) ^a
	Odpowiedź na leczenie	PLT ≥ 50 tys./ mm^3 oraz co najmniej 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 8 tyg.	2 lata	11/13 (85%) ^a

OB – okres obserwacji; PLT – liczba płytek krwi

a) Dane dla pacjentów, którzy odmówili przeprowadzenia zabiegu SPL. Spośród 33 pacjentów z zachowaną śledziona 13 chorych odmówiło poddania się zabiegowi SPL, u pozostałych pacjentów SPL wg lekarza była uznana za przeciwwskazaną.

5.2. Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia splenektomii

W badaniach obserwacyjnych niepowodzenie terapii raportowano jako brak uzyskania odpowiedniego poziomu płytek krwi – występującą u 18% pacjentów z badania Mazza 2016 lub konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL po niepowodzeniu terapii ROM – występującą u 4–17% pacjentów w zależności od badania. Ponadto w jednym z badań (Steurer 2017) u 24% pacjentów z zachowaną śledzioną raportowano konieczność hospitalizacji spowodowanej ITP (Tabela 44). Wyniki te są spójne z uzyskanymi w ramach randomizowanych badań klinicznych, gdzie niepowodzenie terapii ROM raportowano u 11% pacjentów, a konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL raportowano u 9% pacjentów (w badaniu Kuter 2010).

Tabela 44.
Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia SPL i konieczność hospitalizacji dla ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	OB	ROM
				n/N (%)
Mazza 2016	Brak odpowiedzi na leczenie	PLT <30 tys./mm ³ lub mniejszy niż 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych	bd	8/44 (18%)
	Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	bd	4/44 (9%)
Steurer 2017	Konieczność hospitalizacji	Hospitalizacja spowodowana ITP	Mediana 24 mies.	47/196 (24%)
Doobaree 2019	Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	3 lata	4/92 (4%)
PLATON	Konieczność przeprowadzenia SPL	Przeprowadzenie zabiegu SPL	2 lata	13/77 (17%) ^a

OB – okres obserwacji; PLT – liczba płytek krwi; a) Przyczyny przeprowadzenia SPL: uporczywe objawy ITP u 8 pacjentów, brak tolerancji skutków ubocznych terapii u 2 pacjentów (uznane za nie związane z terapią ROM), żądanie chorego u 1 pacjenta oraz inne powody u 2 pacjentów. Po przeprowadzeniu SPL pacjenci kontynuowali stosowanie terapii ROM przez 6–670 dni (dane z publikacji Mihaylov 2018).

5.3. Krwawienia

Odsetek pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną, u których w czasie terapii ROM w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wystąpiły krwawienia ≥ 3 . stopnia był bardzo niski (0–2%; Tabela 45). Wyniki te są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach randomizowanych badań klinicznych, gdzie odsetek pacjentów leczonych ROM, u których wystąpiły krwawienia ≥ 3 . stopnia wynosił 5% oraz 3% odpowiednio w badaniach Kuter 2008a oraz Kuter 2010.

Tabela 45.
Częstość występowania krwawień dla ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną)

Badanie	Punkt końcowy	OB	ROM
			n/N (%)
Steurer 2017	Krwawienia ≥ 3 . stopnia	Mediana 24 mies.	4/196 (2%)
PLATON	Krwawienia ogółem	2 lata	15/77 (19%)
	Krwawienia ≥ 3 . stopnia	2 lata	0/77 (0%)

OB – okres obserwacji

5.4. Zgony

W badaniu Mazza 2016 raportowano zgon jednego pacjenta leczonego ROM, u którego po niepowodzeniu tej terapii przeprowadzono zabieg SPL, który także był nieskuteczny. Pacjent zmarł z powodu krwotoku do mózgu (Tabela 46). W pozostałych badaniach obserwacyjnych nie podano informacji o zgonach pacjentów leczonych ROM. Wynik z badania Mazza 2016 jest spójny z wynikami pochodzącymi z randomizowanych badań klinicznych, w których raportowano po jednym zgonie zarówno w badaniu Kuter 2008a, jak i Kuter 2010.

Tabela 46.
Ryzyko zgonu dla ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM
		n/N (%)
Mazza 2016	bd	1/44 (2%) ^a

OB – okres obserwacji

a) Zgon spowodowany krwotokiem mózgowym u jednego pacjenta, u którego po niepowodzeniu ROM przeprowadzono zabieg SPL, który także był nieskuteczny.

5.5. Zdarzenia niepożądane

Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z ITP z zachowaną śledziona leczonych ROM była raportowana w ramach jednego badania obserwacyjnego (Steurer 2017). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane zaledwie u 4% chorych. U żadnego z pacjentów nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (Tabela 47). Do jedynych AE raportowanych w badaniu należały:

- zdarzenia zakrzepowe występujące u 2% pacjentów oraz
- zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego występujące u <1% pacjentów (Tabela 48).

Wśród wszystkich chorych włączonych do badań obserwacyjnych, niezależnie od statusu przebycia SPL, a więc pacjentów z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL raportowano:

- AE ogółem u 4–22% pacjentów,
- SAE ogółem u 1–4% pacjentów (Tabela 50, Tabela 52, Tabela 54).

Do najczęściej raportowanych (występujących u >5% pacjentów) zdarzeń niepożądanych należały: ból stawów (1–26%), trombocytoza (7–19%), zmęczenie (13%) oraz nudności (7%; Tabela 49, Tabela 51, Tabela 53, Tabela 55, Tabela 56).

Tabela 47.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE ogółem	38/196 (19%)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	8/196 (4%)
AE prowadzące do zgonu	0/196 (0%)
SAE ogółem	8/196 (4%)

Mediana okresu obserwacji: 24 mies.

Tabela 48.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowe	5/196 (2%)
Zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego	1/196 (<1%)

Mediana okresu obserwacji: 24 mies.

Tabela 49.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Mazza 2016, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe prowadzące do zaprzestania terapii	1/55 ^a (2%)
Ból stawów prowadzący do czasowego przerwania terapii	1/55 (2%)

Brak danych o okresie obserwacji w badaniu.

a) Zakrzepica żył.

Tabela 50.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE ogółem	73/340 (22%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	14/340 (4%)
AE prowadzące do zgonu	0/340 (0%)
SAE ogółem	13/340 (4%)

Mediana okresu obserwacji: 24 mies.

Tabela 51.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowe	7/340 (2%)
Zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego	2/340 (1%)

Mediana okresu obserwacji: 24 mies.

Tabela 52.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Khellaf 2011, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	2/72 (3%)

Okres obserwacji: 2 lata.

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Khellaf 2011, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Ból stawów	18/72 (26%)
Zmęczenie	9/72 (13%)
Nudności	5/72 (7%)
Trombocytoza (PLT >400 tys./mm ³)	14/72 (19%)
Trombocytoza (PLT >1000 tys./mm ³)	5/72 (7%) ^a
Przejściowy atak niedokrwienności mózgu	2/72 (3%)
Uporczywe bóle głowy	1/72 (1%)
Uporczywe bóle stawów	1/72 (1%)

Okres obserwacji: 2 lata.

Raportowano najczęściej występujące AE (brak szczegółów).

a) W publikacji do badania podano 2 sprzeczne informacje: w tabeli podano odsetek 5/72 (7%), natomiast w tekście 3/72 (4%).

Tabela 54.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE ogółem	4/100 (4%)
AE prowadzące do zgonu	0/100 (0%)
SAE ogółem	1/100 (1%)

Okres obserwacji: 2 lata.

Tabela 55.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Limfocytoza	1/100 (1%)
Zakrzepica	1/100 (1%)
Zwiększenie liczby krwinek białych	1/100 (1%)
Zwiększone tętno	1/100 (1%)
Ból brzucha	1/100 (1%)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zaburzenia połykania	1/100 (1%)
Ból stawów	1/100 (1%)
Ból pleców	1/100 (1%)
Ból kończyn	1/100 (1%)
Ból głowy	2/100 (2%)

Okres obserwacji: 2 lata.
Raportowano wszystkie AE.

Tabela 56.
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zakrzepica	1/100 (1%)
Zaburzenia połykania	1/100 (1%)

Okres obserwacji: 2 lata.
Raportowano wszystkie SAE (obydwa zdarzenia wystąpiły u jednego pacjenta).

6. Analizy uzupełniające

6.1. Analiza ze względu na długość trwania ITP

Do analizy Kuter 2019 (publikacje Kuter 2019 oraz raport EMA 2020 [26, 93]) włączono 9 badań klinicznych, w tym badania randomizowane, nierandomizowane oraz przedłużenia badań, obejmujące łącznie 911 pacjentów leczonych ROM oraz 126 pacjentów leczonych SOC,

Analizę przeprowadzono w podgrupach ze względu na długość trwania ITP:

- ITP trwającą do 12 mies., w tym <3 mies. u 15% pacjentów i 3–12 mies. u 15% pacjentów oraz
- ITP trwającą >12 mies. u 70% pacjentów.

W żadnym z badań ROM nie był stosowany jako terapia I linii lub terapia ratunkowa, co jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej. Pacjenci z zachowaną śledzioną stanowili 92% populacji z ITP trwającą ≤12 mies. oraz 56% populacji z ITP trwającą >12 mies. W publikacji Kuter 2019 oraz raporcie EMA 2020 nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów z zachowaną śledzioną, a poniższe wnioski dotyczą populacji wszystkich pacjentów, tj. tych z zachowaną śledzioną jak i będących po zabiegu SPL.

W analizie wykazano, że terapia ROM jest skuteczna w populacji ITP niezależnie od długości trwania choroby. Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w grupie ROM były wyższe niż w grupie SOC niezależnie od długości trwania ITP (Tabela 57, Wykres 3). Remisję choroby niewymagającą stosowania jakiegokolwiek leczenia ITP w grupie ROM uzyskało 16% oraz 6% odpowiednio w podgrupach z ITP trwającą ≤12 mies. oraz >12 mies. (Tabela 57).

Tabela 57.

Odpowiedź na leczenie, remisja choroby, konieczność przeprowadzenia SPL oraz częstość występowania krwawień dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na długość trwania ITP

Definicja punktu końcowego	Subpopulacja	ROM	SOC
		n/N (%)	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie			
PLT ≥ 50 tys./mm ³ z wykluczeniem pomiarów wykonanych w ciągu 8 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej	ITP <3 mies.^a	115/140 (82%)	9/15 (60%)
	ITP 3–12 mies.^a	124/137 (91%)	12/19 (63%)
	ITP ≤12 mies.	239/277 (86%)	21/34 (62%)
	ITP >12 mies.	552/634 (87%)	30/92 (33%)

Definicja punktu końcowego	Subpopulacja	ROM	SOC
		n/N (%)	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie utrzymująca się przez ≥75% czasu			
PLT ≥50 tys./mm ³ z wykluczeniem pomiarów wykonanych w ciągu 8 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej, utrzymująca się przez ≥75% czasu	ITP ≤12 mies.	205/277 (74%)	6/34 (18%)
	ITP >12 mies.	450/634 (71%)	8/92 (9%)
Odpowiedź na leczenie utrzymująca się przez ≥90% czasu			
PLT ≥50 tys./mm ³ z wykluczeniem pomiarów wykonanych w ciągu 8 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej, utrzymująca się przez ≥90% czasu	ITP ≤12 mies.	169/277 (61%)	4/34 (12%)
	ITP >12 mies.	355/634 (56%)	6/92 (7%)
Trwała odpowiedź na leczenie			
PLT ≥50 tys./mm ³ z wykluczeniem pomiarów wykonanych w ciągu 8 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej utrzymująca się przez co najmniej 6 tyg. w 17–24. tyg. leczenia	ITP <3 mies. ^a	70/140 (50%)	4/15 (27%)
	ITP 3–12 mies. ^a	76/137 (55%)	4/19 (21%)
	ITP ≤12 mies.	146/277 (53%)	8/34 (24%)
	ITP >12 mies.	311/634 (49%)	9/92 (10%)
PLT ≥50 tys./mm ³ bez zastosowania terapii ratunkowej utrzymująca się przez co najmniej 9 tyg. w 12-tygodniowym okresie ^a	ITP <3 mies.	96/140 (69%)	bd
	ITP 3–12 mies.	110/137 (80%)	bd
	ITP ≤12 mies.	206/277 (74%)	bd
	ITP >12 mies.	461/634 (73%)	18/92 (20%)
Remisja choroby niewymagająca leczenia			
PLT ≥50 tys./mm ³ przez ≥6 mies. bez stosowania terapii ITP (ROM, SOC lub terapii ratunkowych; analiza wśród pacjentów uczestniczących w badaniu ≥9 mies.)	ITP ≤12 mies.	44/277 (16%)	bd
	ITP >12 mies.	38/634 (6%)	bd

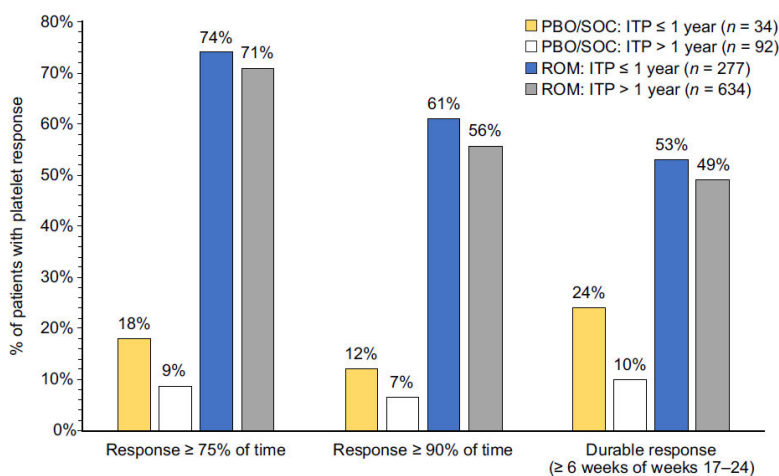
PLT – liczba płytek krwi

Dane z publikacji Kuter 2019, chyba że zaznaczono inaczej.

* Grupa kontrolna w zależności od badania włączonego do analizy obejmowała PLC (Kuter 2008a, Shirasugi 2011) lub SOC (Kuter 2010). We wszystkich badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

a) Dane z raportu EMA 2020.

Wykres 3.
Odpowiedź na leczenie dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na długość trwania ITP



Źródło: Kuter 2019.

* Grupa kontrolna w zależności od badania włączonego do analizy obejmowała PLC (Kuter 2008a, Shirasugi 2011) lub SOC (Kuter 2010). We wszystkich badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

6.2. Analiza ze względu na przebycie lub brak zabiegu splenektomii

Do analizy Cines 2017 [95] włączono 13 badań klinicznych, w tym badania randomizowane, nierandomizowane oraz przedłużenia badań, obejmujące łącznie 716 pacjentów z zachowaną śledzioną oraz 395 pacjentów będących po przebytych zabiegach SPL. Spośród pacjentów włączonych do analizy 978 chorych otrzymało terapię ROM, 65 chorych terapię SOC, natomiast 68 pacjentów terapię SOC, a następnie ROM w ramach przedłużenia badania.

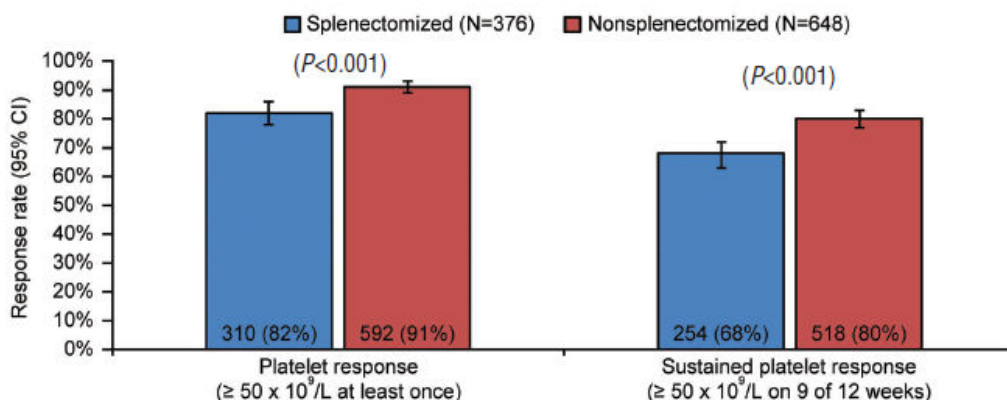
Wyniki analizy wskazują, że stosowanie ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną powodowało uzyskanie odpowiedzi na leczenie u prawie wszystkich pacjentów (91%), a bardzo duża grupa chorych uzyskała trwałą odpowiedź na leczenie (80%; Tabela 58, Wykres 4). Częstość stosowania terapii ratunkowej u pacjentów z zachowaną śledzioną była niższa u pacjentów leczonych ROM w porównaniu z SOC (Tabela 59, Wykres 5). Wśród pacjentów leczonych ROM stosowanie dodatkowych terapii ITP innych niż ROM, głównie GKS oraz IVIG, zmniejszało się w czasie trwania terapii, wraz z ustaleniem właściwej dawki ROM oraz uzyskaniem hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi (Tabela 60, Wykres 6).

Tabela 58.
Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL

Definicja punktu końcowego	Subpopulacja	ROM
		n/N (%)
Odpowiedź na leczenie		
PLT \geq 50 tys./mm ³ bez stosowania terapii ratunkowej na 4 tyg. przed pomiarem	Pacjenci z zachowaną śledzioną	592/648 (91%)
	Pacjenci po SPL	310/376 (82%)
Trwała odpowiedź na leczenie		
PLT \geq 50 tys./mm ³ utrzymująca się przez co najmniej 9 z 12 tyg. leczenia bez stosowania terapii ratunkowej na 4 tyg. przed pomiarem	Pacjenci z zachowaną śledzioną	518/648 (80%)
	Pacjenci po SPL	254/376 (68%)

PLT – liczba płytek krwi
Dane z publikacji Cines 2017.

Wykres 4.
Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL



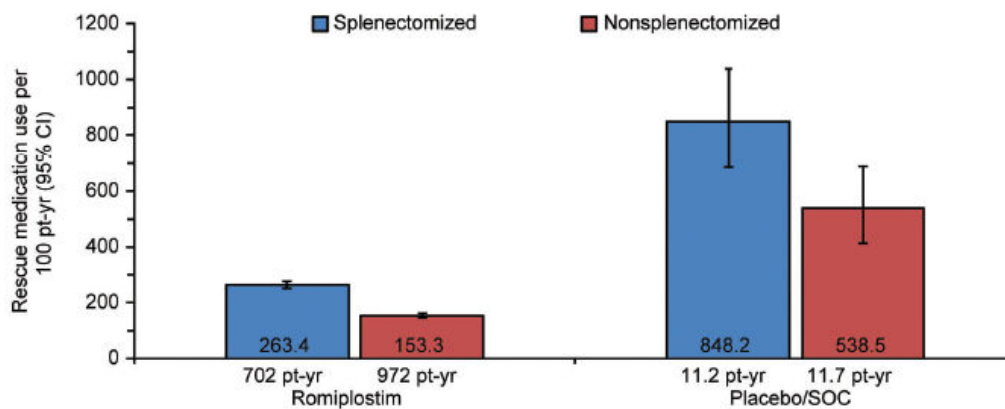
Źródło: Cines 2017.

Tabela 59.
Częstość zastosowania terapii ratunkowej dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL

Subpopulacja	ROM		SOC	
	pacjento-lata	stosowanie/100 pacjento-lat	pacjento-lata	stosowanie/100 pacjento-lat
Pacjenci z zachowaną śledzioną	972	153,3	11,7	538,5
Pacjenci po SPL	702	263,4	11,2	848,2

* Grupa kontrolna w zależności od badania włączonego do analizy obejmowała PLC lub SOC. We wszystkich badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).
Dane z publikacji Cines 2017.

Wykres 5.
Częstość zastosowania terapii ratunkowej dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL



Źródło: Cines 2017.

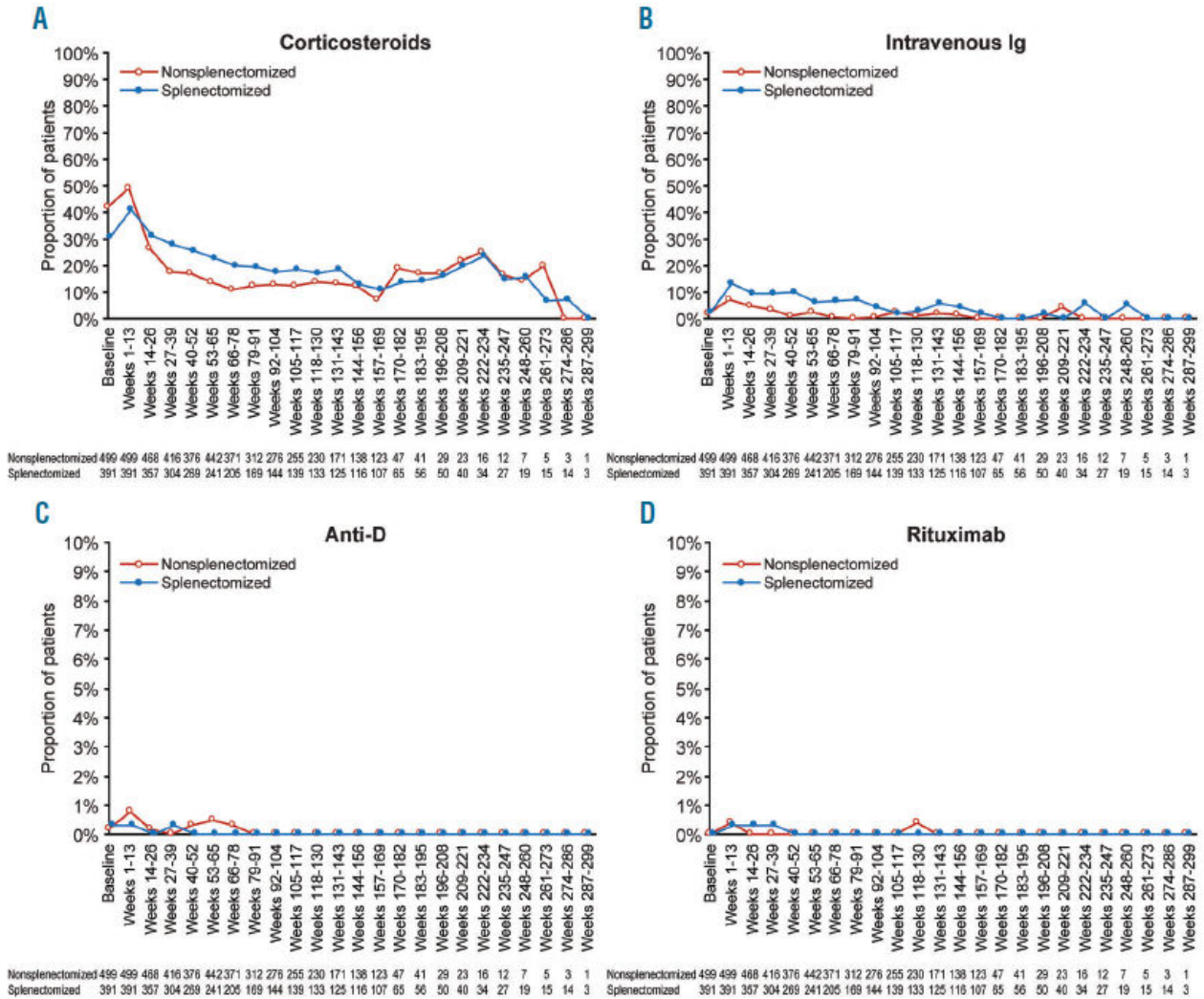
* Grupa kontrolna w zależności od badania włączonego do analizy obejmowała PLC lub SOC. We wszystkich badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

Tabela 60.
Częstość stosowania dodatkowych terapii ITP (GKS (A), IVIG (B), IV anty-D (C) oraz rytuksymabu (D)) wśród pacjentów leczonych ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL

Subpopulacja	ROM, odsetek pacjentów stosujących dodatkową terapię ITP	
	Na początku badania	W 287–299 tyg.
GKS		
Pacjenci z zachowaną śledzioną	42%	0%
Pacjenci po SPL	31%	0%
IVIG		
Pacjenci z zachowaną śledzioną	2%	0%
Pacjenci po SPL	2%	0%

Dane z publikacji Cines 2017.

Wykres 6. Częstość stosowania dodatkowych terapii ITP (GKS (A), IVIG (B), IV anty-D (C) oraz rytuksymabu (D)) wśród pacjentów leczonych ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL



Źródło: Cines 2017.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania romiplostymu. W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Odnalezione komunikaty dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ROM nie mają wpływu na ocenę profilu bezpieczeństwa leku, ponieważ wszelkie kwestie których one dotyczyły, są uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także w kryteriach wyłączenia z proponowanego programu lekowego.

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z 2010 roku informujący o nowych zaleceniach dotyczących dostosowania dawki ROM u pacjentów z ITP oraz ostrzeżeniach dotyczących jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami czynności wątroby. W komunikacie poinformowano o zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie jamy brzusznej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych TPO-RA (u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby rozpoznano zakrzepicę żyły wrotnej). W komunikacie opublikowano szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania leku, mające na celu minimalizację ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie zaleca się stosowania ROM u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (≥ 7 wg skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej⁴[97].

Dodatkowo na stronie URPL znaleziono komunikat z 2011 roku do pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących ROM. W komunikacie podano informację, że pozytywny stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania ROM wykazano wyłącznie w leczeniu ITP i nie należy stosować tego leku w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Przed rozpoczęciem leczenia ROM konieczne jest wykluczenie obecności zespołów mielodysplastycznych [98].

Na stronie EMA odnaleziono komunikat Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), który dotyczył zmian w ChPL oraz ulotce dla pacjenta w związku z rozszerzeniem wskazania do stosowania ROM u dorosłych pacjentów z ITP trwającą ≤ 12 mies., u których odpowiedź na GKS lub

⁴ Zgodnie z ChPL oraz kryteriami wyłączenia z proponowanego programu lekowego, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (≥ 7 wg skali Child-Pugh) nie mogą być włączeni do terapii ROM.

immunoglobuliny była niewystarczająca (nie podano informacji o szczegółach zmian w sekcji dotyczącej bezpieczeństwa stosowania leku) [99].

Na stronie EMA odnaleziono również dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) dla produktu leczniczego Nplate. Jak wynika z dokumentu, do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Nplate należą:

- nawrót małopłytkowości po odstawieniu ROM,
- zwiększenie stężenia retykuliny w szpiku kostnym,
- trombocytoza,
- ryzyko krwawień u pacjentów z ITP ze stałą niską liczbą płytek krwi oraz u pacjentów ze zmienną liczbą płytek krwi w okresach niskiej liczby płytek krwi,
- progresja zespołów mielodysplastycznych,
- powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe,
- błędy w stosowaniu ROM (dawkowaniu lub podawaniu leku),
- reakcje nadwrażliwości [100].

Ponadto, zgodnie z dokumentem EMA, do ważnych potencjalnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Nplate należą: przeciwciała neutralizujące reagujące krzyżowo z endogenną trombopoetyną, zwłóknienie szpiku kostnego, jednocześnie występująca leukocytoza oraz niedokrwistość, zaburzenia czynności nerek [100].

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2011 roku, informujący o zmianach w Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (REMS, ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), na podstawie którego produkty lecznicze Nplate (ROM) oraz Promacta (ELT) zostały objęte standardowym monitorowaniem bezpieczeństwa. Usunięto wymagania dotyczące ograniczonej dystrybucji leków oraz gromadzenia dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Pacjenci, lekarze przepisujący leki oraz instytucje opieki zdrowotnej zostali zwolnieni z obowiązku rejestracji w programach prowadzących nadzór w zakresie bezpieczeństwa produktów, a lekarze zostali zwolnieni z obowiązku składania okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa obu preparatów [101].

Na stronie FDA odnaleziono także komunikat z 2020 roku o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka złego dawkowania produktu leczniczego Nplate [102]. Ponadto na stronie FDA zidentyfikowano informację o aktualizacji ulotki produktu leczniczego Nplate w latach 2016–2021:

- w sekcji zdarzeń niepożądanych dodano informację o zwiększonym ryzyku rozwoju lub progresji tworzenia włókien retykulinowych w szpiku kostnym oraz anafilaksji,
- w sekcji ostrzeżeń dodano informację o immunogenności (obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko ROM), a także ryzyku progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej oraz powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów stosujących lek w przypadku braku mielosupresji wywołanej ostrą ekspozycją na promieniowanie (radiacja),
- zaktualizowano instrukcje dotyczące stosowania leku w szczególnych grupach pacjentów (kobiety w ciąży, w czasie laktacji, populacja pediatryczna) [103].

Zdarzenie niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

W aneksie (Aneks G) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku.

Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek romiplostymu (rok 2009) zgłoszono 6 563 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [104].

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto w aneksie (Aneks G) przedstawiono dane pozyskiwane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Według danych WHO, od czasu rozpoczęcia zgłaszania tych zdarzeń dla romiplostymu (rok 2005), zgłoszono 10 460 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania [105].

8. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania terapii ROM w populacji pacjentów z ITP.

Tylko w jednym spośród zidentyfikowanych przeglądów systematycznych dokonano oceny skuteczności klinicznej ROM w populacji pacjentów z zachowaną śledzioną (Bylsma 2018), w związku z czym zdecydowano się pokazać także wyniki pozostałych 6 przeglądów systematycznych, w których oceniano efektywność kliniczną wśród pacjentów z zachowaną śledzioną oraz wśród chorych po przebytych zabiegu SPL (Tabela 61, Tabela 62).

Tabela 61.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych dla ELT oraz ROM stosowanych w przewlekłej ITP

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące ROM	Jakość przeglądu (AMSTAR II)
Analiza w podgrupie pacjentów z zachowaną śledzioną						
Bylsma 2018 [79]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii II linii stosowanych w przewlekłej ITP (w tym TPO-RA: ROM i ELT)	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (do października 2016), referencje odnalezionych PS oraz RCT / Przegląd systematyczny	TPO-RA (ROM, ELT) lub RTX vs PLC/SOC	186 badań dla wszystkich terapii II linii ITP, w tym 12 RCT (1189); 5 RCT dla ROM vs PLC/SOC	<ul style="list-style-type: none"> W populacji pacjentów z ITP niezależnie od statusu SPL, jak i w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC oraz ELT w porównaniu z PLC/SOC odnośnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RTX a PLC/SOC odnośnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT) w populacji pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną. 	Krytycznie niska
Analiza wśród pacjentów z zachowaną śledzioną oraz wśród chorych po przebytych zabiegach SPL						
Arai 2019 [78]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w przetrwałej oraz przewlekłej ITP (w tym TPO-RA)	MEDLINE (PubMed, od 1950 do sierpnia 2017), CENTRAL (The Cochrane Library 2017, Issue 8), rejestr ClinicalTrials.gov, materiały konferencyjne ASH (od 2004 do 2016 roku), analiza referencji, analiza cytowań włączonych badań za pośrednictwem Web of Science / Przegląd systematyczny i metaanaliza	TPO-RA (ROM, ELT, AWA), RTX, RTX + rekombinowana ludzka trombopoetyna, PLC/SOC	12 RCT (1306), w tym 4 RCT dla ROM vs PLC/SOC	<ul style="list-style-type: none"> Odnosnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT) wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC (RR = 4,21 CI95% [1,87; 9,52] dla porównania PLC/SOC vs ROM), natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi analizowanymi terapiami (tj. ELT, AWA, RTX oraz RTX w skojarzeniu z rekombinowaną ludzką trombopoetyną). Odnosnie do zmniejszenia ryzyka istotnych krwawień wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC (RR = 0,56 CI95% [0,37; 0,84]), natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi analizowanymi terapiami (tj. ELT, RTX oraz RTX w skojarzeniu z rekombinowaną ludzką trombopoetyną). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami odnośnie do ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych. 	Krytycznie niska

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące ROM	Jakość przeglądu (AMSTAR II)
Deng 2021 [80]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa a TPO-RA stosowanych w terapii ITP	Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library (do 31 stycznia 2021 roku), American Society of Hematology, ClinicalTrials.gov / Przegląd systematyczny i metaanaliza	TPO-RA (ROM, ELT, AWA, LUS), RTX, RTX + rekombinowana ludzka trombopoetyna, PLC/SOC	20 RCT (2207), w tym 3 RCT dla ROM vs PLC/SOC	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano istotne statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC odnośnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT) (OR = 3,71 CI95% [1,27; 10,86]), Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi terapiami odnośnie do zmniejszenia ryzyka krwawień. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi terapiami odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. 	Krytycznie niska
Puavilai 2020 [81]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa a terapii II linii stosowanych w przetrwałej ITP (w tym TPO-RA: ROM i ELT)	MEDLINE (PubMed), Scopus (do 21 września 2018 roku) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	TPO-RA (ROM, ELT), RTX, rekombinowana ludzka trombopoetyna +/- RTX/ danazol/ cyklosporyna, PLC/SOC	14 RCT (bd), w tym 12 RCT (1313) włączonych do metaanalizy sieciowej, w tym 4 RCT dla ROM vs PLC/SOC	<ul style="list-style-type: none"> Wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC odnośnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT; RR = 4,02 CI95% [1,77; 13,12]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a PLC/SOC odnośnie do zmniejszenia ryzyka krwawień. Wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, RR = 0,39 CI95% [0,17; 0,93]). 	Krytycznie niska
Wojciechowski 2021 [82]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa a AWA w porównaniu z ELT, ROM i fostamatynibem w terapii przewlekłej ITP (w tym porównanie wszystkich analizowanych terapii)	Embase, Medline, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews (do marca 2020 roku), rejestr ClinicalTrials.gov, NICE / Przegląd systematyczny i metaanaliza	TPO-RA (AWA, ELT, ROM), fostamatynib, PLC/SOC	7 RCT (470), w tym 2 RCT dla ROM vs PLC/SOC	<ul style="list-style-type: none"> Odnośnie do szansy uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC (OR = 46,49 CI95% [9,12; 670,61]), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi analizowanymi terapiami. Odnośnie do redukcji stosowania standardowej terapii ITP wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC (OR = 13,72 CI95% [2,84; 88,83]), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi analizowanymi terapiami. Odnośnie do redukcji konieczności stosowania terapii ratunkowej wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC (RR = 0,35 CI95% [0,19; 0,64]), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi analizowanymi terapiami. Odnośnie do zmniejszenia ryzyka krwawień 2-4. stopnia wg WHO wykazano istotną statystycznie przewagę ROM w porównaniu z PLC/SOC (RR = 0,44 CI95% [0,20; 0,93]), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi analizowanymi terapiami. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami odnośnie do ryzyka zdarzeń niepożądanych. 	Krytycznie niska

Autor [ref]	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski obejmujące ROM	Jakość przeglądu (AMSTAR II)
Yang 2019 [83]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w uprzednio leczonej ITP (w tym TPO-RA)	MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL (do 31 lipca 2018 roku), rejestr ClinicalTrials.gov, ASH (lata 2004–2018), analiza referencji / Przegląd systematyczny i metaanaliza	TPO-RA (ROM, ELT, AWA), fostamatinib, RTX vs PLC/SOC	13 RCT (1202), w tym 2 RCT dla ROM vs PLC/SOC	<ul style="list-style-type: none"> • Odnośnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT przy braku użycia terapii ratunkowej) wykazano istotną statystycznie przewagę ROM nad fostamatinibem (RR = 8,27 CI95% [1,34; 51,26]), RTX (RR = 0,15 CI95% [0,02; 0,99]) oraz PLC/SOC (RR = 36,81 CI95% [10,13; 133,77]), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a ELT oraz AWA. W rankingu SUCRA odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie ROM zajęł 1. miejsce (wynik 87,6), co wskazuje, że ROM to najbardziej skuteczna terapia u pacjentów z ITP od II linii leczenia (największe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie). • Odnośnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia wczesnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT w krótkim okresie od rozpoczęcia terapii) wykazano istotną statystycznie przewagę ROM nad PLC/SOC (RR = 79,55 CI95% [3,00; 2108,70]), brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a pozostałymi analizowanymi terapiami. • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami odnośnie do ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych. 	Krytycznie niska
Zhang 2018a [84]	Porównanie i ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa a TPO-RA (ROM i ELT) stosowanych w przewlekłej ITP	PubMed, Embase, CENTRAL / Cochrane Library, Clinical Trials.gov, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBLD), (od najwcześniejszych zapisów do maja 2017) / Przegląd systematyczny i metaanaliza (porównanie pośrednie TPO-RA)	TPO-RA (ROM, ELT) vs PLC/SOC (porównanie pośrednie: ROM vs ELT)	9 RCT (786), w tym 4 RCT dla ROM vs PLC/SOC	<ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT odnośnie do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (wzrost PLT), jak również II-rzędowych punktów końcowych (bezpieczeństwo terapii, trwała odpowiedź na leczenie, krwawienia ogółem, krwawienia istotne klinicznie, odsetek pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową). Wyniki dla wszystkich punktów końcowych były porównywalne dla ROM i ELT. • ROM i ELT mogą być równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, a lekarz podczas podejmowania decyzji o wyborze terapii powinien uwzględnić koszty leków oraz obecność chorób współistniejących. 	Krytycznie niska

AWA – awatrombopag; SUCRA – powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*), sposób raportowania rankogramu umożliwiającego jednoczesne porównanie kilku interwencji poprzez określanie prawdopodobieństwa zajęcia określonego miejsca w sieci przez każdą z interwencji

Tabela 62.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Arai 2019	Bylsma 2018	Deng 2021	Puavilai 2020	Wojciechowski 2021	Yang 2019	Zhang 2018a
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE	Nie dotyczy	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK

Domena	Arai 2019	Bylsma 2018	Deng 2021	Puavilai 2020	Wojciechowski 2021	Yang 2019	Zhang 2018a
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?	NIE	Nie dotyczy	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	Nie dotyczy	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	4	4	4	4	5	4	4
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	4	3	4	3	5	4	5
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

9. Wnioski

Stosowanie ROM pozwala skutecznie leczyć pacjentów z wysoce niezaspokojoną potrzebą medyczną – chorych z postacią ITP, nie poddającą się leczeniu standardowymi terapiami, stanowiących populację pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej dwóch terapii ITP, potrzebujących dostępu do leków umożliwiających uzyskanie długotrwałej odpowiedzi.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także trwałej odpowiedzi na leczenie. Czas trwania odpowiedzi na leczenie był znamienne statystycznie dłuższy w grupie pacjentów leczonych ROM w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka niepowodzenia terapii oraz zmniejszeniem konieczności przeprowadzenia zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii). Co więcej, czas do niepowodzenia terapii oraz czas do konieczności przeprowadzenia splenektomii był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ROM w porównaniu z SOC. W analizie klinicznej wykazano także, że stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zastosowania terapii ratunkowej (w tym stosowania IVIG). Zastosowanie terapii ROM pozwoliło osiągnąć remisję choroby, tj. uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi niewymagającej stosowania innej terapii ITP (w tym leczenia ratunkowego) u prawie 1/3 badanych chorych.

Analiza danych pochodzących z przedłużenia badań randomizowanych, w którym ROM stosowano przez okres 5 lat, potwierdziła długoterminową skuteczność terapii. Odpowiedź na leczenie ROM uzyskało aż 97% chorych, a odpowiedź utrzymywała się przez znaczną większość czasu trwania badania.

Profil bezpieczeństwa ROM jest bardzo dobrze poznany. Pomiędzy grupami ROM oraz SOC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia, poważnych, zagrażających życiu, ≥ 3 . stopnia oraz ≥ 4 . stopnia uznanych za związane z leczeniem, prowadzących do zaprzestania terapii, jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące wśród pacjentów leczonych ROM były rzadkie, a najczęstsze z nich miały charakter niespecyficznego (tj. zmęczenie, ból głowy).

Analiza długoterminowego stosowania ROM w ramach 5-letniego badania potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa ROM. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych po długotrwałym stosowaniu ROM należały zdarzenia niespecyficzne, takie jak ból głowy, zapalenie nosa i gardła oraz zmęczenie.

Wysoka skuteczność ROM oraz dobry profil bezpieczeństwa leku znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów ocenianą w ramach kwestionariusza ITP-PAQ w zakresie zdrowia fizycznego oraz zdrowia emocjonalnego.

Populacja w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy obejmuje w większości pacjentów leczonych uprzednio GKS oraz inną terapią ITP, zatem wyniki potwierdzające wysoką skuteczność ROM można odnieść zarówno do pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię GKS, jak i pacjentów, u których stwierdza się steroidozależność – pacjentów u których po odstawieniu GKS następuje utrata odpowiedzi, czyli spadek liczby płytek krwi poniżej hemostatycznie sprawnego poziomu i u których konieczne jest stosowanie dalszego leczenia.

Wyniki odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z badań efektywności rzeczywistej są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach prób klinicznych, potwierdzając wysoką wartość kliniczną ROM.

10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Pomiędzy randomizowanymi badaniami klinicznymi włączonymi do analizy (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) stwierdzono heterogeniczność w zakresie metodyki (zaślepienie, okres interwencji, liczebność), charakterystyki pacjentów (wyjściowy poziom płytek krwi), interwencji (dawkowanie ROM, skład SOC) oraz definicji punktów końcowych. Niemniej jednak dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, dla nielicznych, spójnych punktów końcowych z obu badań przedstawiono wyniki metaanaliz, które nie zmieniają wnioskowania w analizie klinicznej, a zatem potwierdzają wysoką skuteczność ROM w analizowanej populacji (Aneks H).
2. Do badań kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej innej terapii. Podkreślić jednak należy, że zdecydowana większość pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej była poprzednio leczona kortykosteroidami (97% pacjentów z większego randomizowanego badania Kuter 2010 obejmującego 234 pacjentów) – co jest zgodne z obecnie obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz miała co najmniej 2 poprzednie terapie (74% pacjentów z badania Kuter 2010) lub 3 poprzednie terapie (1/3 chorych z badania Kuter 2008a), co pozwala wnioskować w sposób wiarygodny dla populacji docelowej w oparciu o ww. badania.
3. Dawkowanie ROM w badaniach klinicznych nie do końca było zgodne z ChPL Nplate, tj. badanie Kuter 2008a miało niezgodną z ChPL dawkę maksymalną ale zgodną dawkę początkową ROM, natomiast badanie Kuter 2010 miało niezgodną z ChPL dawkę początkową ROM, ale zgodną dawkę maksymalną leku. Warto jednak podkreślić, że w badaniu Kuter 2008a, pomimo zbyt dużej dopuszczalnej maksymalnej dawki ROM, mediana tygodniowej dawki leku wynosiła jedynie 2 µg/kg mc, co jest zgodne z zapisami ChPL. Podobnie w odnalezionych badaniach efektywności rzeczywistej, jedynie w 2 spośród 5 badań dawkowanie ROM było w pełni zgodne z ChPL. Pomimo tych odstępstw należy pamiętać, że zarówno badania kliniczne, jak i obserwacyjne włączone do analizy klinicznej stanowią najlepsze dostępne źródło danych dotyczących efektywności ROM i posłużyły do rejestracji przez EMA leku Nplate, jak również część z nich (badanie Kuter 2008 w części dotyczącej pacjentów po splenektomii) stanowiły podstawę dla objęcia refundacją tego leku zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami refundacji [5].
4. Wnioskowanie zostało przeprowadzone w oparciu o analizę zastępczych punktów końcowych, nie przeżycia całkowitego. Należy jednak mieć na uwadze, że agencje EMA oraz FDA uznają liczbę płytek krwi, określaną jako wyznacznik odpowiedzi na leczenie, za właściwy zastępczy pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji dorosłych pacjentów z ITP. Zgodnie z EMA odpowiedź na leczenie jest parametrem obiektywnym i łatwym do porównania, a ponadto w odpowiedni sposób opisuje istotne klinicznie dowody skuteczności ocenianych terapii [106, 107].

11. Dyskusja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest rzadką chorobą charakteryzującą się trwale obniżonym poziomem płytek krwi, objawiającą się krwawieniami o przebiegu od łagodnego do ciężkiego i zagrażającego życiu pacjentów. Wśród terapii obecnie stosowanych w Polsce w leczeniu ITP dużą część stanowią leki stosowane poza wskazaniem (*off-label*) oraz terapie, których skuteczność nigdy nie została potwierdzona w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce charakteryzują się niskim odsetkiem odpowiedzi na leczenie lub krótkotrwałą odpowiedzią na leczenie, a także późnym efektem działania ograniczającym efektywność u pacjentów z nasilonymi objawami choroby. Dostęp do nowoczesnych terapii, jakimi są leki z grupy TPO-RA, posiadających rejestrację w przedmiotowym wskazaniu oraz efektywność udowodnioną w ramach kontrolowanych badań klinicznych, przez co zalecanych przez obowiązujące wytyczne już w 2 linii leczenia po niepowodzeniu terapii GKS, jest obecnie ograniczona wyłącznie do bardzo wąskiej grupy pacjentów, jakimi są chorzy po przeprowadzonym zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii). Z uwagi na większą świadomość lekarzy oraz chorych dotyczącą nieodwracalnych negatywnych skutków wykonania zabiegu splenektomii (tj. zwiększonego ryzyka szeregu powikłań, głównie zakrzepowo-zatorowych, a także ryzyka ciężkich zakażeń, które wzrasta wraz z wiekiem, nawet pomimo wykonanych wcześniej szczepień) częstość wykonywania tego zabiegu wśród pacjentów z ITP w ostatnich latach zmniejsza się. W efekcie pacjenci z zachowaną śledzioną, u których doszło do niepowodzenia leczenia co najmniej dwoma terapiami, pozbawieni są możliwości dalszego skutecznego leczenia choroby.

Celem przeprowadzonej analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w populacji dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją/przeciwwskazaniem do zastosowania kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię. Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączono chorych, którzy zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.97 mają dostęp do TPO-RA, tj. pacjentów będących po przebytym zabiegu usunięcia śledziony.

Analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie romiplostymu (ROM) z komparatorem, tj. terapią standardową (SOC) przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono dwa badania randomizowane porównujące ROM z SOC (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz jedno badanie jednoramienne będące 5-letnim przedłużeniem do badań

klinicznych (Kuter 2013). Do analizy włączono także 5 badań oceniających efektywność rzeczywistą ROM.

Populację w randomizowanych badaniach klinicznych stanowili dorośli pacjenci z ITP z zachowaną śledzioną, którzy przebyli co najmniej jedną poprzednią terapię ITP. Zdecydowana większość pacjentów włączonych do badań odpowiadała populacji docelowej – w randomizowanym badaniu Kuter 2010 (obejmującym większą liczebność pacjentów leczonych ROM przez dłuższy okres czasu w porównaniu z badaniem Kuter 2008a tj. 234 chorych leczonych przez 52 tyg. vs 61 pacjentów leczonych przez 24 tyg.) 97% pacjentów było wcześniej leczonych kortykosteroidami, a 74% pacjentów było bez powodzenia leczonych co najmniej 2 poprzednimi terapiami. W trakcie trwania badania Kuter 2010 terapię standardową, obejmującą m.in. leczenie GKS, immunoglobulinami, rytuksymabem, azatiopryną lub danazolem stosowano u 44% oraz 79% pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej, co odzwierciedla aktualną praktykę leczenia dorosłych pacjentów z ITP. Pacjenci nieleczeni TPO-RA (ROM) blisko dwukrotnie częściej potrzebowali stosowania terapii standardowych w porównaniu z pacjentami z grupy badanej leczonymi ROM.

Głównym celem terapii ITP jest utrzymanie hemostatycznie skutecznej liczby płytek krwi, zabezpieczającej pacjenta przed niebezpiecznymi dla zdrowia i zagrażającymi życiu krwawieniami. W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (hemostatycznie skutecznej liczby płytek krwi), w tym także trwałej odpowiedzi na leczenie. W grupie pacjentów leczonych ROM w porównaniu z SOC czas trwania odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie dłuższy. Co więcej, skuteczność ROM została potwierdzona w długim horyzoncie czasowym – w 5-letnim badaniu oceniającym długoterminową terapię ROM odpowiedź na to leczenie ROM uzyskało aż 97% pacjentów.

Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się także z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka niepowodzenia terapii, jak również zmniejszeniem ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem. Wyższy odsetek uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie oraz mniejsza częstość niepowodzenia terapii ROM w porównaniu z SOC znalazły odzwierciedlenie w zmniejszonej potrzebie wykonania u chorych zabiegu splenektomii. Ma to szczególnie kliniczne znaczenie, gdyż możliwość uniknięcia zabiegu usunięcia śledziony może pozwolić na wystąpienie spontanicznej remisji choroby u pacjentów, a także przynieść korzyść pacjentom, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub sami odmawiają jego wykonania. Czas do niepowodzenia terapii oraz czas do konieczności przeprowadzenia splenektomii był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej ROM w porównaniu z SOC. Stosowanie ROM wiązało się ponadto ze zmniejszeniem konieczności stosowania leczenia ratunkowego, w tym zużycia immunoglobulin dożylnych. W badaniu Kuter 2010 stosowanie ROM blisko 5-krotnie zmniejszało zapotrzebowanie na IVIG w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Na podstawie wyników jednoramiennego badania klinicznego wykazano ponadto, że stosowanie ROM pozwala osiągnąć remisję choroby niewymagającą jakiegokolwiek leczenia aż u 1/3 pacjentów. Ma to znaczenie kliniczne oraz ekonomiczne, ponieważ zastosowanie ROM we wnioskowanej populacji chorych

mogłoby w znacznym stopniu ograniczyć konieczność użycia jakichkolwiek innych terapii, w tym m.in. stosowanych w dużej skali immunoglobulin dożylnych – terapii drogowej, której koszt systematycznie rośnie, aby Polska pozostała konkurencyjnym rynkiem zbytu dla ich producentów oraz trudnodostępnej w Polsce ze względu na ograniczoną dostępność czynników krwi.

W warunkach polskich u wielu pacjentów występuje steroidozależność, która oznacza gwałtowny spadek liczby płytek krwi po odstawieniu GKS i konieczność powrotu do długotrwałego leczenia GKS, co zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej nie jest zalecane z uwagi na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych powikłań. W przypadku zaprzestania długotrwałej terapii GKS, w celu zabezpieczenia hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi, pacjenci w kolejnych liniach leczenia w Polsce są poddawani terapii klasycznymi lekami o słabo udokumentowanej skuteczności w terapii ITP. Odpowiedzią na tą niezaspokojoną potrzebę, [REDAKTOWANE] jest terapia ROM, którą można by stosować u pacjentów ze steroidozależnością, po niepowodzeniu kolejnej linii terapii ITP [108].

W analizie klinicznej brak jest wnioskowania odnośnie do wydłużenia czasu życia pacjentów, należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku takiej choroby jak ITP ryzyko zgonu jest nie jest bardzo wysokie i brak jest badań klinicznych oceniających przeżycie całkowite pacjentów. Zgodnie z EMA oraz FDA istotnym zastępczym punktem końcowym w ocenie ITP jest liczba płytek krwi, określana jako wyznacznik odpowiedzi na leczenie. Według EMA w przewlekłej ITP, poza odpowiedzią na leczenie (definiowaną w oparciu o liczbę płytek krwi), istotnymi punktami końcowymi są także: częstość występowania krwawień, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania, zmniejszenie zastosowania terapii towarzyszących czy konieczności zastosowania leczenia ratunkowego – czyli punkty końcowe, dla których wykazano wyższość ROM w porównaniu z SOC [106, 107]. Co istotne, dotychczasowe decyzje refundacyjne dotyczące TPO-RA w Polsce były podejmowane w oparciu o zastępczy punkt końcowy, jakim była odpowiedź na leczenie i decyzje o zasadności wnioskowania na podstawie liczby płytek krwi były akceptowane zarówno przez AOTMiT, jak i Ministra Zdrowia, który wyrażał zgodę na refundację tych leków. W Analizie Weryfikacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Nplate (2019 rok) AOTMiT zaznacza, że „W badaniach [włączonych do przeglądu wnioskodawcy] główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępcze punkty końcowe (surogaty), takie jak odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi, natomiast nie przeprowadzono oceny dla istotnych klinicznie punktów końcowych (OS/PFS). Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.” [109].

W ramach przeprowadzonej analizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM oraz SOC dotyczących bezpieczeństwa terapii. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące wśród pacjentów leczonych ROM były rzadkie, a najczęstsze z nich miały charakter niespecyficzny (zmęczenie, ból głowy). Ze względu na mechanizm działania leków z grupy TPO-RA, długotrwałe

stosowanie ROM może być obarczone zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z włóknieniem szpiku kostnego, co związane jest ze zwiększeniem stężenia retykuliny w szpiku kostnym, jak również zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wyniki analizy klinicznej nie wykazały jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM a SOC odnośnie do występowania zdarzeń zakrzepowych lub zakrzepicy. Podobnie w przeglądzie systematycznym Catala-Lopez 2015 w populacji pacjentów z ITP pomiędzy TPO-RA (w tym ROM) a SOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [110]. Z kolei zdarzenia związane z włóknieniem szpiku kostnego (w tym zwiększenie stężenia retykuliny w szpiku kostnym) po zastosowaniu ROM, raportowane wyłącznie w ramach nierandomizowanych prób klinicznych oraz badań efektywności rzeczywistej występowały bardzo rzadko (u maksymalnie 1% pacjentów). Bilans korzyści i ryzyka związanego z terapią ROM w populacji dorosłych pacjentów z ITP opornych na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) został uznany za korzystny w opinii EMA [24–26]. W analizie zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów z zachowaną śledziona włączonych do 13 badań klinicznych dla ROM (badań randomizowanych, nierandomizowanych oraz przedłużeń badań), obejmującej łącznie 761 pacjentów, w tym 655 pacjentów leczonych ROM oraz 106 pacjentów leczonych SOC, nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych od tych raportowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej. Dane dotyczące stosowania ROM nie budziły szczególnych obaw, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z badanym lekiem należały zdarzenia niespecyficzne, jak ból głowy, ból stawów oraz zmęczenie [25].

Stosowanie ROM w porównaniu z SOC wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w zakresie zdrowia fizycznego oraz zdrowia emocjonalnego, co ma szczególne znaczenie gdyż ITP jest chorobą w znaczny sposób negatywnie wpływającą na jakość życia chorych. Poprawa jakości życia pacjentów leczonych ROM może być wynikiem wzrostu liczby płytek krwi, jak również efektem zmniejszenia konieczności jednoczesnego stosowania innych terapii, obarczonych silnymi działaniami niepożądanymi (takich jak np. GKS, azatiopryna czy danazol), potencjalnie negatywnie wpływających na jakość życia chorych. Wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ROM w ramach badań nierandomizowanych oraz w ramach badań efektywności rzeczywistej są spójne z tymi pochodzącymi z badań randomizowanych. Ponadto wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy klinicznej są również spójne z danymi raportowanymi w opublikowanych przeglądach systematycznych (Rozdz. 8). W ramach analiz uzupełniających udowodniono także, że stosowanie ROM jest skuteczną formą terapii w populacji pacjentów z ITP niezależnie od długości trwania choroby. Na podstawie tych analiz (Rozdz. 6) można też wnioskować, że terapia ROM u chorych z zachowaną śledziona jest terapią co najmniej równie skuteczną jak w populacji pacjentów po przeprowadzonym zabiegu SPL, a więc populacji objętej aktualnie refundacją TPO-RA.

Podsumowując, stosowanie ROM w porównaniu z SOC u pacjentów z ITP z zachowaną śledziona, będących po niepowodzeniu terapii kortykosteroidami oraz co najmniej jednej innej terapii, dla których obecnie nie jest dostępne skuteczne i szybko działające leczenie, prowadzi do zwiększenia liczby płytek krwi do poziomu zapewniającego hemostazę, zmniejszenia ryzyka epizodów związanych z krwawieniem, a tym samym zmniejszenia konieczności stosowania leczenia ratunkowego (w tym

z wykorzystaniem IVIG), zmniejszenia konieczności przeprowadzenia splenektomii, a także poprawy jakości życia chorych przy akceptowalnym, bardzo dobrze poznanym, profilu bezpieczeństwa.

12. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Tabela 63.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Aneks A, Rozdz. 2.3.2 APD Rozdz. 4.1
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2.
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2, Aneks A
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2, Tabela 2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2 APD rozdz. 7
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, Rysunek 1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B, Aneks C
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, 5, Aneks E
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

13. Bibliografia

- AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (15.7.2021).
- Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (15.7.2021).
- ██ Analiza problemu decyzyjnego. Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. HTA Consulting.
- MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/d999c99a-3023-4468-8cd9-2e513f1a6c0e> (24.8.2021).
- EMA. (2021) ChPL Nplate (romiplostym). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf (2.6.2021).
- The Cochrane Collaboration. (2021) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.2, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (15.7.2021).
- Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. (2021) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (15.7.2021).
- Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (15.7.2021).
- NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (15.7.2021).
- ohri.ca. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale. Case control studies and cohort studies. Dostęp: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (15.7.2021).
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
- amstar.ca. AMSTAR 2 - systematic reviews assessment. Dostęp: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php (15.7.2021).
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, de Wolf JTM, Bourgeois E, Guthrie TH, i in. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371(9610):395–403.
- George JN, Lyons R, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Mathias SD, Gao S, Guo M, Nichol JL. (2007) 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* 110(11):1314–1314.
- George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, Redner RL, Rice L, Schipperus MR. (2009) Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol* 144(3):409–415.
- Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robotom S, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur R. (2009) Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)* 23(8):704–709.
- Kuter DJ, Bussel JB, Senecal FM, Aledort LM, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, Kelly R, Guo M, Nichol JL. (2007) Evaluation of AMG 531 Efficacy in Nonsplenectomized Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) in a Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Blood* 110(11):565–565.
- Lyons R, George JN, Lefrere F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebelo HR, Viallard J-F, Kelly R, Guo M, Nichol J. (2007) 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* 110(11):1300–1300.

19. Michel M, Desborough C. (2009) Reduced corticosteroid in adults with ITP receiving romiplostim. *Haematologica* 94:s2.
20. Weitz IC, Sanz MA, Henry DH, Schipperus M, Godeau B, Gleeson M, Danese M, Deuson R. (2009) Evaluation of Bleeding-Related Episodes in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Treated with Romiplostim in Two Phase 3 Placebo-Controlled Clinical Trials. *Blood* 114(22):891–891.
21. Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, Gleeson M, Danese M, Deuson R. (2012) A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin* 28(5):789–796.
22. clinicaltrials.gov. NCT00102336. AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Prior to Splenectomy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00102336> (16.6.2021).
23. clinicaltrialsregister.eu. Eudra CT 2004-000173-65. A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Prior to Splenectomy. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000173-65/results> (28.6.2021).
24. EMA. (2008) EMEA/654269/2008. CHMP Assessment report for Nplate. Procedure No. EMEA/H/C/942. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nplate-epar-public-assessment-report_en.pdf (16.6.2021).
25. EMA. (2015) EMA/CHMP/817019/2015 adopted. EMA Assessment report for Nplate. Procedure No. EMEA/H/C/000942/II/0051. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nplate-epar-assessment-report-variation_en.pdf (16.6.2021).
26. EMA. (2020) EMA/CHMP/45192/2021. EMA Assessment report for Nplate. Procedure No. EMEA/H/C/000942/II/0077. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nplate-h-c-942-ii-0077-epar-assessment-report-variation_en.pdf (16.6.2021).
27. FDA. (2008) FDA Medical Review for Romiplostim. Part 1. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125268s000_MedR_P1.pdf (16.6.2021).
28. FDA. (2008) FDA Medical Review for Romiplostim. Part 2. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125268s000_MedR_P2.pdf (16.6.2021).
29. NICE. (2008) NICE. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/documents/romiplostim-for-the-treatment-of-chronic-immune-or-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-itp-a-single-technology-appraisal2> (16.6.2021).
30. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. (2010) Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* 363(20):1889–1899.
31. Boccia R, Kuter DJ, Rummel MJ, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong B, Wang X, Lizambri R. (2010) The Effects of Romiplostim or Standard of Care (SOC) on Splenectomy and Treatment Failure of Patients Who Had Immune Thrombocytopenia (ITP) for Less Than or Equal to One Year. *Blood* 116(21):3702–3702.
32. Kuter DJ, Rummel MJ, Boccia RV, Macik BG, Pabinger I, Selleslag DLD, Rodeghiero F, Chong BH, Müller-Beißenhirtz H, Gehl L, Wang X, Berger D. (2009) Comparison of Splenectomy and Treatment Failure Incidence in Nonsplenectomized Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Receiving Romiplostim or Medical Standard of Care: 1-Year Treatment and 6-Month Safety Follow-up. *Blood* 114(22):679–679.
33. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, Deuson RR. (2012) Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol* 87(5):558–561.
34. Lyons RM, Boccia RV, Macik G, Mandanas RA, Wang X, Lizambri R, Berger D. (2009) Home Administration of Romiplostim by Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). *Blood* 114(22):3510–3510.
35. Rummel J, Boccia R, Macik B, Pabinger I, Selleslag D. (2009) Efficacy and safety of romiplostim versus medical standard of care as chronic therapy for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia (ITP). *Haematologica* 94:s2.
36. Rummel MJ, Kuter DJ, Mandanas R, Giagounidis A, Wang X, Mathias SD, Deuson R. (2010) Patient Quality of Life (QOL) In Nonsplenectomized Immune Thrombocytopenia (ITP) Patients Receiving Romiplostim or Medical Standard of Care (SOC). *Blood* 116(21):569–569.
37. Rummel M, Kuter D, Mandanas R, Giagounidis A, Wang X. (2011) Quality of Life (QOL) in nonsplenectomized Immune Thrombocytopenia (ITP) patients receiving romiplostim or Standard of Care (SOC). *Onkologie* (34 (suppl 6)):239–240.
38. Stasi R, Murali M, Michel M, Viillard J-F, Giagounidis A, Janssens A, Legg J, Danese M, Deuson R. (2009) Evaluation of Bleeding-Related Episodes in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Receiving Romiplostim or Medical Standard of Care. *Blood* 114(22):1311–1311.

39. Stasi R, Murali M, Michel M, Viallard J-F, Giagounidis A, Janssens A, Legg J, Deuson R, Danese MD. (2012) Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. *Int J Hematol* 96(1):26–33.
40. Wasser J, Boccia RVV, Lyons RM, Mandanas R, Pabinger I, IV MM, Viallard J-F, Wang X, Lizambri R. (2011) Use of Rituximab in a Study Comparing the Thrombopoietin Mimetic Romiplostim with Standard of Care (SOC) in Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP). *Blood* 118(21):3282–3282.
41. clinicaltrials.gov. NCT00415532. Romiplostim (AMG 531) Versus Medical Standard of Care for Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00415532> (16.6.2021).
42. clinicaltrialsregister.eu. Eudra CT 2006-003700-18. A Randomized, Controlled, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of AMG 531 versus Medical Standard of Care as Chronic Therapy for Non-splenectomized Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003700-18/results> (28.6.2021).
43. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard J-F, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. (2013) Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 161(3):411–423.
44. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. (2009) Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113(10):2161–2171.
45. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, de Wolf JT, Wasser J, Chang P, Nie K, Berger D. (2009) 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* 114(22):681–681.
46. Kuter J, Newland A, Bussel J, Wasser J, Nie K. (2010) 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* 95(s2):76.
47. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Wasser JS, Lyons RM, George JN, Macik G, Nie K, Jun S. (2010) 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* 116(21):68–68.
48. Mathias S, George J, Aledort L, Deuson R, Giagounidis A. (2011) Health-related quality of life (HRQOL) in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients: results from a long-term study of romiplostim. *Haematologica* (96 (s2)):329–330.
49. clinicaltrials.gov. NCT00116688. Open Label Extension Study of Romiplostim (AMG 531) in Thrombocytopenic Patients With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00116688> (16.6.2021).
50. clinicaltrialsregister.eu. Eudra CT 2004-000172-13. An Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000172-13/results> (28.6.2021).
51. amgentrials.com. An Open-label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Clinical Study Report. Synopsis. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-amg-7161/20030213/7af49f06-2687-4146-9177-4fb478e7b375/deaea67e-85c3-49f7-98e0-cf1b7d2a4780/01.09.04.01_Public_Results_Redacted_CSR_Synopsis_2010-11-16_2015-02-10_20030213_Final_report-v1.pdf (30.6.2021).
52. Janssens A, Tarantino M, Bird RJ, Mazzucconi MG, Boccia RV, Fernández MFL, Kozak T, Steurer M, Boekhorst P te, Dillingham K, Kreuzbauer G, Woodard P. (2015) Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity. *Acta Haematol* 134(4):215–228.
53. Janssens A, Tarantino MD, Bird R, Mazzucconi MG, Boccia RVV, Lopez-Fernandez MF, Kozak T, Steurer M, Te Boekhorst PAW, Dillingham K, Lizambri R. (2011) 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* 118(21):3279–3279.
54. clinicaltrials.gov. NCT00508820. An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects With ITP. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00508820> (16.6.2021).
55. clinicaltrialsregister.eu. Eudra CT 2007-000638-37. An Open Label Study of Romiplostim in Adult Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000638-37/results> (28.6.2021).
56. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard J-F, López Fernández MF, Orejudos A, Eisen M. (2016) Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol* 172(2):262–273.
57. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard J-F, Lopez Fernandez MF, Orejudos A, Lopez A. (2014) 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* 124(21):2775–2775.

58. Stasi R, Newland A, Godeau B, Priego V, Viillard J-F, Lopez Fernandez MF, Jia C, Lopez A. (2013) An Interim Analysis Of a Phase 2, Single-Arm Study Of Platelet Responses and Remission Rates In Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP) Receiving Romiplostim. *Blood* 122(21):1074–1074.
59. clinicaltrials.gov. NCT01143038. Interventional Study in Adults With Immune Thrombocytopenia Purpura (ITP) Receiving Romiplostim. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01143038> (16.6.2021).
60. clinicaltrialsregister.eu. Eudra CT 2010-019987-35. A Phase 2, Interventional, Single Arm Study Describing Platelet Responses and ITP Remission Rates in Adult Subjects with Immune Thrombocytopenia Purpura Receiving Romiplostim. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019987-35/results> (28.6.2021).
61. amgentrials.com. A Phase 2, Interventional, Single Arm Study Describing Platelet Responses and ITP Remission Rates in Adult Subjects With Immune Thrombocytopenia Purpura Receiving Romiplostim. Clinical Study Report. Synopsis. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-amg-7161/20080435/62e15f4e-4f1f-4b1d-a9dc-749f2e2229ea/54b696e4-7bc6-4182-89d8-a09ca825d148/01.09.04.01_Public_Results_Redacted_CSR_Synopsis_2014-07-23_20080435_NA-v1.pdf (30.6.2021).
62. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, Specchia G. (2016) The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a „real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 95(2):239–244.
63. Mazza P, Specchia G, Renzo N, Cascavilla N, Melpignano A. (2015) The use of TPO-RAs in ITP; ongoing experience of REP (Rete Ematologica Pugliese). *Haematologica* (100 (s3)):123.
64. Steurer M, Quittet P, Papadaki HA, Selleslag D, Viillard J-F, Kaiafa G, Janssens A, Kozak T, Wadenvik H, Schoonen M, Belton L, Kreuzbauer G. (2017) A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Eur J Haematol* 98(2):112–120.
65. Papadaki H, Janssens A, Kaiafa G, Kozak T, Selleslag D. (2014) Updated results from a large, observational study of patients (PTS) with primary immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim in european clinical practice. *Haematologica* 99(s1):203.
66. Selleslag D, Janssens A, Wadenvik H, Steurer M, Quittet P, Kaiafa G, Kozak T, Papadaki H, Viillard J-F, Dillingham K, Kreuzbauer G. (2012) Romiplostim for the Treatment of Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Routine Clinical Practice – Interim Results From a Large, European, Observational Study. *Blood* 120(21):3316–3316.
67. Snell Taylor S, Nielson C, Breskin A, Saul B, Yu Y. (2020) Romiplostim effectiveness and safety by duration of immune thrombocytopenia in european clinical practice. *HemaSphere* 4 (S1):756.
68. Snell Taylor SJ, Nielson CM, Breskin A, Saul B, Yu Y, Alam N, Eisen M, Hippenmeyer J, Janssens A, Kozak T, Papadaki HA, Selleslag D, Viillard J-F, Feistritz C, Kaiafa G, i in. (2021) Effectiveness and Safety of Romiplostim Among Patients with Newly Diagnosed, Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia in European Clinical Practice. *Adv Ther* 38(5):2673–2688.
69. Steurer M, Janssens A, Selleslag D, Wadenvik H, Quittet P. (2013) A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Haematologica* (98 (s1)):194–195.
70. Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viillard J-F, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand J-M, Lefrère F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, i in. (2011) Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 118(16):4338–4345.
71. Khellaf M, Quittet P, Viillard J-F, Alexis M, Cheze S, Durand J-M, Lefrere F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Rossi J-F, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, Gyan E, i in. (2009) Safety and Efficacy of Romiplostim in Immune Thrombocytopenia (ITP) in the “real-life”: Result of the French Experience in 72 Adults. *Blood* 114(22):3519–3519.
72. Doobaree IU, Newland A, McDonald V, Nandigam R, Mensah L, Leroy S, Seesaghur A, Patel H, Wetten S, Provan D. (2019) Primary immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim in routine clinical practice: retrospective study from the United Kingdom ITP Registry. *Eur J Haematol* 102(5):416–423.
73. Doobaree IU, Nandigam R, Mensah L, Seesaghur A, Patel H. (2016) Primary immune thrombocytopenia treated with romiplostim in routine clinical practice: A retrospective study from the United Kingdom immune thrombocytopenia registry. *Haematologica* (101 (s1)):590–591.
74. Mihaylov G, Skopec B, Sninska Z, Tzvetkov N, Cerna O, Ivanushkin V, Niepel D, Björklöf K, Černelc P. (2020) PLATON: use of romiplostim to treat chronic primary immune thrombocytopenia. *memo* 13(2):227–234.
75. Mihaylov G, Kuchma G, Obernauerova J, Skopec B, Sninska Z. (2015) An observational clinical practice study of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)-platon interim results. *Haematologica* (100 (s1)):567.
76. Skopec B, Sninska Z, Tzvetkov N, Ivanushkin V, Bjorlof K. (2021) Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic ITP in routine Central and Eastern European clinical practice: an analysis of the PLATON study. EHA 2021. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual->

- congress/324856/barbara.skopec.effectiveness.and.safety.of.romiplostim.among.patients.with.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dromiplostim (30.6.2021).
77. Skopec B, Sninska Z, Tzvetkov N, Ivanushkin V, Björklöf K, Hippenmeyer J, Mihaylov G. (2021) Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic ITP in routine clinical practice in central and Eastern Europe: an analysis of the PLATON study. *Hematology* 26(1):497–502.
 78. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. (2019) Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets* 30(8):946–956.
 79. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, Wasser JS. (2019) Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol* 94(1):118–132.
 80. Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, Wu A, Yang J, Qin D, Zou W, Wu J. (2021) Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Pharmacology* 12:1951.
 81. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. (2020) Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Haematology* 188(3):450–459.
 82. Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J, Pustułka I, Tytuła A, Smela B, Pochopien M, Vredenburg M, McCrae KR, Jurczak W. (2021) Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther* 38(6):3113–3128.
 83. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q. (2019) Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. *Hematology* 24(1):290–299.
 84. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, Zheng W, He R. (2018) Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One* 13(6):e0198504.
 85. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Yonemura Y, Mori S, Usuki K, Iwato K, Hashino S, Wei H, Lizambri R. (2011) Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol* 94(1):71–80.
 86. Miyazaki K, Shirasugi Y, Ando K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Yonemura Y, Mori S, Usuki K, Iwato K, Hashino S, Wei H, Lizambri R. (2010) Evaluation of Romiplostim In a Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Study of a Japanese Population with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). *Blood* 116(21):3704–3704.
 87. clinicaltrials.gov. NCT00603642. P3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of AMG 531 in Thrombocytopenic Japanese Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00603642> (17.6.2021).
 88. amgentrials.com. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of AMG 531 in Thrombocytopenic Japanese Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Clinical Study Report. Synopsis. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-amg-7161/20060216/e464749d-209c-4fa7-a48c-0a3f83e97ee2/78951c6e-4678-45b8-b051-106f274db55c/01.09.04.01_Public_Results_Redacted_CSR_Synopsis_2010-09-10_20060216_Final_report-v1.pdf (30.6.2021).
 89. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Iwato K, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Hashino S, Ninomiya H, Mori S, Yonemura Y, Usuki K, Wei H, Lizambri R. (2012) An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Int J Hematol* 95(6):652–659.
 90. Miyazaki K, Shirasugi Y, Ando K, Tomiyama Y, Iwato K. (2011) 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* 96 (s2):94–95.
 91. clinicaltrials.gov. NCT00440037. Open Label Extension Study of AMG 531 in Japanese Subjects With ITP. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00440037> (17.6.2021).
 92. amgentrials.com. An Open Label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Japanese Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Clinical Study Report. Synopsis. Dostęp: https://s3.amazonaws.com/ctr-amg-7161/20060113/1a1973ae-74a1-4fd7-998a-8b146f75b69a/897aa6b3-730c-4388-8734-9292e7c35fc6/01.09.04.01_Public_Results_Redacted_CSR_Synopsis_2012-03-07_20060113_NA-v1.pdf (30.6.2021).
 93. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Romero MT, Pabinger I, Chen Y, Wang K, Mehta B, Eisen M. (2019) Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 185(3):503–513.

94. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Tejeda Romero M, Pabinger I, Chen Y, Wang K, Mehta B, Eisen M. (2017) Comparison of the Effects of the Thrombopoietin (TPO) Receptor Agonist Romiplostim in Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) for ≤ 1 Year Vs. > 1 Year. *Blood* 130:1055.
 95. Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, Chong BH, Steurer M, Provan D, Lyons R, Garcia-Chavez J, Carpenter N, Wang X, Eisen M. (2017) Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 102(8):1342–1351.
 96. Cines D, Wasser J, Rodeghiero F, Chong B, Steurer M. (2016) Romiplostim in splenectomized (splnx) and nonsplenectomized (nonsplnx) patients with immune thrombocytopenia (ITP). *Haematologica* (101 (s1)):194.
 97. URPL. (2010) Nplate (romiplostym) - Nowe zalecenia dotyczące dostosowania dawki u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz ostrzeżenia dotyczące jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami czynności wątroby. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat.pdf> (16.7.2021).
 98. URPL. (2011) Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących romiplostym (Nplate). Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/NPlate_final_DDL_11_0817_dhcp_letter_pl.pdf (16.7.2021).
 99. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC minutes on 23 -26 November 2020. Romiplostim (Nplate). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-november-2020_en.pdf (16.7.2021).
 100. EMA. (2021) Summary of Risk Management Plan for Nplate (romiplostim). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nplate-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (16.7.2021).
 101. FDA. (2011) FDA Drug Safety Communication: Modified Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Nplate (romiplostim) and Promacta (eltrombopag). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-modified-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-nplate> (16.7.2021).
 102. FDA. (2020) October - December 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (16.7.2021).
 103. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Nplate (romiplostim). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=200#> (16.7.2021).
 104. EMA. (2021) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (16.7.2021).
 105. WHO. (2021) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (16.7.2021).
 106. EMA. (2014) Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf (1.6.2021).
 107. FDA. (2021) Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> (1.6.2021).
- [REDACTED]
109. AOTMiT. (2019) Wniosek o objęciu refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/AWA/096_AWA_OT_4331.21.2019_Nplate_dorosl_BIP_2019.10.04.pdf (23.6.2021).
 110. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Gerons DM. (2015) Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)* 145(12):511–519.

14. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej (PICOS).....	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	17
Tabela 3.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	26
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej i pokazane w ramach analizy dodatkowej (badanie Shirasugi 2011).....	28
Tabela 5.	Analizy zbiorcze omówione w dokumencie w ramach analizy uzupełniającej, niewłączone do PS i AKL.....	29
Tabela 6.	Schemat leczenia w badaniach randomizowanych	30
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie metodyki	30
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie populacji	31
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie dawkowania ROM	32
Tabela 10.	Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie interwencji.....	32
Tabela 11.	Rodzaj terapii standardowej (SOC) stosowanej w trakcie trwania badania Kuter 2010	32
Tabela 12.	Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności.....	33
Tabela 13.	Ocena homogeniczności badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 w zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych.....	34
Tabela 14.	Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2).....	35
Tabela 15.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	43
Tabela 16.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledziona)	44
Tabela 17.	Konieczność zastosowania terapii ratunkowej lub kolejnej terapii ITP dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	44
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie oraz konieczność zastosowania terapii ratunkowej dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledziona) – analiza w podgrupach ze względu na stosowanie terapii w ramach SOC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu	45
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	46
Tabela 20.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	46
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymującą się przez określony czas dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona).....	47
Tabela 22.	Zastosowanie terapii ratunkowej dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)	47
Tabela 23.	Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia SPL dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledziona).....	48
Tabela 24.	Czas do niepowodzenia terapii dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledziona)	49
Tabela 25.	Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia SPL dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*) populacja z zachowaną śledziona).....	49
Tabela 26.	Ryzyko krwawień dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	50
Tabela 27.	Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. <i>bleeding-related episodes</i>) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledziona).....	50
Tabela 28.	Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. <i>bleeding-related episodes</i>) dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledziona).....	52

Tabela 29.	Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem dla ROM w terapii ITP.....	54
Tabela 30.	Ryzyko zgonu dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną).....	55
Tabela 31.	Ryzyko zgonu dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną)	55
Tabela 32.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzioną).....	58
Tabela 33.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja z zachowaną śledzioną)	59
Tabela 34.	Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja z zachowaną śledzioną)	59
Tabela 35.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledzioną)	59
Tabela 36.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledzioną)	60
Tabela 37.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)***	61
Tabela 38.	Zdarzenia niepożądane (AE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup ^a dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)**	61
Tabela 39.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)**	62
Tabela 40.	Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 24. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledzioną).....	64
Tabela 41.	Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 52. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledzioną).....	65
Tabela 42.	Średnia zmiana wyników kwestionariusza EQ-5D w 24. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledzioną).....	66
Tabela 43.	Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną).....	67
Tabela 44.	Niepowodzenie terapii oraz konieczność przeprowadzenia SPL i konieczność hospitalizacji dla ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną)	68
Tabela 45.	Częstość występowania krwawień dla ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną).....	68
Tabela 46.	Ryzyko zgonu dla ROM w terapii ITP (efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną).....	69
Tabela 47.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną).....	69
Tabela 48.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja z zachowaną śledzioną).....	70
Tabela 49.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Mazza 2016, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	70
Tabela 50.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	70
Tabela 51.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Steurer 2017, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	70
Tabela 52.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Khellaf 2011, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	71
Tabela 53.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Khellaf 2011, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	71
Tabela 54.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	71
Tabela 55.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	71
Tabela 56.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ROM w terapii ITP (badanie PLATON, efektywność rzeczywista, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	72

Tabela 57.	Odpowiedź na leczenie, remisja choroby, konieczność przeprowadzenia SPL oraz częstość występowania krwawień dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na długość trwania ITP.....	73
Tabela 58.	Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL.....	75
Tabela 59.	Częstość zastosowania terapii ratunkowej dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL.....	76
Tabela 60.	Częstość stosowania dodatkowych terapii ITP (GKS (A), IVIG (B), IV anty-D (C) oraz rytuksymabu (D)) wśród pacjentów leczonych ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL.....	76
Tabela 61.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórych dla ELT oraz ROM stosowanych w przewlekłej ITP.....	82
Tabela 62.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	85
Tabela 63.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku dla analizy klinicznej.....	95
Tabela 64.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	107
Tabela 65.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase.....	108
Tabela 66.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane.....	108
Tabela 67.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	110
Tabela 68.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	111
Tabela 69.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – kryteria włączenia i wykluczenia oraz populacja.....	176
Tabela 70.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – interwencja i metodyka.....	180
Tabela 71.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – parametry podlegające ocenie w badaniach.....	182
Tabela 72.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	189
Tabela 73.	Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali NOS.....	190
Tabela 74.	Pacjenci biorący udział w badaniu Kuter 2008a dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledziona).....	191
Tabela 75.	Pacjenci biorący udział w badaniu Kuter 2010 dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledziona).....	191
Tabela 76.	Utrata z badania dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja z zachowaną śledziona).....	191
Tabela 77.	Utrata z badania dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledziona).....	192
Tabela 78.	Pacjenci biorący udział w badaniu Kuter 2013 (przedłużenie*) dla ROM w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	192
Tabela 79.	Pacjenci biorący udział w badaniu Janssens 2015 dla ROM w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	192
Tabela 80.	Pacjenci biorący udział w badaniu Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*) dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	192
Tabela 81.	Utrata z badania dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	193
Tabela 82.	Utrata z badania dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	193
Tabela 83.	Zaprzestanie terapii ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona).....	194
Tabela 84.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	194
Tabela 85.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja z zachowaną śledziona).....	195
Tabela 86.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona).....	195
Tabela 87.	Zdarzenia niepożądane (AE) związane z krwawieniem dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona).....	195

Tabela 88.	Zdarzenia niepożądane (AE) prowadzące do zaprzestania terapii dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)	196
Tabela 89.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona).....	196
Tabela 90.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za nie związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)	196
Tabela 91.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)	197
Tabela 92.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)	197
Tabela 93.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)	197
Tabela 94.	Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	198
Tabela 95.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	198
Tabela 96.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)	198
Tabela 97.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)	199
Tabela 98.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE	202
Tabela 99.	Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali NOS	203
Tabela 100.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	203
Tabela 101.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2021 roku) [104]	205
Tabela 102.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2021 roku) [105]	205
Tabela 103.	Ryzyko krwawień dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	206
Tabela 104.	Ryzyko zgonu dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	206
Tabela 105.	Bezpieczeństwo terapii dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona).....	207
Tabela 106.	Bezpieczeństwo terapii dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)***	207
Tabela 107.	Charakterystyka badania Shirasugi 2011	213
Tabela 108.	Charakterystyka badania Shirasugi 2012	216
Tabela 109.	Ocena wiarygodności badania Shirasugi 2012 w skali NICE	221
Tabela 110.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledziona).....	222
Tabela 111.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledziona).....	223
Tabela 112.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL) ...	223
Tabela 113.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL) ...	224
Tabela 114.	Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	224
Tabela 115.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL) ...	224
Tabela 116.	Ryzyko zgonu dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledziona).....	225
Tabela 117.	Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL).....	225

Tabela 118. Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	225
Tabela 119. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	226
Tabela 120. Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	226
Tabela 121. Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	226
Tabela 122. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	227
Tabela 123. Częstość występowania zgonu dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	227

Wykresy

Wykres 1. Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem z podziałem na stopnie nasilenia dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL).....	54
Wykres 2. Średnia zmiana wyników kwestionariusza ITP-PAQ w 24. tyg. względem wartości wyjściowych dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledzioną).....	65
Wykres 3. Odpowiedź na leczenie dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na długość trwania ITP.....	74
Wykres 4. Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL.....	75
Wykres 5. Częstość zastosowania terapii ratunkowej dla grup ROM oraz SOC* w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL.....	76
Wykres 6. Częstość stosowania dodatkowych terapii ITP (GKS (A), IVIG (B), IV anty-D (C) oraz rytuksymabu (D)) wśród pacjentów leczonych ROM w terapii ITP – analiza w podgrupach ze względu na status SPL.....	77
Wykres 7. Odpowiedź na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledzioną).....	223

Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	25
---	----

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 64.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	„romiplostim” [Supplementary Concept]	463	475
#2	romiplostim	670	694
#3	nplate	673	697
#4	„AMG 531”	34	34
#5	„AMG-531”	34	34
#6	AMG531	674	698
#7	„Amgen Megakaryopoiesis protein 531”	2	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	682	706
#9	„Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[Mesh]	6 634	6 828
#10	ITP	7 945	8 137
#11	idiopathic	133 404	136 121
#12	immune	1 334 576	1 371 346
#13	autoimmune	222 475	227 751
#14	#11 OR #12 OR #13	1 579 435	1 621 252
#15	thrombocytopenic	22 540	22 896
#16	purpura*	37 144	37 719
#17	#14 AND #15 AND #16	12 115	12 378
#18	primary	1 770 659	1 816 301
#19	#17 AND #18	1 275	1 330
#20	thrombocytopenia*	62 164	63 527
#21	#14 AND #20	13 755	14 337
#22	#11 OR #18	1 890 515	1 938 484
#23	#22 AND #12 AND #20	3 643	3 844
#24	Werlhof* disease	286	287
#25	#9 OR #10 OR #17 OR #19 OR #21 OR #23 OR #24	23 070	23 758
#26	#8 AND #25	517	534
#27	#8 AND #25 Filters: from 2021/6/2 – 3000/12/12	x	20
Data przeszukania: 2.06.2021			
Data aktualizacji: 4.10.2021			

Tabela 65.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'romiplostim'/exp AND [embase]/lim	2 065	2 172
#2	romiplostim AND [embase]/lim	2 111	2 222
#3	nplate AND [embase]/lim	267	274
#4	'amg 531' AND [embase]/lim	199	199
#5	'amg-531' AND [embase]/lim	199	199
#6	amg531 AND [embase]/lim	29	29
#7	'amgen megakaryopoiesis protein 531' AND [embase]/lim	3	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2 124	2 238
#9	'purpura thrombocytopenic idiopathic'/exp AND [embase]/lim	15 727	15 062
#10	ITP AND [embase]/lim	10 985	11 376
#11	idiopathic AND [embase]/lim	182 687	185 928
#12	immune AND [embase]/lim	1 085 277	1 120 517
#13	autoimmune AND [embase]/lim	267 573	279 947
#14	#11 OR #12 OR #13	1 424 159	1 470 782
#15	thrombocytopenic AND [embase]/lim	38 694	38 834
#16	purpura* AND [embase]/lim	55 213	55 729
#17	#14 AND #15 AND #16	21 333	21 029
#18	primary AND [embase]/lim	2 107 404	2 165 766
#19	#17 AND #18	3 200	3 208
#20	thrombocytopenia* AND [embase]/lim	1 358 461	163 672
#21	#14 AND #20	27 383	28 904
#22	#11 OR #18	2 269 900	2 331 007
#23	#22 AND #12 AND #20	8 523	8 562
#24	Werlhof* AND disease AND [embase]/lim	151	153
#25	#9 OR #10 OR #17 OR #19 OR #21 OR #23 OR #24	40 036	41 693
#26	#8 AND #25	1 569	1 651
#27	#8 AND #25 AND [2-6-2021]/sd	x	86
Data przeszukania: 2.06.2021			
Data aktualizacji: 4.10.2021			

Tabela 66.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	romiplostim	180	182
#2	nplate	16	16
#3	„AMG 531”	49	49

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#4	„AMG-531”	49	49
#5	AMG531	10	10
#6	„Amgen Megakaryopoiesis protein 531”	1	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	214	216
#8	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	290	295
#9	ITP	764	789
#10	idiopathic	11 224	11 460
#11	immune	36 434	37 651
#12	autoimmune	5 302	4 470
#13	#10 OR #11 OR #12	50 391	51 925
#14	thrombocytopenic	1 428	1 464
#15	purpura*	1 695	1 737
#16	#13 AND #14 AND #15	911	934
#17	primary	434 912	447 140
#18	#16 AND #17	367	378
#19	thrombocytopenia*	10 385	10 618
#20	#13 AND #19	1 215	1 264
#21	#10 OR #17	442 142	454 508
#22	#21 AND #11 AND #19	782	822
#23	Werthof* disease	2	2
#24	#8 OR #9 OR #16 OR #18 OR #20 OR #22 OR #23	1 728	1 784
#25	#7 AND #24	138	138
#26	#7 AND #24 with Cochrane Library publication date from Jun 2021 to present	x	0
Data przeszukania: 2.06.2021			
Data aktualizacji: 4.10.2021			

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 67.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ aktualizacji
Towarzystwa naukowe			
PTHIT – Polskie Towarzystwo Hematologów oraz Transfuzjologów (http://www.pthit.pl/)	Romiplostym Nplate	0 (0) 0 (0)	30.06.2021/ 4.10.2021
ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis (https://www.isth.org/; https://academy.isth.org/isth/#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4342; https://abstracts.isth.org/; https://www.isth2021.org/)	Romiplostim Nplate	38 (0) 1 (0)	30.06.2021/ 4.10.2021
ISEH – International Society for Experimental Hematology (https://www.iseh.org/)	Romiplostim Nplate	0 (0) 0 (0)	30.06.2021/ 4.10.2021
ISH – International Society of Hematology (https://www.ishworld.org/)	Romiplostim Nplate	1 (0) 0 (0)	30.06.2021/ 4.10.2021
EHA – European Haematology Association (https://ehaweb.org/; https://library.ehaweb.org/eha/#!*menu=16*browsaby=9*sortby=1*trend=4016)	Romiplostim Nplate	128 (4) 4 (0)	30.06.2021/ 4.10.2021
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org/; https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report)	Romiplostim Nplate	326 (15) 264 (15)	30.06.2021/ 4.10.2021
CHS – Canadian Hematology Society (http://canadianhematologysociety.org/)	Przeszukanie ręczne	0	30.06.2021/ 4.10.2021
PDSA – Platelet Disorder Support Association (https://www.pdsa.org/)	Romiplostim Nplate	50 (0) 50 (0)	30.06.2021/ 4.10.2021
BSH – British Society for Haematology (https://b-s-h.org.uk/)	Romiplostim Nplate	0 (0) 0 (0)	30.06.2021/ 4.10.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Romiplostim Nplate	7 (1) 1 (1)	30.06.2021/ 4.10.2021
FDA (https://www.fda.gov/)	Romiplostim Nplate	32 (1) 29 (1)	30.06.2021/ 4.10.2021
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Romiplostim Nplate	99 (3) 86 (3)	30.06.2021/ 4.10.2021
clinicaltrials.gov	Romiplostim Nplate	74 (7) 74 (7)	30.06.2021/ 4.10.2021
Rejestr badań EMA (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)	Romiplostim Nplate	20 (5) 13 (5)	30.06.2021/ 4.10.2021
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
Amgen Inc. (https://www.amgentrials.com/)	Romiplostim Nplate	30 (7) 13 (7)	30.06.2021/ 4.10.2021

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 68.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Altomare 2012	Metodyka	Praca poglądowa	Bleeding and mortality outcomes in ITP clinical trials: a review of thrombopoietin mimetics data.	Altomare, Ivy; Wasser, Jeffrey; Pullarkat, Vinod	Am J Hematol. 2012 Oct;87(10):984-7. doi: 10.1002/ajh.23275. Epub 2012 Jun 22.
2.	Andemariam 2007	Metodyka	Praca poglądowa	New therapies for immune thrombocytopenic purpura	Andemariam, B.; Bussel, J.	Current Opinion in Hematology. 2007;14:427-431
3.	Bao 2010	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents	Bao, W.; Bussel, J.B.; Heck, S.; He, W.; Karpoff, M.; Boulad, N.; Yazdanbakhsh, K.	Blood. 2010;116:4639-4645
4.	Barger 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Assessment of romiplostim immunogenicity in adult patients in clinical trials and in a global registry	Barger, T.E.; Boshier, A.; Jawa, V.; Kim, J.; Mytych, D.T.; Park, J.; Kuter, D.J.	Blood. 2018;132:
5.	Bussel 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Case studies of remission in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim	Bussel, J.B.; Wang, X.; Eisen, M.	Blood. 2013;122:
6.	Bussel 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Case study of remission in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim.	Bussel, James B; Wang, Xuena; Lopez, Angela; Eisen, Melissa	Hematology. 2016 May;21(4):257-62. doi: 10.1179/1607845415Y.000000041. Epub 2015 Aug 7.
7.	Cines 2012	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Integrated analysis of long term safety in patients (pts) with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim	Cines, D.B.; Gernsheimer, T.B.; Wasser, J.; Godeau, B.; Provan, A.; Lyons, R.M.; Altomare, I.; Wang, X.; Woodard, P.	Blood. 2012;120:
8.	Cines 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim.	Cines, Douglas B; Gernsheimer, Terry; Wasser, Jeffrey; Godeau, Bertrand; Provan, Drew; Lyons, Roger; Altomare, Ivy; Wang, Xuena; Lopez, Angela	Int J Hematol. 2015 Sep;102(3):259-70. doi: 10.1007/s12185-015-1837-6. Epub 2015 Jul 23.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
9.	Cines 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Romiplostim in splenectomized (splnx) and nonsplenectomized (nonsplnx) patients with immune thrombocytopenia (ITP)	Cines, D.; Wasser, J.; Rodeghiero, F.; Chong, B.; Steurer, M.; Provan, D.; Lyons, R.; Garcia Chavez, J.; Carpenter, N.; Wang, X.; Eisen, M.	Haematologica. 2016;101:194
10.	Cines 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia.	Cines, Douglas B; Wasser, Jeffrey; Rodeghiero, Francesco; Chong, Beng H; Steurer, Michael; Provan, Drew; Lyons, Roger; Garcia-Chavez, Jaime; Carpenter, Nancy; Wang, Xuena; Eisen, Melissa	Haematologica. 2017 Aug;102(8):1342-1351. doi: 10.3324/haematol.2016.161968. Epub 2017 Apr 14.
11.	Contis 2013	Metodyka	Badanie obserwacyjne przeprowadzone na 8 pacjentach	Romiplostim as early treatment for refractory primary immune thrombocytopenia.	Contis, Anne; Lazaro, Estibaliz; Greib, Carine; Pellegrin, Jean-Luc; Viillard, Jean-François	Int J Hematol. 2013 Nov;98(5):520-4. doi: 10.1007/s12185-013-1439-0. Epub 2013 Sep 26.
12.	Cooper 2009	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Safety of alternative treatments for ITP: Meta-analysis	Cooper, N.; Tarantino, M.D.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:30-31
13.	Cooper 2012	Metodyka	Praca poglądowa	The efficacy and safety of romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenia.	Cooper, Nichola; Terrinoni, Ilaria; Newland, Adrian	Ther Adv Hematol. 2012 Oct;3(5):291-8. doi: 10.1177/2040620712453596.
14.	Cooper 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison.	Cooper, Katy; Matcham, James; Helme, Kawitha; Akehurst, Ron	Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):129-30. doi: 10.1017/S0266462313000767. Epub 2014 Jan 31.
15.	Cuker 2009	Metodyka	Praca poglądowa	Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura	Cuker, A.; Chiang, E.Y.; Cines, D.B.	Haematologica Meeting Reports. 2009;3:67-77

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
16.	D'Arena 2013	Metodyka	Opis 2 pojedynczych przypadków	No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura.	D'Arena, Giovanni; Guariglia, Roberto; Mansueto, Giovanna; Martorelli, Maria Carmen; Pietrantuono, Giuseppe; Villani, Oreste; Lerose, Rosa; Musto, Pellegrino	Blood. 2013 Feb 14;121(7):1240-2. doi: 10.1182/blood-2012-11-465575.
17.	George 2006	Metodyka	Praca poglądowa	Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura	George, J.N.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006;4:1664-1672
18.	George 2008	Metodyka	Praca poglądowa	Novel thrombopoietic agents: A new era for management of patients with thrombocytopenia	George, J.N.; Terrell, D.R.	Haematologica. 2008;93:1445-1449
19.	Gernsheimer 2010b	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Analysis of mortality rates during romiplostim clinical studies of patients (pts) with immune thrombocytopenia (ITP)	Gernsheimer Terry; Kuter David J; Cines Douglas B; Stasi Roberto; Rummel Mathias J; Godeau Bertrand	Blood. 2010;116:
20.	Ho 2015	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Extensive cerebral venous sinus thrombosis after romiplostim treatment for immune thrombocytopenia (ITP) despite severe thrombocytopenia.	Ho, P; Khan, S; Crompton, D; Hayes, L	Intern Med J. 2015 Jun;45(6):682-3. doi: 10.1111/imj.12765.
21.	Ipema 2009	Metodyka	Praca poglądowa	Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura.	Ipema, Heather J; Jung, Michelle Y; Lodolce, Amy E	Ann Pharmacother. 2009 May;43(5):914-9. doi: 10.1345/aph.1L643. Epub 2009 Apr 28.
22.	Krysanova 2017	Metodyka	Analiza ekonomiczna obejmująca pacjentów leczonych TPO-RA w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Rosji	The comparative pharmacoeconomic analysis of using different agonists of the thrombopoietin receptor in adult patients with chronic idiopathic thrombocytopenic Purpura in actual practice in Russia	Krysanova, V.; Krysanov, I.; Ermakova, V.	Value in Health. 2017;20:A555
23.	Kuter 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	TPO concentrations and response to romiplostim	Kuter, D.J.; Meibohm, A.; Lopez, A.	American Journal of Hematology. 2014;89:1155-1156

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
24.	Kuter 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Comparison of the effects of the thrombopoietin (tpo) receptor agonist romiplostim in patients with immune thrombocytopenia (ITP) for <U+2264>1 year vs. >1 year	Kuter, D.J.; Newland, A.; Chong, B.H.; Rodeghiero, F.; Romero, M.T.; Pabinger, I.; Chen, Y.; Wang, K.; Mehta, B.; Eisen, M.	Blood. 2017;130:
25.	Kuter 2019	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies.	Kuter, David J; Newland, Adrian; Chong, Beng H; Rodeghiero, Francesco; Romero, Monica T; Pabinger, Ingrid; Chen, Yuqi; Wang, Kejia; Mehta, Bhakti; Eisen, Melissa	Br J Haematol. 2019 May;185(3):503-513. doi: 10.1111/bjh.15803. Epub 2019 Feb 21.
26.	Kuter 2020	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Safety and efficacy of self-administered romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials.	Kuter, David J; Arnold, Donald M; Rodeghiero, Francesco; Janssens, Ann; Selleslag, Dominik; Bird, Robert; Newland, Adrian; Mayer, Jiri; Wang, Kejia; Olie, Robert	Am J Hematol. 2020 Jun;95(6):643-651. doi: 10.1002/ajh.25776. Epub 2020 Mar 21.
27.	Lam 2010a	Metodyka	Praca poglądowa	Second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults	Lam, M.S.H.	Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2010;16:89-103
28.	Lam 2010b	Metodyka	Przeгляд niesystematyczny	Review article: second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults.	Lam, Masha S H	J Oncol Pharm Pract. 2010 Jun;16(2):89-103. doi: 10.1177/1078155209337668. Epub 2009 Jun 12.
29.	Li 2015	Metodyka	Analiza ekonomiczna z wykorzystaniem danych klinicznych dla ROM pochodzących z badania Kuter 2008a	Cost per treatment success of thrombopoietin receptor agonists vs "watch and rescue" strategy for treating adult non-splenectomized patients with chronic immune thrombocytopenia: A us payer perspective	Li, X.; Sharma, A.; Zhang, X.; Campioni, M.; Fust, K.; Lin, J.; Parthan, A.; Wang, X.; Zur, R.; Cetin, K.; Eisen, M.	Blood. 2015;126:4461

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
30.	Lozano 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia.	Lozano, Maria L; Godeau, Bertrand; Grainger, John; Matzdorff, Axel; Rodeghiero, Francesco; Hippenmeyer, Jane; Kuter, David J	Expert Rev Hematol. 2020 Dec;13(12):1319-1332. doi: 10.1080/17474086.2020.1850253. Epub 2020 Nov 30.
31.	López 2015	Metodyka	Analiza ekonomiczna poprzedzona przeglądem systematycznym (brak informacji odnośnie do metodyki przeglądu systematycznego)	[Cost-per-responder analysis comparing romiplostim to rituximab in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia in Spain].	López, M Fernanda; Mingot, María Eva; Valcárcel, David; Vicente García, Vicente; Perrin, Allison; Campos Tapias, Ignasi	Med Clin (Barc). 2015 May 8;144(9):389-96. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.035. Epub 2014 Feb 22.
32.	Mathias 2007	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	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.	Mathias, Susan D; Bussel, James B; George, James N; McMillan, Robert; Okano, Gary J; Nichol, Janet L	Clin Ther. 2007 May;29(5):950-962. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.05.005.
33.	Mathias 2009	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences.	Mathias, Susan D; Gao, Sue K; Rutstein, Mark; Snyder, Claire F; Wu, Albert W; Cella, David	Curr Med Res Opin. 2009 Feb;25(2):375-83. doi: 10.1185/03007990802634119.
34.	Meyer 2012	Metodyka	Praca poglądowa	Safety and efficacy of romiplostim in patients with severe, chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Meyer, O.; Salama, A.	Clinical Medicine Insights: Therapeutics. 2012;4:75-83
35.	Michel 2011	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim.	Michel, Marc; te Boekhorst, Peter A W; Janssens, Ann; Pabinger-Fasching, Ingrid; Sanz, Miguel A; Nie, Kun; Kreuzbauer, Georg	Hematology. 2011 Sep;16(5):274-7. doi: 10.1179/102453311X13025568942005.
36.	Michel 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Efficacy and safety of romiplostim in patients <U+2265>65 years with immune thrombocytopenia (ITP)	Michel, M.; Wasser, J.; Godeau, B.; Aledort, L.; Cooper, N.; Tomiyama, Y.; Khellaf, M.; Wang, X.; Woodard, P.	Haematologica. 2013;98:196
37.	Michel 2015b	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged <U+2265> 65 years with immune thrombocytopenia.	Michel, Marc; Wasser, Jeffrey; Godeau, Bertrand; Aledort, Louis; Cooper, Nichola; Tomiyama, Yoshiaki; Khellaf, Mehdi; Wang, Xuena	Ann Hematol. 2015 Dec;94(12):1973-80. doi: 10.1007/s00277-015-2485-x. Epub 2015 Sep 4.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
38.	Mingot-Castellano 2017b	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Sustained Remission in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia after Romiplostim Tapering and Discontinuation: A Case Series in Real Life Management in Spain	Mingot-Castellano, María-Eva; Grande-García, Carlos; Valcárcel-Ferreiras, David; Conill-Cortés, Clara; de Olivera-Oliver, Loreto	Case Rep Hematol. 2017;2017:4109605. doi: 10.1155/2017/4109605. Epub 2017 Jun 11.
39.	Mitchell 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Effect of thrombopoietin receptor agonists on the apoptotic profile of platelets in patients with chronic immune thrombocytopenia.	Mitchell, William Beau; Pinheiro, Mariana P; Boulad, Nayla; Kaplan, David; Edison, Michele N; Psaila, Bethan; Karpoff, Marissa; White, Michael J; Josefsson, Emma C; Kile, Benjamin T; Bussel, James B	Am J Hematol. 2014 Dec;89(12):E228-34. doi: 10.1002/ajh.23832. Epub 2014 Sep 2.
40.	Mitsuhashi 2012	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Combined romiplostim and intravenous immunoglobulin therapy increased platelet count, facilitating splenectomy in a patient with refractory immune thrombocytopenic purpura unresponsive to monotherapy.	Mitsuhashi, Kenjiro; Ishiyama, Midori; Imai, Yoichi; Shiseki, Masayuki; Mori, Naoki; Teramura, Masanao; Seshimo, Akiyoshi; Motoji, Toshiko	Br J Haematol. 2012 Sep;158(6):798-800. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09220.x. Epub 2012 Jul 3.
41.	Molineux 2010	Metodyka	Praca poglądowa	Development of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia: From bench to bedside: Review	Molineux, G.; Newland, A.	British Journal of Haematology. 2010;150:9-20
42.	Nakazato 2013	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Successful treatment of eltrombopag-resistant refractory immune thrombocytopenia with romiplostim.	Nakazato, Tomonori; Ito, Chisako; Mihara, Ai; Aisa, Yoshinobu	Int J Hematol. 2013 Feb;97(2):291-3. doi: 10.1007/s12185-012-1253-0. Epub 2012 Dec 29.
43.	N'Guyen 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Signal for a different risk of thrombosis between eltrombopag and romiplostim	N'Guyen, T.T.L.; Lapeyre-Mestre, M.; Montastruc, F.; Montastruc, J.-L.; Moulis, G.	Blood. 2014;124:
44.	Nguyen 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Signal for a different risk of thrombosis between eltrombopag and romiplostim	Nguyen, T.T.L.; Lapeyre-Mestre, M.; Montastruc, F.; Montastruc, J.L.; Moulis, G.	Fundamental and Clinical Pharmacology. 2015;29:26

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
45.	Perera 2012	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Spontaneous remission after a year of romiplostim in an adult patient with refractory primary immune thrombocytopenia.	Perera, Maria; Suarez, Alexia; Luzardo, Hugo; Lopez, Jezabel; Molero, Teresa	Ann Hematol. 2012 Sep;91(9):1497-8. doi: 10.1007/s00277-012-1437-y. Epub 2012 Feb 29.
46.	Piccin 2014	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim.	Piccin, Andrea; Amaddii, Giovanni; Natolino, Fabrizio; Billio, Atto; Cortelazzo, Sergio	Blood Transfus. 2014 Jan;12 Suppl 1(Suppl 1):s149-50. doi: 10.2450/2013.0289-12. Epub 2013 Apr 17.
47.	Pohlen 2010	Metodyka	Opis 2 pojedynczych przypadków	Combination of romiplostim and rituximab: effective therapy of severe immune thrombocytopenia.	Pohlen, Michele; Sargin, Bülent; Zicholl, Stefan; Bisping, Guido; Müller-Tidow, Carsten; Berdel, Wolfgang E; Mesters, Rolf; Koschmieder, Steffen	Eur J Haematol. 2010 Apr;84(4):362-4. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01406.x. Epub 2009 Dec 24.
48.	Pullarkat 2007	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	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	Pullarkat V; Gernsheimer TB; de Wolf JTM; Guthrie TH; Newland A; Wasser JS; Hamburg SI; Gao S; Stewart R; Nichol JL	Blood. 2007;110:392a
49.	Pullarkat 2008	Metodyka	Praca poglądowa	Romiplostim for treating thrombocytopenia in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)	Pullarkat, V.	Community Oncology. 2008;5:651-652+655-656
50.	Pullarkat 2009	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Quantifying the reduction in immunoglobulin use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531).	Pullarkat, Vinod A; Gernsheimer, Terry B; Wasser, Jeffrey S; Newland, Adrian; Guthrie, Troy H Jr; de Wolf, Joost Th M; Stewart, Ron; Berger, Dietmar	Am J Hematol. 2009 Aug;84(8):538-40. doi: 10.1002/ajh.21463.
51.	Reddy 2007	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Long-term effects of the novel thrombopoietic agent AMG-531 in patients with immune thrombocytopenic purpura	Reddy GK; Shivakumar L; Muneer S; Crawford J	Supportive cancer therapy. 2007;4:72-73
52.	Rodeghiero 2010	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Safety analysis of long-term romiplostim use in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)	Rodeghiero F; Provan D; Cines D; Stasi R; Tarantino M; Nie K; Jun S	Haematologica. 2010;92:73-74

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
53.	Rodeghiero 2012b	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Romiplostim increases and maintains platelet counts in adults with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia (ITP) who have not undergone splenectomy	Rodeghiero F; Pabinger I; Selleslag D; Valcarcel D; Wei H; Kreuzbauer G	Haematologica the hematology journal. 2012;97:
54.	Rodeghiero 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials.	Rodeghiero, Francesco; Stasi, Roberto; Giagounidis, Aristoteles; Viallard, Jean-François; Godeau, Bertrand; Pabinger, Ingrid; Cines, Douglas; Liebman, Howard; Wang, Xuena; Woodard, Paul	Eur J Haematol. 2013 Nov;91(5):423-36. doi: 10.1111/ejh.12181. Epub 2013 Sep 17.
55.	Rodeghiero 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Pooled analysis of safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients (PTS) with immune thrombocytopenia (ITP)	Rodeghiero, F.; Provan, A.; Steurer, M.; Godeau, B.; Carpenter, N.; Kreuzbauer, G.	Blood. 2014;124:
56.	Sanz 2011	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP).	Sanz, Miguel A; Aledort, Louis; Mathias, Susan D; Wang, Xuena; Isitt, John J	Value Health. 2011 Jan;14(1):90-6. doi: 10.1016/j.jval.2010.10.017.
57.	Selleslag 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Self-administration of romiplostim by patients with chronic immune thrombocytopenia does not adversely impact efficacy or safety compared with administration by a healthcare provider	Selleslag D; Bird R; Altomare I; Giagounidis A; Janssens A; Pabinger I; Pullarkat V; Wei H; Kreuzbauer G	Haematologica. 2013;98:429
58.	Selleslag 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Impact of self-administration of romiplostim by patients with chronic immune thrombocytopenia compared with administration by a healthcare provider.	Selleslag, Dominik; Bird, Robert; Altomare, Ivy; Giagounidis, Aristoteles; Janssens, Ann; Pabinger, Ingrid; Pullarkat, Vinod; Wei, Helen; Kreuzbauer, Georg	Eur J Haematol. 2015 Feb;94(2):169-76. doi: 10.1111/ejh.12415. Epub 2014 Aug 8.
59.	Stenger 2011	Metodyka	Praca poglądowa	Update on romiplostim therapy for immune thrombocytopenic purpura	Stenger, M.	Community Oncology. 2011;8:224-228

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
60.	Tagariello 2012	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Romiplostim for the early management of severe immune thrombocytopenia unresponsive to conventional treatment.	Tagariello, Giuseppe; Sartori, Roberto; Radossi, Paolo; Maschio, Nilla; Risato, Renzo; Stasi, Roberto	Br J Haematol. 2012 Apr;157(2):256-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08950.x. Epub 2011 Nov 24.
61.	Thachil 2013	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Complete remission of refractory immune thrombocytopenia (ITP) with a short course of Romiplostim.	Thachil, Jecko; Salter, Ian; George, James N	Eur J Haematol. 2013 Oct;91(4):376-7. doi: 10.1111/ejh.12165. Epub 2013 Aug 17.
62.	Veneri 2015	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	The association of rituximab and a thrombopoietin receptor agonist in high-risk refractory immune thrombocytopenic purpura.	Veneri, Dino; Soligo, Lorenza; Pizzolo, Giovanni; Ambrosetti, Achille	Blood Transfus. 2015 Oct;13(4):694-5. doi: 10.2450/2015.0325-14. Epub 2015 Apr 21.
63.	Weiss 2010	Metodyka	Praca poglądowa	Short review- Management of Immune Thrombocytopenia in adults	Weiss, L.; Greil, R.	Memo – Magazine of European Medical Oncology. 2010;3:69-72
64.	Yoon 2018	Metodyka	Opis 2 pojedynczych przypadków	New synergistic efficacy of combination of romiplostim and steroid in refractory immune thrombocytopenia patients.	Yoon, Jun Seok; Lee, Yoo Jin; Baek, Dong Won; Park, Hye Young; Park, Bo Eun; Moon, Joon Ho; Sohn, Sang Kyun	Korean J Intern Med. 2018 Mar;33(2):435-437. doi: 10.3904/kjim.2015.252. Epub 2016 Mar 7.
65.	Adelborg 2019	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia.	Adelborg, Kasper; Kristensen, Nikolaj R; Norgaard, Mette; Bahmanyar, Shahram; Ghanima, Waleed; Kilpatrick, Karynsa; Frederiksen, Henrik; Ekstrand, Charlotta; Sorensen, Henrik T; Fynbo Christiansen, Christian	J Thromb Haemost. 2019 Jun;17(6):912-924. doi: 10.1111/jth.14446. Epub 2019 Apr 19.
66.	Agnelli 2018	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Thrombopoietin receptor agonists in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia.	Agnelli Giacchello, Jacopo; Valeri, Federica; Boccadoro, Mario; Borchiellini, Alessandra	Eur J Haematol. 2018 Mar;100(3):304-307. doi: 10.1111/ejh.13014. Epub 2018 Jan 15.
67.	Amanam 2021	Populacja	Pacjenci z wtórną małopłytkowością indukowaną terapią inhibitorami punktów kontrolnych	Immune thrombocytopenia after immune checkpoint inhibitor therapy	Amanam, I.; Gupta, R.; Pullarkat, V.; Mei, M.	British Journal of Haematology. 2021;193:677-681

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
68.	Arnall 2021	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Comparative Utilization and Efficacy of Thrombopoietin Receptor Agonists in Relapsed/Refractory Immune Thrombocytopenia.	Arnall, Justin R; DiSogra, Kristyn Y; Downing, Lauren; Elmes, Joseph B; Tran, Thuy; Moore, Donald C	Am J Ther. 2021 Jan 8. doi: 10.1097/MJT.00000000001335.
69.	Arumugaswamy 2014	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia of less than 6 months duration.	Arumugaswamy, A; He, S; Quach, H; Brotchie, J; Grigg, A	Intern Med J. 2014 May;44(5):519-21. doi: 10.1111/imj.12406.
70.	Birocchi 2021	Populacja	Populacja pediatryczna oraz dorosłych analizowana łącznie	Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review.	Birocchi, Simone; Podda, Gian Marco; Manzoni, Marco; Casazza, Giovanni; Cattaneo, Marco	Platelets. 2021 Feb 17;32(2):216-226. doi: 10.1080/09537104.2020.1745168. Epub 2020 Apr 12.
71.	Bussel 2006	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP.	Bussel, James B; Kuter, David J; George, James N; McMillan, Robert; Aledort, Louis M; et al.	N Engl J Med. 2006 Oct 19;355(16):1672-81. doi: 10.1056/NEJMOa054626.
72.	Bussel 2011	Populacja	Wyniki wyłącznie dla pacjentów, którzy zaprzestali leczenia ROM (analiza post-hoc do badania Kuter 2013)	Sustained hemostatic platelet counts in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: Report of 9 cases	Bussel, J.B.; Rodeghiero, F.; Lyons, R.M.; Firstenberg, B.; Joseph, J.; Kessler, C.M.; Terriou, L.; Stasi, R.; Chang, P.; Jun, S.	Blood. 2011;118:
73.	Cantoni 2018	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers.	Cantoni, Silvia; Carpenedo, Monica; Mazzucconi, Maria Gabriella; De Stefano, Valerio; Carrai, Valentina; Ruggeri, Marco; Specchia, Giordina; et al.	Am J Hematol. 2018 Jan;93(1):58-64. doi: 10.1002/ajh.24935. Epub 2017 Nov 9.
74.	Carpenedo 2015d	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice.	Carpenedo, Monica; Cantoni, Silvia; Coccini, Veronica; Fedele, Marilena; Morra, Enrica; Pogliani, Enrico Maria	Hematol Rep. 2015 Feb 24;7(1):5673. doi: 10.4081/hr.2015.5673. eCollection 2015 Feb 24.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
75.	Červinek 2015	Populacja	Wyłącznie pacjenci, którzy zaprzestali leczenia TPO-RA	Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults.	Červinek, Libor; Mayer, Jiří; Doubek, Michael	Int J Hematol. 2015 Jul;102(1):7-11. doi: 10.1007/s12185-015-1793-1. Epub 2015 Apr 2.
76.	Choi 2012	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Presentation and outcome of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single Australian centre	Choi, P.Y.-I.; Gordon, J.E.A.; Harvey, M.; Chong, B.H.	Internal Medicine Journal. 2012;42:841-845
77.	DasGupta 2019	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną (pacjenci podzieleni na 2 kohorty w zależności od dawkowania ROM, w jednej z kohort 100% pacjentów z zachowaną śledzioną, jednak kohorta ta obejmuje wyłącznie 4 pacjentów)	Initial romiplostim dosing and time to platelet response in patients with treatment refractory immune thrombocytopenia.	DasGupta, Ryan K; Levine, Lauren; Wiczer, Tracy; Cataland, Spero	J Oncol Pharm Pract. 2019 Apr;25(3):567-576. doi: 10.1177/1078155217748470. Epub 2018 Jan 3.
78.	Depré 2016b	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand.	Depré, Fabian; Aboud, Nasra; Ringel, Frauke; Salama, Abdulgabar	Transfus Med Hemother. 2016 Sep;43(5):375-379. doi: 10.1159/000446195. Epub 2016 Jul 18.
79.	Depre 2018a	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice	Depre, F.; Aboud, N.; Mayer, B.; Salama, A.	PLoS ONE. 2018;13:
80.	Depré 2018b	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice.	Depré, Fabian; Aboud, Nasra; Mayer, Beate; Salama, Abdulgabar	PLoS One. 2018 Jun 1;13(6):e0198184. doi: 10.1371/journal.pone.0198184. eCollection 2018.
81.	Donga 2017	Populacja	Brak informacji o przebytej SPL	Comparative treatment-related adverse event cost burden in immune thrombocytopenic purpura.	Donga, Prina Z; Bilir, Sara P; Little, Gregg; Babinchak, Tim; Munakata, Julie	J Med Econ. 2017 Nov;20(11):1200-1206. doi: 10.1080/13696998.2017.1370425. Epub 2017 Sep 8.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
82.	Fattizzo 2019	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Bone marrow characteristics predict outcome in a multicenter cohort of primary immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietin analogs.	Fattizzo, Bruno; Pasquale, Raffaella; Carpenedo, Monica; Cantoni, Silvia; Auteri, Giuseppe; Gramagna, Doriana; D'Adda, Mariella; Napolitano, Mariasanta; Consonni, Dario; Ruggeri, Marco; Siragusa, Sergio; Rossi, Giuseppe; Vianelli, Nicola; Barcellini, Wilma	Haematologica. 2019 Oct;104(10):e470-e473. doi: 10.3324/haematol.2019.216804. Epub 2019 Mar 7.
83.	Forsythe 2020	Populacja	Do badania włączano pacjentów z ITP, wtórną ITP, a także inną pierwotną małopłytkowością oraz nieokreśloną małopłytkowością (ICD-10: D.69.3, D69.4, D69.5 oraz D.69.6, brak wyników dla pacjentów z ITP)	Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists.	Forsythe, Anna; Schneider, John; Pham, Timothy; Bhor, Menaka; Said, Qayyim; Allepuz, Alejandro; Socorro O Portella, Maria do; Kwon, Christina S; Roy, Anuja Nidumolu	J Comp Eff Res. 2020 May;9(7):447-457. doi: 10.2217/ce-2019-0177. Epub 2020 Mar 16.
84.	Gernsheimer 2007a	Populacja	Brak pacjentów z zachowaną śledzioną (publikacja do badania Kuter 2008b nie włączonego do analizy klinicznej)	Evaluation of AMG 531 Efficacy in Splenectomized Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) in a Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Study	Gernsheimer TB; Pullarkat V; Senecal FM; Aledort LM; Kessler CM; Sanz MA; Liebman HA; Slovick FT; Kelly R; Guo M; et al.	Blood. 2007;110:
85.	Gernsheimer 2010a	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP).	Gernsheimer, T B; George, J N; Aledort, L M; Tarantino, M D; Sunkara, U; Matthew Guo, D; Nichol, J L	J Thromb Haemost. 2010 Jun;8(6):1372-82. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x. Epub 2010 Mar 3.
86.	Ghadaki 2013	Populacja	Tylko 1 pacjent z zachowaną śledzioną	Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists.	Ghadaki, Bahareh; Nazi, Ishac; Kelton, John G; Arnold, Donald M	Transfusion. 2013 Nov;53(11):2807-12. doi: 10.1111/trf.12139. Epub 2013 Mar 3.
87.	Ghanima 2012	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Venous thromboembolism and coagulation activity in patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists.	Ghanima, Waleed; Lee, Soo Y; Barsam, Sarah; Miller, Allison; Sandset, Per M; Bussel, James B	Br J Haematol. 2012 Sep;158(6):811-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09227.x. Epub 2012 Jul 23.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
88.	Ghanima 2014	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: A single-center, long-term follow-up	Ghanima, W.; Geyer, J.T.; Lee, C.S.; Boiocchi, L.; Imahiyerobo, A.A.; Orazi, A.; Bussell, J.B.	Haematologica. 2014;99:937-944
89.	González 2017	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Sequential treatment with thrombopoietin-receptor agonists (TPO-Ras) in immune thrombocytopenia (ITP): experience in our center.	González, Karla Javier; Zuluaga, Sebastian Ortiz; DaRos, Carolina Villegas; Rodríguez, Pedro Pérez; Martí, Antonio Cerveró	Ann Hematol. 2017 Mar;96(3):507-508. doi: 10.1007/s00277-016-2896-3. Epub 2016 Dec 15.
90.	Gudbrandsdottir 2012	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: the Danish experience.	Gudbrandsdottir, Sif; Frederiksen, Henrik; Hassebalch, Hans	Platelets. 2012;23(6):423-9. doi: 10.3109/09537104.2011.634931. Epub 2011 Dec 20.
91.	Ignatova 2019	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Evolution of platelet function in adult patients with chronic immune thrombocytopenia on romiplostim treatment.	Ignatova, Anastasia A; Demina, Irina A; Ptushkin, Vadim V; Khaspekova, Svetlana G; Shustova, Olga N; Pankrashkina, Maria M; et al.	Br J Haematol. 2019 Oct;187(2):e38-e42. doi: 10.1111/bjh.16164. Epub 2019 Aug 18.
92.	Iino 2020	Populacja	Wyniki wyłącznie dla pacjentów, którzy zaprzestali leczenia TPO-RA	Treatment-free remission after thrombopoietin receptor agonist discontinuation in patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: an observational retrospective analysis in real-world clinical practice.	Iino, Masaki; Sakamoto, Yuma; Sato, Tomoya	Int J Hematol. 2020 Aug;112(2):159-168. doi: 10.1007/s12185-020-02893-y. Epub 2020 May 31.
93.	Janssens 2016a	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia.	Janssens, Ann; Rodeghiero, Francesco; Anderson, David; Chong, Beng H; Boda, Zoltán; Pabinger, Ingrid; Červinek, Libor; Terrell, Deirdra R; Wang, Xuena; Franklin, Janet	Ann Hematol. 2016 Jun;95(7):1077-87. doi: 10.1007/s00277-016-2682-2. Epub 2016 Apr 30.
94.	Khellaf 2013	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia.	Khellaf, Mehdi; Viallard, Jean-François; Hamidou, Mohamed; Cheze, Stéphane; Roudot-Thoraval, Françoise; Lefrere, François; et al.	Haematologica. 2013 Jun;98(6):881-7. doi: 10.3324/haematol.2012.074633. Epub 2013 Feb 26.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
95.	Kuter 2015	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim.	Kuter, David J; Macahilig, Cynthia; Grotzinger, Kelly M; Poston, Sara A; Wang, Peter Feng; Dawson, Katie L; Ward, Melea	Int J Hematol. 2015 Mar;101(3):255-63. doi: 10.1007/s12185-014-1731-7. Epub 2015 Jan 14.
96.	Lakhwani 2017	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres.	Lakhwani, Sunil; Perera, María; Fernández-Fuertes, Fernando; Ríos de Paz, Mario A; Torres, Melisa; Raya, José María; Hernández, Miguel T	Eur J Haematol. 2017 Oct;99(4):372-377. doi: 10.1111/ejh.12932.
97.	Lal 2020	Populacja	Populacja pacjentów po niepowodzeniu wyłącznie jednej poprzedniej terapii (II linia leczenia)	Second-line treatments and outcomes for immune thrombocytopenia: A retrospective study with electronic health records.	Lal, Lincy S; Said, Qayyim; Andrade, Katherine; Cuker, Adam	Res Pract Thromb Haemost. 2020 Sep 11;4(7):1131-1140. doi: 10.1002/rth2.12423. eCollection 2020 Oct.
98.	Lozano 2016	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines	Lozano, M.L.; Revilla, N.; Gonzalez-Lopez, T.J.; Novelli, S.; González-Porras, J.R.; Sánchez-Gonzalez, B.; Bermejo, N.; Pérez, S.; Lucas, F.J.; Álvarez, M.T.; Arilla, M.J.; Perera, M.; do Nascimento, J.; Campos, R.M.; Casado, L.F.; Vicente, V.	Annals of Hematology. 2016;95:1089-1098
99.	Lozano 2019d	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia.	Lozano, Maria L; Mingot-Castellano, Maria E; Perera, María M; Jarque, Isidro; Campos-Alvarez, Rosa M; González-López, Tomás J; et al.	Sci Rep. 2019 Nov 13;9(1):16680. doi: 10.1038/s41598-019-53209-y.
100.	Mahévas 2014	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study.	Mahévas, Matthieu; Fain, Olivier; Ebbo, Mikael; Roudot-Thoraval, Françoise; Limal, Nicolas; Khellaf, Mehdi; Schleinitz, Nicolas; Bierling, Philippe; Languille, Laetitia; Godeau, Bertrand; Michel, Marc	Br J Haematol. 2014 Jun;165(6):865-9. doi: 10.1111/bjh.12888. Epub 2014 Apr 12.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
101.	Marquínez-Alonso 2014	Populacja	Populacja pediatryczna	The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital.	Marquínez-Alonso, I; Escudero-Vilaplana, V; Pernía, S; Beléndez Bieler, C; Fernández-Llamazares, C M; Sanjurjo-Sáez, M	J Clin Pharm Ther. 2014 Aug;39(4):376-82. doi: 10.1111/jcpt.12156. Epub 2014 Apr 4.
102.	Marshall 2016	Populacja	Wyniki wyłącznie dla pacjentów, którzy zaprzestali leczenia ROM	Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia.	Marshall, Ariela L; Scarpone, Roberta; De Greef, Melanie; Bird, Robert; Kuter, David J	Haematologica. 2016 Dec;101(12):e476-e478. doi: 10.3324/haematol.2016.151886. Epub 2016 Sep 1.
103.	Mazzucconi 2017	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	TPO-Ras in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response.	Mazzucconi, Maria Gabriella; Santoro, Cristina; Baldacci, Erminia; De Angelis, Federico; Chisini, Marta; Ferrara, Grazia; Volpicelli, Paola; Foa, Roberto	Eur J Haematol. 2017 Mar;98(3):242-249. doi: 10.1111/ejh.12822. Epub 2016 Nov 18.
104.	McGrath 2020	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Treatment Patterns Among Adults with Primary Immune Thrombocytopenia Diagnosed in Hematology Clinics in the United States.	McGrath, Leah J; Kilpatrick, Karynsa; Overman, Robert A; Reams, Diane; Sharma, Anjali; Altomare, Ivy; Wasser, Jeffrey; Brookhart, M Alan	Clin Epidemiol. 2020 May 5;12:435-445. doi: 10.2147/CLEP.S229266. eCollection 2020.
105.	Meyer 2011c	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Infection-related transient loss of response and other early side effects in chronic ITP during treatment with thrombopoietin mimetics.	Meyer, Oliver; Salama, Abdulgabar	Onkologie. 2011;34(1-2):10-3. doi: 10.1159/000323347. Epub 2011 Jan 17.
106.	Michel 2020	Populacja	Populacja kobiet w ciąży z ITP (pierwotna lub wtórna ITP)	Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study.	Michel, Marc; Ruggeri, Marco; Gonzalez-Lopez, Tomas Jose; Alkindi, Salam; Cheze, Stéphane; Ghanima, Waleed; Tvedt, Tor Henrik Anderson; Ebbo, Mikael; Terriou, Louis; Bussel, James B; Godeau, Bertrand	Blood. 2020 Dec 24;136(26):3056-3061. doi: 10.1182/blood.2020007594.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
107.	Mingot-Castellano 2018	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia.	Mingot-Castellano, María E; Caparrós, Isabel S; Fernández, Fernando; Perera-Alvarez, María Del Mar; Jimenez-Bárceñas, Reyes; Casaus García, Alberto; González-Silva, Manuel; Yera-Cobo, María; Nieto-Hernandez, María M; Rodríguez-Fernandez, María J; Díaz-Canales, Dana	Blood Coagul F brinolysis. 2018 Jun;29(4):374-380. doi: 10.1097/MBC.0000000000000726.
108.	Moulis 2017	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort	Moulis, G.; Germain, J.; Comont, T.; Brun, N.; Dingremont, C.; Castel, B.; Arista, S.; Sailler, L.; Lapeyre-Mestre, M.; Beyne-Rauzy, O.; Godeau, B.; Adoue, D.	American Journal of Hematology. 2017;92:493-500
109.	NA 2006	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Erratum: AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP (New England Journal of Medicine (October 9, 2006) 355, (1672-81))	NA	New England Journal of Medicine. 2006;355:2054
110.	Newland 2006	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating pept body, in patients with immune thrombocytopenic purpura.	Newland, Adrian; Caulier, Marie T; Kappers-Klunne, Mies; Schipperus, Martin R; Lefrere, Francois; Zwaginga, Jaap J; Christal, Jenny; Chen, Chien-Feng; Nichol, Janet L	Br J Haematol. 2006 Nov;135(4):547-53. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06339.x.
111.	Palandri 2020	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną leczonych ROM	Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: Real-world evidence from 451 patients older than 60 years	Palandri, F.; Santoro, C.; Carpenedo, M.; Cantoni, S.; Barcellini, W.; Carli, G.; Carrai, V.; et al.	Thrombosis Research. 2020;185:88-95
112.	Park 2016	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Multicenter, prospective study to evaluate the efficacy of biweekly romiplostim administration in patients with immune thrombocytopenia.	Park, Silvia; Yoon, Sung Soo; Lee, Jung Hee; Park, Joon Seong; Jang, Jun Ho; Lee, Jong Wook	Int J Hematol. 2016 Jan;103(1):44-52. doi: 10.1007/s12185-015-1889-7. Epub 2015 Oct 28.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
113.	Schipperus 2019	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Assessment of Self-Administration of Romiplostim in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura after Receipt of Home Administration Training Materials: a Cross-Sectional Study.	Schipperus, Martin; Kaiafa, Georgia; Taylor, Louise; Wetten, Sally; Kreuzbauer, Georg; Boshier, Andy; Seesaghar, Anouchka	Drug Saf. 2019 Jan;42(1):77-83. doi: 10.1007/s40264-018-0723-6.
114.	Shirasugi 2009	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura.	Shirasugi, Yukari; Ando, Kiyoshi; Hashino, Satoshi; Nagasawa, Toshiro; Kurata, Yoshiyuki; Kishimoto, Yuji; Iwato, Koji; Ohtsu, Tomoko; Berger, Dietmar P	Int J Hematol. 2009 Sep;90(2):157-165. doi: 10.1007/s12185-009-0361-y. Epub 2009 Jun 20.
115.	Tsukamoto 2013	Populacja	Pacjenci z ITP po niepowodzeniu lub z nietolerancją ELT leczeni ROM, Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Safety and efficacy of romiplostim in patients with eltrombopag-resistant or -intolerant immune thrombocytopenia.	Tsukamoto, Shokichi; Nakaseko, Chiaki; Takeuchi, Masahiro; Kumagai, Kyoya; Komatsu, Tsunehiko; et al.	Br J Haematol. 2013 Oct;163(2):286-9. doi: 10.1111/bjh.12483. Epub 2013 Jul 17.
116.	Vianello 2019	Populacja	Seria przypadków pacjentów, którzy byli leczeni ROM lub ELT, a następnie zostali poddani SPL	Thrombopoietin receptor agonists as second-line therapy in splenectomy-eligible persistent immune thrombocytopenia: a case series.	Vianello, Fabrizio; D'Amore, Fabio; Lombardi, Anna M; Caputo, Ilaria; Friziero, Alberto; Da Dalt, Gianfranco	Blood Coagul Fibrinolysis. 2019 Sep;30(6):295-299. doi: 10.1097/MBC.0000000000000833.
117.	Zaja 2016	Populacja	Pacjenci otrzymujący leki z grupy TPO-RA jako terapię przygotowującą do SPL	Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study.	Zaja, Francesco; Barcellini, Wilma; Cantoni, Silvia; Carpenedo, Monica; Caparrotti, Giuseppe; Carrai, Valentina; Di Renzo, Nicola; Santoro, Cristina;	Am J Hematol. 2016 May;91(5):E293-5. doi: 10.1002/ajh.24341. Epub 2016 Apr 4.
118.	Zeller 2016	Populacja	Brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną	Effect of a thrombopoietin receptor agonist on use of intravenous immune globulin in patients with immune thrombocytopenia.	Zeller, Michelle P; Heddle, Nancy M; Kelton, John G; Hamilton, Korinne; Wang, Grace; Sholapur, Naushin; Carruthers, Julie; Hsia, Cyrus; Blais, Normand; Toltl, Lisa; Hamm, Caroline; Pearson, Marc-André; Arnold, Donald M	Transfusion. 2016 Jan;56(1):73-9. doi: 10.1111/trf.13336. Epub 2015 Sep 24.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
119.	Zhang 2018b	Populacja	Populacja pediatryczna	Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis.	Zhang, Jiaying; Liang, Yi; Ai, Yuan; Li, Xiaosi; Xie, Juan; Li, Youping; Zheng, Wenyi; He, Rui	Sci Rep. 2018 Jan 12;8(1):576. doi: 10.1038/s41598-017-19099-8.
120.	Catala-Lopez 2012	Interwencja	Przegląd systematyczny wnioskujący ogólnie o efektywności TPO-RA (ROM oraz ELT analizowane łącznie)	Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Catalá-López, Ferrán; Corrales, Inmaculada; Martín-Serrano, Gloria; Tobias, Aurelio; Calvo, Gonzalo	Med Clin (Barc). 2012 Oct 20;139(10):421-9. doi: 10.1016/j.medcli.2011.11.023. Epub 2012 Jan 23.
121.	Catala-Lopez 2015	Interwencja	Przegląd systematyczny wnioskujący ogólnie o efektywności TPO-RA (ROM oraz ELT analizowane łącznie)	Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Gerons DM.	Med Clin (Barc) 145(12):511-519.
122.	Parvu 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny wnioskujący ogólnie o efektywności TPO-RA (ROM, ELT oraz AWA analizowane łącznie)	Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in modern treatment of immune thrombocytopenia	Parvu A, Orasan OH, Pop SV, Zsoldos IA, Catana C.	Farmacia Journal 69(2):219-230.
123.	Zeng 2011	Interwencja	Przegląd systematyczny wnioskujący ogólnie o efektywności TPO-RA (ROM oraz ELT analizowane łącznie)	TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.	Zeng, Yan; Duan, Xin; Xu, Jiajun; Ni, Xun	Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008235. doi: 10.1002/14651858.CD008235.pub2.
124.	Carpenedo 2016b	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Response loss and development of neutralizing antibodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: a case series.	Carpenedo, Monica; Cantoni, Silvia; Coccini, Veronica; Pogliani, Enrico Maria; Cairoli, Roberto	Eur J Haematol. 2016 Jul;97(1):101-103. doi: 10.1111/ejh.12733. Epub 2016 Feb 4.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
125.	Christiansen 2019	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych związanych ze skutecznością, bezpieczeństwem lub jakością życia pacjentów leczonych ROM (badanie populacyjne, epidemiologiczne)	Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim.	Christiansen, Christian Fynbo; Bahmanyar, Shahram; Ghanima, Waleed; Risbo, Nikolaj; Ekstrand, Charlotta; Stryker, Scott; Acquavella, John; Kilpatrick, Karynsa; Frederiksen, Henrik; Norgaard, Mette; Sorensen, Henrik Toft	EclinicalMedicine. 2019 Aug 23;14:80-87. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.07.015. eCollection 2019 Sep.
126.	Abdu kadyrov 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	The effectiveness and safety of the thrombopoietin(TPO) receptor agonists in the treatment of adults with chronic immune thrombocytopenia(ITP) refractory to other treatments	Abdu kadyrov, K.; Zotova, I.	Haematologica. 2013;98:738
127.	Adelborg 2018	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej	Cardiovascular and bleeding outcomes in a nordic cohort of adult patients with chronic immune thrombocytopenia (CITP)	Adelborg, K.; Kristensen, N.R.; Norgaard, M.; Bahmanyar, S.; Ghanima, W.; Cetin, K.; Sorensen, H.T.; Christiansen, C.F.	HemaSphere. 2018;2:289-290
128.	Aggarwal 2013	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Meta-analysis for efficacy of romiplostim for treatment of immune idiopathic thrombocytopenia	Aggarwal, S.; Topaloglu, H.; Messenger, M.	Value in Health. 2013;16:A112-A113
129.	Aggarwal 2014	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Meta-analysis of efficacy of romiplostim for immune idiopathic thrombocytopenia	Aggarwal, S.; Topaloglu, H.	Value in Health. 2014;17:A224-A225
130.	Antoniadou 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Observing patients with chronic immune thrombocytopenic purpura undergoing treatment with tpo-ras in greek hospital-10 years of experience	Antoniadou, V.; Hobbs-Ismeris, T.-C.; Triantafyllou, M.; Makaridou, A.; Londou, S.-P.; Halioti, A.; Tsifi, A.; Konstantopoulos, K.; Gogas, H.; Mantzourani, M.	HemaSphere. 2020;4:770
131.	Arnall 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Comparative utilization and efficacy of thrombopoietin receptor agonists (TPO-Ras) in relapsed/refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Arnall, J.; DiSogra, K.; Downing, L.; Elmes, J.; Tran, T.; Moore, D.	JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy. 2020;3:1589
132.	Arshanskaya 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Long-term efficacy and safety of romiplostim for treatment of chronic immune thrombocytopenia	Arshanskaya, E.; Semochkin, S.; Ivanova, V.; Ptushkin, V.	HemaSphere. 2018;2:291

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
133.	Bacchiari 2015a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Switch of tpo-mimetics in patients with chronic immune thrombocytopenia: Florence monocentric experience.	Bacchiari, F.; Carrai, V.; Biagiotti, C.; Di Gioia, M.; Raugei, G.; Bosi, A.	Haematologica. 2015;100:124-125
134.	Bacchiari 2015b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy of TPO-mimetics in patients with chronic immune thrombocytopenia	Bacchiari, F.; Carrai, V.; Biagiotti, C.; Di Gioia, M.; Raugei, G.; Bosi, A.	Haematologica. 2015;100:59
135.	Bacchiari 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy of TPO-mimetics in patients with chronic immune thrombocytopenia	Bacchiari, F.; Carrai, V.; Biagiotti, C.; Raugei, G.; Di Gioia, M.; Bosi, A.	Haematologica. 2016;101:831-832
136.	Bacchiari 2017a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy of TPO-mimetics in patients with immune thrombocytopenia	Bacchiari, F.; Carrai, V.; Biagiotti, C.; Bosi, A.	Haematologica. 2017;102:593
137.	Bacchiari 2017b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Switch of TPO-mimetics in patients with immune thrombocytopenia	Bacchiari, F.; Carrai, V.; Biagiotti, C.; Bosi, A.	Blood. 2017;130:
138.	Baldini 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Fluctuations of weekly platelet count during treatment with romiplostim in patients affected by chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Baldini, S.; Bosi, A.	Haematologica. 2011;96:96
139.	Baldini 2012a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Sudden fluctuations of weekly platelet count (SFPC) are rarely indicative of changes in the effectiveness of romiplostim in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Baldini, S.; Fjerza, R.; Carrai, V.; Rigacci, L.; Alterini, R.; Bosi, A.	Haematologica. 2012;97:206
140.	Baldini 2012b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Increase in platelet count after first dose of romiplostim predicts different dosing requirements during the first six months of treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Baldini, S.; Fjerza, R.; Carrai, V.; Rigacci, L.; Alterini, R.; Bosi, A.	Haematologica. 2012;97:205
141.	Bao 2009	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Improved regulatory T cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia purpura treated with thrombopoietic agents	Bao, W.; Heck, S.; Karpoff, M.; Busse, J.B.; Yazdanbakhsh, K.	Blood. 2009;114:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
142.	Bekadja 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Epidemiology and management of immune thrombocytopenia in adult patients in Algeria: A non-interventional, longitudinal, nationwide estimation study	Bekadja, M.-A.; Bradai, M.; Ait Ali, H.; Hamdi, S.; Boudjerra, N.; Saidi, M.H.; Griffi, F.; Saidi, D.; Mesli, N.; Zouaoui, Z.; Lakhdari, N.; Mehalhal, N.; Sidimansour, N.; Tiaiba, R.; Lakehal, S.; Saad, H.A.	Blood. 2020;136:3-4
143.	Bello 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Treatment of primary immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists: Effect on platelet function and plasma thrombin generation	Bello, I.F.; Yuste, V.J.; Román, M.A.; Salces, M.M.; Canales, M.; Butta, N.V.	Blood. 2012;120:
144.	Bhatwadekar 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy and safety of biosimilar romiplostim in immune thrombocytopenic purpura : Single centre retrospective data analysis	Bhatwadekar, S.S.; Deshpande, S.V.; Khadse, S.V.; Jani, D.; Lakhmapurkar, U.; Vasoya, P.; Shah, S.; Jayesh Shah, A.; Shah, B.; Desai, D.	Blood. 2020;136:23
145.	Bhinder 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Clinical use of romiplostim for second line and subsequent therapy of immune thrombocytopenia	Bhinder, K.; Singh, S.	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2020;36:S89
146.	Biagiotti 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Persistent remission of chronic immune thrombocytopenia after romiplostim discontinuation	Biagiotti, C.; Carrai, V.; Alterini, R.; Rigacci, L.; Bosi, A.	Haematologica. 2013;98:737
147.	Biagiotti 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Persistent remission of chronic immune thrombocytopenia after thrombopoietin mimetics discontinuation	Biagiotti, C.; Carrai, V.; Bacchiari, F.; Di Gioia, M.; Raugei, G.; Bosi, A.	Haematologica. 2015;100:124
148.	Biagiotti 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Switch of TPO-mimetics in patients with chronic immune thrombocytopenia: Florence monocentric experience	Biagiotti, C.; Carrai, V.; Bacchiari, F.; Bosi, A.	Haematologica. 2017;102:839
149.	Biondo 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Treatment with romiplostim in adult patients with persistent/chronic immune thrombocytopenia: A single center experience	Biondo, F.; Santoro, C.; Baldacci, E.; Leporace, A.; Foa, R.; Mazzucconi, M.G.	Haematologica. 2011;96:96-97

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
150.	Birocchi 2019	Inne	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego nie włączonego do analizy klinicznej	A systematic review and metaanalysis of the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia	Birocchi, S.; Podda, G.M.; Manzoni, M.; Casazza, G.; Cattaneo, M.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:640
151.	Burnasheva 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim as a preparation treatment before splenectomy in patients with immune thrombocytopenia	Burnasheva, E.; Shatokhin, Y.; Snezhko, I.; Gerasimova, O.; Matveeva, O.; Kuzub, E.	Haematologica. 2015;100:570
152.	Bussel 2003	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania klinicznego nie włączonego do analizy klinicznej	An open-label, dose-finding study evaluating the safety and platelet response of a novel thrombopoietic protein (AMG 531) in thrombocytopenic purpura (ITP)	Bussel JB; George JN; Kuter DJ; Wasser JS; Aledort LM; Chen MG; Nichol JL	Blood. 2003;102:86a
153.	Bussel 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	The burden of disease and impact of immune thrombocytopenia (ITP) on patients: Results from an ITP survey	Bussel, J.B.; Kruse, A.; Kruse, C.; Shy, J.; Aggarwal, K.; Vredenburg, M.; McCrae, K.R.	Blood. 2019;134:
154.	Calmettes 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim (AMG531, Nplate®) for secondary failure of platelet recovery after allogeneic stem-cell transplantation	Calmettes, C.; Vigouroux, S.; Tabrizi, R.; Milpied, N.	Blood. 2011;118:
155.	Calmettes 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim (AMG531, Nplate®) for secondary failure of platelet recovery after allogeneic stem cell transplantation	Calmettes, C.; Vigouroux, S.; Tabrizi, R.; Mipied, N.	Bone Marrow Transplantation. 2012;47:S211-S212
156.	Cantoni 2015a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Switching thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) in adult immune thrombocytopenia (ITP) patients: A retrospective case series	Cantoni, S.; Carpenedo, M.; Coccini, V.; Cairoli, R.; Pogliani, E.M.	Haematologica. 2015;100:569
157.	Cantoni 2015b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) switch in adult primary immune thrombocytopenia (ITP) patients: A retrospective collaborative survey from 8 Italian hematology centers	Cantoni, S.; Carpenedo, M.; Mazzucconi, M.G.; De Stefano, V.; Ruggeri, M.; Vianelli, N.; Zaja, F.; Barcellini, W.; Nichelatti, M.; Coccini, V.; Baldacci, E.; Rossi, E.; Puglisi, S.; Ciminello, A.; Cairoli, R.	Blood. 2015;126:3462

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
158.	Carpenido 2013a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Slow delaying and tapering romiplostim administration could allow its definitive suspension and stable complete remission in primary immune thrombocytopenia (ITP) patients	Carpenido, M.; Coccini, V.; Fedele, M.; Pogliani, E.	Haematologica. 2013;98:739
159.	Carpenido 2013b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin mimetic agents (TPO mimetics) for primary immune-mediated thrombocytopenia (ITP): A life-long therapy? Results from a retrospective case series	Carpenido, M.; Cantoni, S.; Coccini, V.; Greco, R.; Fedele, M.; Mazzucchelli, M.; Morra, E.; Pogliani, E.M.	Haematologica. 2013;98:45
160.	Carpenido 2014a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Short term re-exposure to romiplostim in previously tpoimimetic responsive ITP patients allows recovery of platelet count and long term sustained remission: An observational retrospective case-series	Carpenido, M.; Cantoni, S.; Coccini, V.; Fedele, M.; Pogliani, E.M.; Morra, E.	Haematologica. 2014;99:204-205
161.	Carpenido 2014b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Feasibility of romiplostim discontinuation in adult tpoimimetic responsive patient with primary immune thrombocytopenia (ITP): An observational retrospective report in real life clinical practice	Carpenido, M.; Cantoni, S.; Coccini, V.; Fedele, M.; Pogliani, E.M.; Morra, E.	Haematologica. 2014;99:203-204
162.	Carpenido 2015a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Response loss and development of neutralizing ant bodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia (ITP)	Carpenido, M.; Cantoni, S.; Coccini, V.; Pogliani, E.M.; Cairoli, R.	Haematologica. 2015;100:304-305
163.	Carpenido 2015b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Development of neutralizing ant bodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia	Carpenido, M.; Cantoni, S.; Coccini, V.; Cairoli, R.	Haematologica. 2015;100:122-123

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
164.	Carpenedo 2015c	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonist switching in adult immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from 8 Italian centers	Carpenedo, M.; Cantoni, S.; Mazzucconi, M.G.; De Stefano, V.; Ruggeri, M.; Vianelli, N.; Zaja, F.; Barcellini, W.; Nichelatti, M.; Coccini, V.; Baldacci, E.; Rossi, E.; Ciminello, A.; Cairoli, R.	Haematologica. 2015;100:57-58
165.	Carpenedo 2016a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) switch in adult primary immune thrombocytopenia (ITP) patients: A retrospective collaborative survey from 8 Italian hematology centers	Carpenedo, M.; Cantoni, S.; Mazzucconi, M.G.; De Stefano, V.; Ruggeri, M.; Vianelli, N.; Zaja, F.; Barcellini, W.; Nichelatti, M.; Coccini, V.; Baldacci, E.; Rossi, E.; Ciminello, A.; Puglisi, S.; Cairoli, R.	Blood Transfusion. 2016;14:s821
166.	Carpenedo 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Sequential use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian hematology centers	Carpenedo M; Cantoni S; Mazzucconi MG; De Stefano V; Carrai V; Ruggeri M; Specchia G; Vianelli N; Pane F; Consoli U; et al.	Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:291-292
167.	Cetin 2016a	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Safety and efficacy/effectiveness of second-line treatments in patients with immune thrombocytopenia: a systematic review of the literature	Cetin K; Callaghan F; Fryzek JP; Bylsma LC; Bezold C; Mehta B	American journal of hematology. 2016;91:E400-
168.	Cetin 2016b	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Safety and efficacy/effectiveness of 2 nd -line treatments in Immune Thrombocytopenia (ITP): a systematic review of the literature	Cetin K; Callaghan F; Fryzek JP; Bylsma LC; Bezold C; Mehta B	Pharmacoevidence and drug safety. 2016;25:555-556
169.	Chiche 2011	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Cost-consequence analysis comparing romiplostim to rituximab in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia (ITP) in France	Chiche, L.; Lefrere, F.; Chulikavit, M.; Perrin, A.; Stern, L.; Bischof, M.; Cohen, S.	Value in Health. 2011;14:A415

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
170.	Chiche 2014	Inne	Język publikacji	[Cost per responder associated with romiplostim and rituximab treatment for adult primary immune thrombocytopenia in France].	Chiche, L; Perrin, A; Stern, L; Kutikova, L; Cohen-Nizard, S; Lefrere, F	Transfus Clin Biol. 2014 May;21(2):85-93. doi: 10.1016/j.tracli.2014.03.007. Epub 2014 May 3.
171.	Chiodini 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Single centre experience of thrombotic events in patients treated with romiplostim	Chiodini, A.; Blanco, M.; Expósito, M.; Granell, M.; Arranz, J.; Andres, J.; Gil, J.	Haematologica. 2013;98:735
172.	Ciminello 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Response to tpo-receptor agonists eltrombopag and romiplostim in a single center experience	Ciminello, A.; Rossi, E.; Za, T.; Betti, S.; De Stefano, V.	Thrombosis Research. 2014;134:S26
173.	Cooper 2018a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Real world use of thrombopoietin-receptor agonists (TRA) in the management of immune thrombocytopenia (ITP) in the uk: Interim results from the trait study	Cooper, N.; Provan, D.; Scully, M.; Grech, H.; Bagot, C.; Hill, Q.A.; Nokes, T.; Ramscar, N.; Collington, S.; Saunders, L.	British Journal of Haematology. 2018;181:131-132
174.	Cooper 2018b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Real world use of thrombopoietin-receptor agonists in the management of immune thrombocytopenia in The United Kingdom: Results from the trait study	Cooper, N.; Provan, A.; Scully, M.; Grech, H.; Bagot, C.; Hill, Q.A.; Nokes, T.; Ramscar, N.; Saunders, L.	Blood. 2018;132:
175.	Cooper 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Real world effectiveness of thrombopoietin receptor agonists (TRAs) in the management of immune thrombocytopenia (ITP) in the UK: Results from a post hoc analysis of the TRAIT study	Cooper, N.; Provan, D.; Scully, M.; Nicolson, P.L.R.; Percy, C.; Bagot, C.; Thachil, J.; Hill, Q.A.; Nokes, T.; Grech, H.; Bradbury, C.; Dutt, T.; Talks, K.; Evans, G.; Pavord, S.; Wexler, S.; Ramscar, N.; Ervin, A.; Saunders, L.	British Journal of Haematology. 2019;185:129
176.	Crickx 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy and safety of a combination of thrombopoietin receptor agonist with an immunosuppressant therapy for the management of multirefractory adult itp: results from a retrospective, multicenter, observational study	Crickx, E.; Moulis, G.; Ruivard, M.; Asli, B.; Marolleau, J.P.; Ebbo, M.; Riviere, E.; Audia, S.; Terriou, L.; Michel, M.; Godeau, B.; Mahevas, M.	Blood. 2020;136:12-13

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
177.	Daffini 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin-receptor-agonists (TPO-RA) in immune thrombocytopenia (ITP): High efficacy but at increased risk of thromboembolic events	Daffini, R.; D'Adda, M.; Gramagna, D.; Passi, A.; Borlenghi, E.; Farina, M.; Cerqui, E.; Bottelli, C.; Ferrari, S.; Rossi, G.	Haematologica. 2019;104:58
178.	D'Arena 2014	Inne	Korekta do publikacji dla badania nie włączonego do analizy klinicznej	No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura (Blood (2013) 121, 7 (1240-1242))	D'Arena, G.; Guariglia, R.; Mansueto, G.	Blood. 2014;123:1971
179.	Depré 2016a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Frustrating results from long term treatment with TPOs in patients with ITP: A balance of 10 years observation	Depré, F.; Salama, A.	Oncology Research and Treatment. 2016;39:139
180.	Díaz Roldán 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim treatment in patients with refractory immune thrombocytopenia purpura: Experience in a single center	Díaz Roldán, B.; Domínguez Rodríguez, J.F.; Carranco Falcon, A.R.	HemaSphere. 2020;4:1088
181.	Donga 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Treatment-related adverse event burden in immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Donga, P.; Pinar Bilir, S.; Munakata, J.; Little, G.; Babinchak, T.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:375
182.	Doobaree 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Demographic characteristics, prevalent comorbidities and treatment patterns: Initial analysis from the United Kingdom immune thrombocytopenia (UK ITP) registry	Doobaree, I.U.K.; Nandigam, R.C.; Newland, A.C.; Provan, A.B.	British Journal of Haematology. 2015;169:48-49
183.	Doobaree 2016b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Clinical characteristics and treatment pattern of newly diagnosed primary immune thrombocytopenia cases in the United Kingdom immune thrombocytopenia (ADULT) registry	Doobaree, I.U.; Conway, K.; Nandigam, R.; Newland, A.; Provan, D.	Haematologica. 2016;101:139-140
184.	Doobaree 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	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	Doobaree, U.; Wyatt, L.; Nandigam, R.; Newland, A.; Provan, A.	Blood. 2017;130:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
185.	Dunk 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Are real world response rates after TPO switch consistent with the literature? Single centre retrospective review	Dunk, R.; Zaidi, A.; Provan, D.; Chen, F.; Kreze, O.; Theodoulou, A.; Taylor, L.; McDonald, V.	British Journal of Haematology. 2019;185:76-77
186.	Engel-Nitz 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) usage and treatment patterns among patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (cITP) in a large U.S.-managed care plan	Engel-Nitz, N.M.; Wang, P.F.; Gomez Rey, G.; Teitelbaum, A.	Journal of Clinical Oncology. 2011;29:
187.	Espana 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Effectiveness and toxicity of romiplostim in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Espana, L.; Calleja, T.; Busto, F.; Martin, I.	International Journal of Clinical Pharmacy. 2011;33:372
188.	Esteban 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim dose escalation in immune thrombocytopenia patients	Esteban, L.L.; Fernández, R.D.; Blas, C.M.; García, T.M.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2017;24:A41-A42
189.	Fattizzo 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Clinical and morphologic predictors of outcome in a multicenter cohort of ITP patients treated with trombopoietin analogues	Fattizzo, B.; Pasquale, R.; Carpenedo, M.; Cantoni, S.; Auteri, G.; Gramegna, D.; D'adda, M.; Napolitano, M.; Ruggeri, M.; Siragusa, S.; Rossi, G.; Vianelli, N.; Barcellini, W.	Blood. 2018;132:
190.	Ferreira 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Characterization of a population of patients with multi-refractory immune thrombocytopenia: Response quality and duration with sequential therapy	Ferreira, F.; Teles, M.J.; Constanço, C.; Silva, H.M.; Salvado, R.; Roque, A.; Araújo, L.F.; Ribeiro, L.; Lopes, M.; Coutinho, J.	HemaSphere. 2019;3:1009
191.	Forsythe 2017a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Bleeding-related episodes (BRE) in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving eltrombopag (EPAG) or romiplostim (ROMI): Real world evidence from 26 us institutions	Forsythe, A.; Roy, A.; Bhor, M.; Socorro O Portella, M.	Value in Health. 2017;20:A545

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
192.	Forsythe 2017b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Benefit-risk comparison in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving eltrombopag or romiplostim: Real world evidence (RWE) from 26 hospital institutions	Forsythe, A.; Roy, A.; Bhor, M.; Allepuz, A.; Do Socorro Oliveira Portella, M.; Kwon, C.; Tremblay, G.	Blood. 2017;130:
193.	García Lagunar 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonist treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura	García Lagunar, M.H.; Espanol Morales, I.; Martínez Penella, M.; Muñoz García, I.; Gutiérrez Cívicos, M.; Ferris Villanueva, E.; Guerrero Bautista, R.; García Márquez, A.; Lacruz Guzmán, D.; García Simón, M.S.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2015;22:A32
194.	George 2007b	Inne	Badanie kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Analysis of health-related quality of life in patients receiving AMG 531 using the disease-specific Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire	George, J.N.; Bussel, J.B.; McMillan, R.; Guo, M.; Okano, G.J.; Nichol, J.L.	Journal of Supportive Oncology. 2007;5:70-71
195.	Gernsheimer 2007b	Inne	Brak nowych danych niż w publikacji pełnotekstowej do badania	Evaluation of AMG 531 efficacy in nonsplenectomized patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) in a randomized placebo-controlled phase 3 study	Gernsheimer TB; Pullarkat V; Senecal DM; Aledort LM; Kessler CM; Sanz MA; Liebman HA; Slovick FT; Kelly R; Guo M; et al.	Blood. 2007;110:8a
196.	Ghanima 2013a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Extent and clinical relevance of bone marrow fibrosis in immune thrombocytopenia (ITP) patients treated with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA)-a single centre long-term follow-up	Ghanima, W.; Geyer, J.; Boiocchi, L.; Lee, C.; Miller, A.; Orazi, A.; Bussel, J.	Haematologica. 2013;98:470
197.	Ghanima 2013b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Bone marrow fibrosis in immune thrombocytopenia (ITP) patients treated with thrombopoietin receptor agonists (TRA)-a single center long-term follow-up	Ghanima, W.; Geyer, J.T.; Lee, C.S.; Orazi, A.; Boiocchi, L.; Imahiyerobo, A.; Bussel, J.B.	Blood. 2013;122:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
198.	Gomez-Del-Castillo 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Restrospective analysis of the incidence of refractory ITP and response to second line treatments. Experience in a single centre	Gomez-Del-Castillo, M.C.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:653
199.	Gravetti 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Treatment with romiplostim in according to therapeutic indications in chronic ITP patients: A single-center experience	Gravetti, A.; Simeone, L.; Giagnuolo, G.; Seneca, E.; Fabbricini, R.; Chiurazzi, F.; Pane, F.	Haematologica. 2011;96:95-96
200.	Gudbrandsdottir 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Cyclosporine-romiplostim-ivig combination therapy in patients with severe immune thrombocytopenia (ITP)	Gudbrandsdottir, S.; Leven, E.; Imahiyerobo, A.; Lee, S.; Bussel, J.B.	Blood. 2013;122:
201.	Gupta 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Management of steroid refractory acute immune thrombocytopenia purpura-a single center experience from India	Gupta, N.; Verma, M.; Mulam, M.; Purohit, K.; Gupta, D.; Kotwal, J.; Sharma, A.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020;4:707
202.	Hamilton 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Use of intravenous immune globulin in patients with immune thrombocytopenia before and after romiplostim: Real-world experience	Hamilton, K.; Tolti, L.J.; Wang, G.; Sholapur, N.S.; Carruthers, J.; Hsia, C.C.; Hamm, C.; Blais, N.; Girard-Desbiens, C.; Pearson, M.-A.; Heddle, N.; Arnold, D.M.	Blood. 2012;120:
203.	Hatfield 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Effectiveness of romiplostim for treatment of adults with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia in US clinical practice	Hatfield, M.; Shah, N.; Lawrence, T.; Hanau, A.; Lonshteyn, A.; Weycker, D.	Blood. 2019;134:
204.	Ionita 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Management of chronic immune thrombocytopenia, single centre experience	Ionita, C.; Ionita, I.; Cheveresan, L.; Calamar, D.; Ionita, M.; Oros, D.; Ionita, H.	Haematologica. 2016;101:833
205.	Ionita 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Management of adult chronic immune thrombocytopenia. Single center experience	Ionita, C.; Ionita, I.; Calamar-Popovici, D.; Oros, D.N.; Iordache, M.; Ionita, M.; Pascu, I.; Ifrose, M.; Ionita, H.	Haematologica. 2017;102:842

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
206.	Iuliano 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Platelet kinetic study (PKS) may identify a subset of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) probably cured by romiplostim	Iuliano, F.; Perricelli, A.; Infusino, S.; Luci, M.; Iuliano, E.; Mingrone, T.; Petitto, P.; Pomillo, A.; Bua, M.T.; Barbano, F.	Haematologica. 2011;96:96
207.	Iuliano 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Platelet kinetic study (PKS) may early identify a subset of patients with immune thrombocytopenia (ITP) probably cured by romiplostim. Two years follow-up	Iuliano, F.; Perricelli, A.; Iuliano, E.; Infusino, S.; Pomillo, A.; Luci, M.; Barbano, F.	Blood. 2012;120:
208.	Janssens 2011b	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania klinicznego nie włączonego do analizy klinicznej	Interim results from an international, multi-center, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP)	Janssens, A.; Tarantino, M.; Bird, R.; Mazzucconi, M.G.; Kennedy, M.; Fernandez, M.; Kozak, T.; Steurer, M.; Te Boekhorst, P.; Kreuzbauer, G.; Dillingham, K.	Haematologica. 2011;96:91-92
209.	Janssens 2013	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej	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	Janssens, A.; Rodeghiero, F.; Anderson, D.; Chong, B.; Boda, Z.; Pabinger, I.; Cervinek, L.; Wang, X.; Lopez, A.	Blood. 2013;122:
210.	Janssens 2014	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej	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	Janssens, A.; Rodeghiero, F.; Anderson, D.; Chong, B.; Boda, Z.; Pabinger, I.; Cervinek, L.; Wang, X.; Lopez, A.	Blood. 2014;124:
211.	Janssens 2016b	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej	Characterization of patients with immune thrombocytopenia (ITP) entering remission in a romiplostim bone marrow study	Janssens, A.; Cervinek, L.; Tejada Romero, M.; Wang, X.; Eisen, M.	Haematologica. 2016;101:138-139
212.	Janssens 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Adult ITP patients treated with romiplostim in daily clinical practice: Single center experience	Janssens, A.; Vergote, V.; Schoemans, H.; Beckers, M.; Devos, T.; Dierickx, D.; Delforge, M.; Maertens, J.; Verhoef, G.; Vandenberghe, P.	HemaSphere. 2019;3:1009-1010

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
213.	Javier González 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAS) in immune thrombocytopenia (ITP): Experience in our center	Javier González, K.; Ortiz Zuluaga, S.; Villegas DaRos, C.; Pérez Rodríguez, P.; Orero Castello, M.T.; Roig Pellicer, M.; Luna Del Valle, I.; López Pavia, M.; Collado Nieto, R.; Ivars I Santacreu, D.; Cervero Martí, A.	Haematologica. 2016;101:829
214.	Jordán De Luna 2011	Inne	Język publikacji	Romiplostim: A new chance in ITP	Jordán De Luna, M.C.; Romá Sánchez, E.; Jarque Ramos, I.; Poveda Andrés, J.L.	Atencion Farmaceutica. 2011;13:294-302
215.	Kaliou 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Long-term efficacy and safety of thrombopoietin agonists in adult refractory chronic immune thrombocytopenia	Kaliou, M.; Gavriilaki, E.; Papaioannou, G.; Bousiou, Z.; Iskas, M.; Vadikoliou, C.; Lalayanni, C.; Athanasiadou, A.; Saloum, R.; Anagnostopoulos, A.	Haematologica. 2017;102:834
216.	Kalish 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Short term treatment with thrombopoietin-receptor agonists for patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) before splenectomy	Kalish, Y.; Spectre, G.; Varon, D.	Blood. 2013;122:
217.	Kardashi 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonists: A decade of experience	Kardashi, R.; Aboud, N.; Salama, A.	Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2014;41:29
218.	Khan 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Eltrombopag and romiplostim: A snapshot from derby teaching hospitals	Khan, I.; Lala, J.; Smith, A.; Millar, C.; Addada, J.	British Journal of Haematology. 2018;181:165
219.	Khellaf 2012	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej	Switching from romiplostim to eltrombopag or vice versa for immune thrombocytopenia: Efficacy and safety in 46 patients	Khellaf, M.; Viallard, J.-F.; Hamidou, M.; Cheze, S.; Lefrere, F.; Fain, O.; Audia, S.; Jardin, F.; Gyan, E.; Durand, J.M.; Haioun, C.; Bierling, P.; Michel, M.; Godeau, B.	Blood. 2012;120:
220.	Klinger 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Utilization patterns and adherence to a romiplostim guideline at an academic medical center	Klinger, E.; Yeh, Y.-C.; Blouin, G.	Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2011;17:8-9

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
221.	Kruse 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietic agents increase platelet counts more effectively in ITP patients with higher platelet production prior to treatment	Kruse, A.; Morrissey, P.; Tchatchouang, C.; Haq, N.; Arfuso, M.; Bussel, J.	Haematologica. 2014;99:207-208
222.	Kundu 2017a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Single hospital retrospective study of thrombopoetin receptor agonists (TPO-RA) eltrombopag and romiplostim in chronic immune thrombocytopenia (cITP)	Kundu, S.; Bartlett, M.; Grubb, H.	British Journal of Haematology. 2017;176:56
223.	Kundu 2017b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	An analysis of the cost savings achieved through the practice of vial sharing for patients on romiplostim (NPLATE®) treatment in a district general hospital haematology unit over a six month period	Kundu, S.; Bartlett, M.; Hughes, J.; Jones, P.; Grubb, H.	British Journal of Haematology. 2017;176:45
224.	Kuter 2004	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej (randomizowane badanie II fazy, brak wyników dla pacjentów z zachowaną śledzioną)	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)	Kuter D; Bussel JB; Aledort LM; George J; Lyons RM; Conklin GT; Lichtin AE; Nieva J; Kelly R; Chen C-F; et al.	Blood. 2004;104:148-149
225.	Kuter 2007b	Inne	Badanie kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Long-term dosing of AMG 531 in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura: 48-week update	Kuter, D.; Bussel, J.B.; George, J.; Aledott, L.; Lichtin, A.; Lyons, R.; Nieva, J.; Wasser, J.; Bourgeois, E.; Kappers-Klunne, M.; Lefrere, F.; Schipperus, M.; Kelly, R.; Christal, J.; Guo, M.; Nichol, J.	Journal of Supportive Oncology. 2007;5:78-79
226.	Kuter 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Patient reported outcomes comparison of chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients switched to promacta and nplate	Kuter, D.J.; Wang, F.; Dawson, K.L.; Grotzinger, K.M.; MacAhilig, C.P.	Blood. 2011;118:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
227.	Kwon 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Health care resource use (HCRU) due to bleeding related episodes (BRE) in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) receiving eltrombopag (EPAG), romiplostim (ROMI), or rituximab (RITUX): Real world evidence (RWE) from 27 us institutions	Kwon, C.; Forsythe, A.; Roy, A.; Bhor, M.; Socorro O Portella, M.; Tremblay, G.	Value in Health. 2017;20:A558
228.	Lakhwani 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia (ITP) patients: A retrospective collaborative survey from 4 spanish centers	Lakhwani, S.; Perera, M.; Fernández-Fuerte, F.; Rios De Paz, M.A.; Torres, M.; Raya, J.M.; Hernandez, M.T.	Haematologica. 2016;101:828-829
229.	Langeberg 2014	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Risk of thromboembolic events in adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): A systematic literature review and metaanalysis of observational studies	Langeberg, W.J.; Schoonen, M.; Eisen, M.; Gamelin, L.; Stryker, S.	American Journal of Hematology. 2014;89:E19
230.	Lee 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Clinical outcomes in patients with immune thrombocytopenia treated with all 3 approved thrombopoietin receptor agonists	Lee, E.-J.; Seshadri, M.; Bussel, J.B.	Blood. 2020;136:18-19
231.	Leven 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Cyclosporine-romiplostim-IVIG combination therapy in refractory ITP	Leven, E.; Miller, A.; Cooper, B.; Bussel, J.B.	Blood. 2012;120:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
232.	Lisukov 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	The results of the russian registry of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults	Lisukov, I.; Maschan, A.; Shamardina, A.; Chagorova, T.; Davydkin, I.; Sycheva, T.; Zagoskina, T.; Karyagina, E.; Salogub, G.; Savinova, M.; Schelekhova, T.; Kovaleva, L.; Schneider, T.; Unzhekova, A.; Kuznetsova, E.; Schatochin, Y.; Ivanova, M.; Vinogradova, E.; Kaplanov, K.; Markova, I.; Kanjukova, O.; Abdu kadyrov, K.; Sedlova, J.; Osynikhina, S.; Tsvetaeva, N.; Volodicheva, E.; Akhmadeev, A.; Maschan, M.A.; Kulagin, A.; Rumyantsev, A.; Afanasyev, B.V.	Blood. 2015;126:4642
233.	Lokhandwala 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Comparison of treatment characteristics between patients diagnosed with immune thrombocytopenia (ITP) and treated with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA)	Lokhandwala, T.; Bhor, M.; Stafkey-Mailey, D.; Chen, H.; Elliott, B.M.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35:
234.	Lozano 2019a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Biological and clinical factors that favor the use of a specific TPO-RA in ITP patients. Results from a Spanish multicenter study	Lozano, M.L.; Mingot, M.E.; Perera, M.; Jarque, I.; Campos, R.; González, T.J.; Carreno, G.; Bermejo, N.; López, M.F.; De Andrés, A.; Valcárcel, D.; Casado, F.; Álvarez, M.T.; Orts, M.I.; Novelli, S.; Revilla, N.; González, J.R.; Bolanos, E.; López Ansoar, E.; Orna, E.; Vicente, V.	HemaSphere. 2019;3:121-122

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
235.	Lozano 2019b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Influence of age on treatment with thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia; a retrospective multicenter study	Lozano, M.L.; Mingot-Castellano, M.E.; Perera, M.; Jarque, I.; Campos, R.M.; González-López, T.J.; Gomez-Tarragona, G.C.; Bermejo, N.; Fernandez, M.F.L.; De Andrés, A.; Valcarcel, D.; Casado, F.; Roman, T.Á.; Orts, M.I.; Novelli, S.; González-Porras, J.R.; Bolanos, E.; López, M.R.; Orna, E.; Garcia, V.V.	Blood. 2019;134:
236.	Lozano 2019c	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Predictive factors for thrombopoietin receptor agonist free responses in chronic ITP patients: A multicenter retrospective study with long-term follow-up	Lozano, M.L.; Mingot-Castellano, M.E.; Perera, M.; Jarque, I.; Campos, R.M.; González-López, T.J.; Gomez-Tarragona, G.C.; Bermejo, N.; Fernandez, M.F.L.; De Andrés, A.; Valcarcel, D.; Casado, F.; Roman, T.Á.; Orts, M.I.; Novelli, S.; Revilla, N.; González-Porras, J.R.; Bolanos, E.; López, M.R.; Orna, E.; Garcia, V.V.	Blood. 2019;134:
237.	Mahévas 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Prolonged remission after tpo-receptor agonist discontinuation in adults with chronic ITP. Results of a french observational study	Mahévas, M.; Fain, O.; Ebbo, M.; Khellaf, M.; Limal, N.; Schleinitz, N.; Haïoun, C.; Bierling, P.; Godeau, B.; Michel IV, M.	Blood. 2013;122:
238.	Mantzourani 2010	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy and safety of successful treatment immune thrombocytopenic purpura (ITP) with the thrombopoietin-mimetic romiplostim	Mantzourani, M.; Katsandris, A.; Ntziora, F.; Tsifis, J.; Vaiopoulos, G.; Meletis, J.	Haematologica. 2010;95:751
239.	Martinez 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Primary immune thrombocytopenia in elderly patients: Clinical profile, efficacy and safety of treatment protocols	Martinez, M.C.M.; Hurst, K.; Castellano, M.E.M.; Mazo, A.I.H.	Blood. 2014;124:
240.	Martinez-Lazcano 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim and eltrombopag in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura	Martinez-Lazcano, M.T.; Alonso-Serrano, E.; Cabello-Muriel, A.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2014;21:A95

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
241.	Marzal 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Cost-minimization analysis of immune thrombocytopenia treatment with romiplostim and eltrombopag	Marzal Alfaro, M.B.; Marquinez Alonso, I.; Escudero Vilaplana, V.; Pernia Lopez, S.; Sanjurjo Saez, M.	International Journal of Clinical Pharmacy. 2013;35:975-976
242.	Mayer 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Our results from ITP patients treated with Eltrombopag and/or Romiplostim	Mayer, B.; Depré, F.; Salama, A.	Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2016;43:56
243.	Mazzucconi 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Response rate and response duration after discontinuation of treatment with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAS) in patients affected by primary immune thrombocytopenia (PITP): Retrospective study. Preliminary results. Gimema protocol ITP0714	Mazzucconi, M.G.; Santoro, C.; Paoloni, F.; Carpenedo, M.; De Stefano, V.; Cantoni, S.; Vianelli, N.; Iodice, M.; Baldacci, E.; Zaja, F.; Bosi, A.; Schinco, P.; Fazi, P.; Rodeghiero, F.	Haematologica. 2019;104:57
244.	Mazzucconi 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Response rate and response duration after discontinuation of treatment with thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAS) in patients affected by primary immune thrombocytopenia (PITP): Retrospective study. Preliminary results. GIMEMA protocol ITP0714	Mazzucconi, M.G.; Paoloni, F.; Carpenedo, M.; De Stefano, V.; Cantoni, S.; Vianelli, N.; Iodice, M.; Baldacci, E.; Zaja, F.; Bosi, A.; Schinco, P.; Fazi, P.; Rodeghiero, F.; Santoro, C.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020;4:700
245.	McDonald 2021	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Patient preferences and experiences regarding thrombopoietin-receptor agonists for immune thrombocytopenia in the United Kingdom (TRAPeZe UK study)	McDonald, V.; Newland, A.; Morgan, M.; Wilson, K.; Nazir, J.; Maguire, P.; Goldman, E.; Wynne, T.	British Journal of Haematology. 2021;193:106-107
246.	McGrath 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Real-world patterns of romiplostim treatment in adults with primary immune thrombocytopenia in the United States	McGrath, L.; Cetin, K.; Overman, R.; Reams, D.; Sharma, A.; Altomare, I.; Brookhart, M.A.; Wasser, J.	American Journal of Hematology. 2018;93:E45-E46
247.	Meyer 2010a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Infection-related transient loss of response in chronic ITP during treatment with thrombopoietin mimetics	Meyer, O.; Salama, A.	Vox Sanguinis. 2010;99:438-439

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
248.	Meyer 2010b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Infection-related transient loss of response in chronic ITP during treatment with thrombopoietin mimetics	Meyer, O.; Salama, A.	Onkologie. 2010;33:51
249.	Meyer 2011a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Platelet kinetics in ITP patients treated with thrombopoietin receptor agonists	Meyer, O.; Herzig, E.; Salama, A.	Onkologie. 2011;34:114
250.	Meyer 2011b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Platelet kinetics in ITP patients treated with thrombopoietin receptor agonists	Meyer, O.; Herzig, E.; Salama, A.	Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2011;38:8
251.	Michel 2015a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	French observatory of adult' chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated by thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAS)	Michel, M.; Adoue, D.; Cheze, S.; Coppo, P.; Leclerc-Teffahi, S.; Fernandes, J.; Texier, N.	Blood. 2015;126:2250
252.	Michel 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Safety and efficacy of the off-label use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: Results from a multicentre observational study	Michel, M.; Ruggeri, M.; González-López, T.J.; Cheze, S.; Ghanima, W.; Henrik Anderson Tvedt, T.; Ebbo, M.; Bussel, J.B.; Godeau, B.	Blood. 2019;134:
253.	Mingot 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Splenectomy, rituximab and romiplostim in chronic ITP: Efficacy and safety profile	Mingot, M.E.; Diaz-Canales, D.; Prieto-Bonilla, M.R.; Contento, A.; Bailen-Garcia, A.; Heiniger-Mazo, A.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:329
254.	Mingot-Castellano 2017a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Combined treatment of azathioprine and romiplostim in patients ITP refractory to steroids or thrombopoietin analogs	Mingot-Castellano, M.E.; Sánchez-Bazán, I.; Díez-Pastor, J.	Haematologica. 2017;102:832
255.	Mortaruolo 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	No difference in time to response to thrombopoietin receptor agonists in splenectomized and non splenectomized chronic ITP patients	Mortaruolo, C.; Ferrara, K.; De Novellis, D.; Chiurazzi, F.; Pane, F.	Haematologica. 2019;104:59
256.	NA 2011	Inne	Korekta do publikacji nie włączonej do analizy klinicznej	Erratum to "Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim"(Hematology, 16, 5, (274-277))	NA	Hematology. 2011;16:382

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
257.	Nador 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	ITP treatment with romiplostim: Experience at our institution	Nador, G.; Draisci, M.; Marinoni, S.; Cozzi, P.; Basilico, C.; Valentini, M.; Mazzone, A.	Italian Journal of Medicine. 2011;5:79
258.	Napolitano 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Combined/concomitant therapy for rapid recovery in patients with refractory/recurrent immune thrombocytopenia (ITP) and moderate/severe bleeding: an observational study	Napolitano, M.; Raso, S.; Santoro, M.; Passannanti, A.; LoCoco, L.; Lanza Cariccio, M.R.; Mancuso, S.; Siragusa, S.	HemaSphere. 2018;2:292-293
259.	Nazaryan 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Second-line therapy for immune thrombocytopenia: Real-world experience	Nazaryan, H.; Liu, Y.; Sirotych, E.; Duncan, J.M.; Arnold, D.M.	Blood. 2019;134:
260.	NCT00102323 2005	Inne	Raport clinicaltrials.gov do badania nie włączonego do analizy klinicznej (badanie Kuter 2008b, 100% pacjentów po SPL)	AMG 531 Treatment of Thrombocytopenic Subjects With Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Refractory to Splenectomy	NCT00102323	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00102323 . 2005;:
261.	NCT00111475 2005	Inne	Raport clinicaltrials.gov do badania nie włączonego do analizy klinicznej	Evaluating the Safety and Efficacy of AMG531 in Thrombocytopenic Subjects With Immune Thrombocytopenic Purpura(ITP)	NCT00111475	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00111475 . 2005;:
262.	NCT02868099 2016	Inne	Raport clinicaltrials.gov do badania nie włączonego do analizy klinicznej	Efficacy and Safety of Romiplostim in Adult Subjects With Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)	NCT02868099	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02868099 . 2016;:
263.	Newland 2008	Inne	Badanie kliniczne w postaci abstraktu konferencyjnego	Evaluating the long-term efficacy of romiplostim (amg 531) in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) during an open-label extension study	Newland C; Sanz MA; Bourgeois E; Grange C; te Boekhorst PAW; Vellenga E; Shi Y; Berger D; Kuter DJ	Habitat debate / UNCHS (habitat), the united nations centre for human settlements. 2008;93:377
264.	Newland 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Sustained hemostatic platelet counts in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of romiplostim-four European case studies	Newland, A.; Cervinek, L.; Eggermann, J.; Lefrere, F.; Kreuzbauer, G.	Haematologica. 2011;96:98

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
265.	Norgaard 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim treatment pattern of adult chronic immune thrombocytopenia in routine clinical care in Three Nordic countries	Norgaard, M.; Kristensen, N.R.; Frederiksen, H.; Bahmanyar, S.; Ghanima, W.; Alam, N.; Ording, A.G.; Sorensen, H.T.; Christiansen, C.F.	Blood. 2018;132:
266.	O'Donovan 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietic agonists show efficacy in ITP related to allogeneic stem cell transplantation	O'Donovan, E.M.; Rezvani, K.; Sargent, J.; Richardson, D.; Tharmalingam, H.; Veys, P.; Apperley, J.F.; Cooper, N.	Blood. 2011;118:
267.	Olszynski 2009	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Variable platelet responsiveness to sequential thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) administration in chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Olszynski, P.; Cromwell, C.; Russin, M.P.; Aledort, L.M.; Fogarty, P.F.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:866
268.	Ording 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Immune thrombocytopenia purpura (ITP) patient journey-routine clinical care for chronic itp in Denmark, 2009-2015	Ording, A.; Kristensen, N.; Frederiksen, H.; Norgaard, M.; Alam, N.; Bahmanyar, S.; Ghanima, W.; Toft Sorensen, H.; Christiansen, C.F.	HemaSphere. 2018;2:288-289
269.	Palau 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Epidemiologic prospective study to evaluate primary immune thrombocytopenia characteristics	Palau, J.; Herrera, M.; Sánchez, S.; Upegui, I.; Fernández, C.; Hernández, J.J.; De La Cruz, F.; Hermida, G.; Mingot, E.; López, M.	Haematologica. 2011;96:95
270.	Pallavi 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	A single centre experience of treating immune thrombocytopenia with romiplostim-sustained response after treatment discontinuation	Pallavi, K.; Taylor, L.; Nandigam, R.; Doobaree, U.; Provan, D.; Newland, A.C.	British Journal of Haematology. 2014;165:40
271.	Pamma 2010	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Impact assessment of immunogenicity of romiplostim in subjects with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)	Pamma, R.; Deshpande, M.; Hokom, M.; Gupta, S.; Zhuang, Y.; Chirmule, N.; Swanson, S.; Jawa, V.	Blood. 2010;116:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
272.	Park 2015	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej	Multi-center, prospective study to evaluate the efficacy of "biweekly" romiplostim in adult immune thrombocytopenia (ITP); prolonged dose interval <U+2265>2 weeks is not recommendable	Park, S.; Lee, J.H.; Park, J.S.; Lee, J.W.; Jang, J.H.	Haematologica. 2015;100:567-568
273.	Pontikoglou 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) treated with thrombopoietin receptor agonists: A retrospective study using data from the ITP registry of the hellenic society of hematology	Pontikoglou, C.; Stavroulaki, E.; Kaliafentaki, V.; Tzikoulis, V.; Kanellou, P.; Patrinos, A.; Chatzilygeroudi, T.; Kourakli, A.; Symeonidis, A.; Dimou, M.; Matzourani, M.; Viniou, N.-A.; Panayiotidis, P.; Hontropoulos, S.; Kanavos, G.; Galanopoulos, A.; Marinakis, T.; Liapi, D.; Tsirakis, G.; Kolovou, A.; Syrigou, A.; Gavriilaki, E.; Anagnostopoulos, A.; Lampropoulou, P.; Loidoris, A.; Patsias, I.; Megalakaki, A.; Vlachaki, E.; Papaioannnou, M.; Kaiafa, G.; Bobola, M.; Kostourou, A.; Giannouli, S.; Kotsianidis, I.; Vassilopoulos, G.; Protopappa, M.; Hatzimichael, E.; Zikos, P.; Cha kiadakis, G.; Papadaki, H.A.	HemaSphere. 2018;2:1040-1041
274.	Prasad 2007	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	AMG 531 for chronic ITP.	Prasad, Keshava	N Engl J Med. 2007 Jan 18;356(3):307-8; author reply 308.
275.	Ptushkin 2018	Inne	Język publikacji	Thrombopoietin Receptor Agonists in the Treatment of Chronic Resistant Primary Immune Thrombocytopenia: Efficacy and Safety Data in Real Clinical Practice.	Ptushkin, V V; Vinogradova, O Yu; Pankrashkina, M M; Chernikov, M V; Arshanskaya, E G; Tkachenko, N E	Ter Arkh. 2018 Aug 17;90(7):70-76. doi: 10.26442/terarkh201890770-76.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
276.	Quittet 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim for the treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (itp) in routine clinical practice in france-interim results from a large observational study	Quittet, P.; Hamidou, M.; Bonnotte, B.; Fain, O.; Dillingham, K.; Kreuzbauer, G.	Blood. 2012;120:
277.	Ramakrishna 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ciTP) during peri-operative period	Ramakrishna, R.; Alexander, W.; Sarathy, K.	Haematologica. 2013;98:427
278.	Ramos 2011	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Response to thrombopoietin analogues (romiplostim) as second line treatment in six patients with immune thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids	Ramos, Y.; Perera, M.; Suarez, A.; Luzardo, H.; Lopez, J.; Molero, T.	Haematologica. 2011;96:652-653
279.	Ranjit 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim: In the treatment of primary immune thrombocytopenia-an observational study	Ranjit, K.C.S.; Ashok, K.K.; Rajkishore, P.; Gottipati, R.M.; Ar bandi, A.	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2020;36:S94-S95
280.	Raza 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonists for platelet disorders: A retrospective analysis	Raza, K.; Khalil, S.; Quinn, J.; Murphy, P.; Thornton, P.D.	British Journal of Haematology. 2013;161:39
281.	Reiser 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Final results from an observational study (plateau) of adult patients treated with romiplostim for primary immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice in Germany	Reiser M; Welslau M; Josten K; Dietzfe binger H; Kuhn A	Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:591-592
282.	Rinaldi 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Treatment with romiplostim in ITP patients: A multicenter experience from "rete ematologica pugliese" (REP)	Rinaldi, E.; Maggi, A.; Sibilla, S.; Scalzulli, P.R.; Cristofalo, C.; Santeramo, T.M.; Minoia, C.; et al.	Haematologica. 2013;98:105-106
283.	Riu Viladoms 2012	Inne	Język publikacji	[Romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenic purpura at a tertiary hospital].	Riu Viladoms, G; Creus Baró, N; Estefanell Tejero, A; Ribas Sala, J	Farm Hosp. 2012 Sep-Oct;36(5):434-7. doi: 10.1016/j.farma.2011.08.006. Epub 2012 Aug 4.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
284.	Rivolti 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy, safe, sustained response of TPO-mimetics in newly diagnosed, persistent, chronic itp patients: A single center experience	Rivolti, E.; Codeluppi, K.; Massaro, F.; Soci, F.; Merli, F.	Haematologica. 2019;104:57-58
285.	Rodeghiero 2012a	Inne	Abstrakt konferencyjny do badania nie włączonego do analizy klinicznej	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	Rodeghiero, F.; George, J.; Rummel, M.; Anderson, D.; Chong, B.; Boda, Z.; Hellmann, A.; Wang, X.; Woodard, P.	Haematologica. 2012;97:425
286.	Rossi 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Response to TPO-mimetic drugs eltrombopag and romiplostim in a single center experience	Rossi, E.; Ciminello, A.; Za, T.; Betti, S.; Leone, G.; De Stefano, V.	Haematologica. 2013;98:45
287.	Rossi 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Incidence of thrombosis in a cohort of patients with immune thrombocytopenia: Effect of treatments	Rossi, E.; Ciminello, A.; Di Giovanni, A.; Za, T.; Betti, S.; Bartolomei, F.; Ceglie, S.; Di Landro, F.; Fresa, A.; De Stefano, V.	Blood Transfusion. 2018;16:s441
288.	Roumier 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	A multicenter study evaluating the safety of romiplostim at maximal dosage for emergency bleeding situations in immune thrombocytopenia	Roumier M; Terriou L; Hamidou M; Dossier A; Morin AS; Zarrouk V; Ebbo M; Moulis G; Galicier L; Audia S; et al.	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128:
289.	Ruiz-Negron 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Comparing the risk of complications for second-line treatments of immune thrombocytopenia in veterans: A U.S. National study	Ruiz-Negron, N.; Crook, J.; Rondina, M.T.; Patwardhan, P.; Said, Q.; Desai, I.; Nelson, R.; LaFleur, J.	Blood. 2019;134:
290.	Said 2018a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Evaluation of treatment outcomes after second-line treatment among adult patients with immune thrombocytopenia	Said, Q.; Lal, L.S.; Nezami, B.; Andrade, K.; Graves, J.A.; Roy, A.; Cuker, A.	Blood. 2018;132:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
291.	Said 2018b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Bleeding related episodes, thrombotic events and platelet counts among immune thrombocytopenia patients receiving second line therapy	Said, Q.; Lal, L.S.; Andrade, K.; Nezami, B.; Graves, J.A.; Roy, A.; Cuker, A.	Blood. 2018;132:
292.	Sandner 2013	Inne	Język publikacji	Immune thrombocytopenia: Sustained remission with romiplostim	Sandner, F.	Journal fur Pharmakologie und Therapie. 2013;22:17-18
293.	Santoro 2014a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Sustained response after thrombopoietin receptor agonists discontinuation in 5 patients affected by primary immune thrombocytopenia	Santoro, C.; De Angelis, F.; Baldacci, E.; Parlanti, L.; Foa, R.; Mazzucconi, M.G.	Haematologica. 2014;99:467
294.	Santoro 2014b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: Evaluation of efficacy (response and sustained response off-treatment) and safety in a single center population	Santoro, C.; De Angelis, F.; Baldacci, E.; Parlanti, L.; Abbruzzese, R.; Barone, F.; Bochicchio, R.; Di Mauro, R.; Foa, R.; Mazzucconi, M.G.	Haematologica. 2014;99:205
295.	Santoro 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonists in patients affected by primary immune thrombocytopenia: Analysis of possible predictive factors for sustained and durable response from a retrospective case series	Santoro, C.; De Angelis, F.; Baldacci, E.; Abbruzzese, R.; Barone, F.; Bochicchio, A.R.; Chisini, M.; Ferrara, G.; Mattone, P.F.; Volpicelli, P.; Foa, R.; Mazzucconi, M.G.	Haematologica. 2015;100:59
296.	Schipperus 2016	Inne	Badanie kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Assessment of self-administration of romiplostim after receipt of home administration training materials: a cross-sectional study of patients with immune thrombocytopenic purpura and caregivers	Schipperus M; Kaiafa GD; Taylor L; Wetten S; Bennett J; Kreuzbauer G; Boshier A; Seesaghur A	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
297.	Schipperus 2017a	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Assessment of romiplostim self-administration after receipt of home administration training (HAT) materials: A cross-sectional study of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) and caregivers	Schipperus, M.R.; Kaiafa, G.; Taylor, L.; Wetten, S.; Bennett, J.; Kreuzbauer, G.; Boshier, A.; Seesaghur, A.	Pharmacoevidence and Drug Safety. 2017;26:604-605
298.	Schipperus 2017b	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Assessment of romiplostim self-administration by patients with immune thrombocytopenic purpura and caregivers following receipt of home administration training (HAT) materials: a cross-sectional study	Schipperus M; Kaiafa G; Taylor L; Wetten S; Bennett J; Kreuzbauer G; Boshier A; Seesaghur A	Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:589
299.	Shaffer 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Survey of the side effects of ITP therapies	Shaffer, C.W.; Haq, N.; Bussel, J.B.	Blood. 2012;120:
300.	Shah 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim: A bridge to splenectomy in three patients with refractory immune thrombocytopenia (ITP)	Shah, D.; Rambally, S.; Mims, M.; Udden, M.M.	Blood. 2013;122:
301.	Schroers 2007	Inne	Język publikacji	Idiopathic thrombocytopenic purpura	Schroers, R.; Dührsen, U.	Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2007;132:383-390
302.	Siegmund-Schultze 2013	Inne	Język publikacji	Treatment of immune thrombocytopenia: Good response to romiplostim	Siegmund-Schultze, N.	Deutsches Arzteblatt International. 2013;110:A235-A2
303.	Smith 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	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	Smith, S.; Batra, M.; Cha, S.; Aycock, J.; Gardner, S.; Eisen, M.	Value in Health. 2012;15:A109-A110

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
304.	Spina 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin mimetics as “a bridge to recovery”. Single center experience in four patients with chronic primary immune thrombocytopenia	Spina, P.; Impera, S.; Florida, M.; Todaro, A.M.; Salerno, M.; Castagna, F.; Caudullo, D.; Consoli, U.	Haematologica. 2016;101:822
305.	Stafkey-Mailey 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Comparison of adherence, persistence, and bleed-related event rates in patients diagnosed with immune thrombocytopenia and treated with thrombopoietin receptor agonists	Stafkey-Mailey, D.; Lokhandwala, T.; Said, Q.; Bhor, M.; Graves, A.	Value in Health. 2018;21:S261
306.	Stoica 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Efficacy and safety of romiplostim for treatment of immune thrombocytopenia (ITP): Experience of a single center	Stoica, C.; Lakhwani, S.; Raya, J.M.; Fernández-González, M.; Soria, B.; Pecos, P.; Rodríguez-Salazar, M.J.; Hernández, M.T.	Haematologica. 2014;99:770
307.	Tauro 2007	Inne	Komentarz do badania nie włączonego do analizy klinicznej	AMG 531 for chronic ITP.	Tauro, Sudhir	N Engl J Med. 2007 Jan 18;356(3):307; author reply 308. doi: 10.1056/NEJMc063234.
308.	Teles 2017	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin-receptor agonists in ITP – Experience of a center	Teles, M.J.; Gomes, M.; Ferreira, F.; Guimaraes, J.E.	Haematologica. 2017;102:840
309.	Timmins 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	A retrospective analysis of newly diagnosed primary severe immune thrombocytopenia treatment: A UK single-centre study	Timmins, M.; Garg, M.	British Journal of Haematology. 2019;185:75
310.	Torres Minana 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Sustained responses following stopped treatment with romiplostim in immune thrombocytopenia: A single-centre experience	Torres Minana, L.; Perera Alvarez, M.D.M.; Torres Ochando, M.; Luzardo, H.; Molero Labarta, T.	Haematologica. 2016;101:831
311.	Ursuleac 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	The role of thrombopoietin receptor agonists (TPO-R) in the treatment of chronic immune thrombocytopenia of adult: the experience of Fundeni clinic of hematology	Ursuleac, I.; Colita, A.C.; Vasilica, M.; Stoia, R.A.; Coriu, D.	Haematologica. 2014;99:771

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
312.	Valcarcel 2010	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Potential applications of romiplostim in the daily practice	Valcarcel, D.; Moreno, E.; Portos, J.; Lopez, D.; Martino, R.; Briones, J.; Brune, M.; Delgado, J.; Pujol-Moix, N.; Ayats, R.; Sierra, J.	Haematologica. 2010;95:746-747
313.	Valladolid 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Use of romiplostim in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Valladolid Walsh, A.; Jimenez Collados, N.; Clemente Andújar, M.; García Gomez, C.; Romero Candel, G.; Plata Paniagua, S.; Monteagudo Martínez, N.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2015;22:A104
314.	Van Staden 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Experience of romiplostin use in the management of ITP in a district general hospital setting-can fixed doses be used during stable phase to reduce wastage?	Van Staden, B.; Mahmood, A.; Ahmad, H.N.	British Journal of Haematology. 2014;165:41
315.	Vatopoulou 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopaenic purpura: Our experience at East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust	Vatopoulou, T.; Fletcher, K.; Kaminaris, K.; Evans, G.	British Journal of Haematology. 2015;169:46-47
316.	Veale 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Use of the thrombopoietin analogue (Romiplostim®) in the south west peninsula	Veale, D.A.; Dooley, F.; Roberts, P.; Ruell, J.A.; Davies, S.V.; Nokes, T.J.C.	British Journal of Haematology. 2013;161:27
317.	Villarón-Hernández 2013	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Prescription pattern of romiplostim in a tertiary care hospital	Villarón-Hernández, P.; Farré-Ayuso, E.; Creus-Baró, N.; Riu-Villadoms, G.; Estefanell-Tejero, A.; Ribas-Sala, J.	International Journal of Clinical Pharmacy. 2013;35:1286
318.	Vinogradova 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Evaluation of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAS) stop-therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)	Vinogradova, O.; Pankrashkina, M.; Tkachenko, N.; Chernikov, M.; Mukha, L.; Perova, V.; Kobzev, Y.; Shikhbabaeva, D.; Ptushkin, V.	HemaSphere. 2019;3:120
319.	Vizcaíno 2009	Inne	Język publikacji	Treatment of the chronic immune thrombocytopenic purpura. Looking for something better. Review	Vizcaíno, G.; Diez-Ewald, M.; Vizcaíno-Carruyo, J.	Investigacion Clinica. 2009;50:95-108

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
320.	Wadenvik 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim for the treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice-interim results from a large, european, observational study	Wadenvik, H.; Steurer, M.; Janssens, A.; Quittet, P.; Kaiafa, G.; Kozak, T.; Papadaki, H.; Selleslag, D.; Dillingham, K.; Kreuzbauer, G.	Haematologica. 2012;97:252
321.	Weber 2017	Inne	Język publikacji	[Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study].	Weber, E; Moulis, G; Mahévas, M; Guy, C; Lioger, B; Durieu, I; Hunault, M; Ramanantsoa, M; Royer, B; Default, A; Pérault-Pochat, M-C; Moachon, L; Bernard, N; Bardy, G; Jonville-Bera, A-P; Geniaux, H; Godeau, B; Cathébras, P	Rev Med Interne. 2017 Mar;38(3):167-175. doi: 10.1016/j.revmed.2016.09.016. Epub 2016 Oct 25.
322.	Welslau 2012	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim for the treatment of adults with primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice in Germany-Interim results from an observational study (PLATEAU)	Welslau, M.; Reiser, M.; Illmer, T.; Schlag, R.; Josten, K.; Dietzfelbinger, H.; Tschekne, B.; Schaffrik, M.; Sölich, J.-P.	Onkologie. 2012;35:223
323.	Welslau 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) with romiplostim in routine clinical practice in germany-interim results from an observational study (plateau)	Welslau, M.; Reiser, M.; Illmer, T.; Josten, K.; Dietzfelbinger, H.; Seitz, A.	Haematologica. 2014;99:204
324.	White 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Second line treatment for immune thrombocytopenia (ITP): A review of patients with immune thrombocytopenia in Basildon Hospital	White, K.L.M.; Jasani, P.D.	British Journal of Haematology. 2015;169:30
325.	Woolley 2019	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Single centre immune thrombocytopaenia therapy response analysis	Woolley, P.; McGuckin, S.; Newton, R.; Thomas, M.; Westwood, J.-P.; Scully, M.	British Journal of Haematology. 2019;185:62-63
326.	Yamada 2016	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Safety and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis	Yamada Y; Fujii T; Cromwell C; Shapira I	Blood. 2016;128:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
327.	Yamada 2017	Inne	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu konferencyjnego	Safety and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis	Yamada Y; Fujii T; Cromwell C; Shapira I	Haematologica. 2017;102:588-
328.	Yamanouchi 2020	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Sustained remission after withdrawal of thrombopoietin receptor-agonists in immune thrombocytopenia	Yamanouchi, J.; Hato, T.; Ikeda, Y.; Takenaka, K.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020;4:688
329.	Zaidi 2018	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: Real world data from the UK ITP registry	Zaidi, A.; Gracie, C.; Doobaree, U.; Provan, D.; Vickie, M.	HemaSphere. 2018;2:283
330.	Zaja 2015	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Tpo-receptor agonists as treatment preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy. Results of a retrospective, observational study (gimema ITP0614)	Zaja, F.; Barcellini, W.; Cantoni, S.; Carpenedo, M.; Caparrotti, G.; Carrai, V.; Di Renzo, N.; Santoro, C.; Di Nicola, M.; Veneri, D.; Simonetti, F.; Liberati, A.M.; Ferla, V.; Paoloni, F.; Crea, E.; Tuniz, E.; Fanin, R.	Haematologica. 2015;100:58
331.	Zotova 2014	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Romiplostim: Efficacy and safety in patients with immune thrombocytopenia (ITP). Single centre experience	Zotova, I.; Abdu kadyrov, K.	Haematologica. 2014;99:208
332.	Zotova 2016	Inne	Badanie obserwacyjne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego	Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of primary ITP: Experience of application in clinical practice one medical center	Zotova, I.; Gritsaev, S.; Shilova, E.; Abdu kadyrov, K.; Chechetkin, A.	Haematologica. 2016;101:832-833

Aneks B. Charakterystyka badań klinicznych

B.1. Kuter 2008a

Kuter 2008a

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z PLC w terapii dodanej do SOC.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani SPL, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa (wyniki częściowo raportowane dla łącznej populacji z badań Kuter 2008a oraz Kuter 2008b, czyli niezależnie od statusu SPL) poniżej przedstawiono charakterystykę populacji z obu badań (pacjentów z zachowaną śledziona, po usunięciu śledziony oraz ogółem niezależnie od statusu SPL).

Okres obserwacji w badaniu wynosił 36 tyg. (*cut-off*: bd).

Po 24 tyg. stosowania terapii w ramach badania, leczenie przerywano i co tydzień monitorowano liczbę płytek krwi; pacjenci ukończyli badanie w 36. tyg. lub gdy liczba płytek krwi wynosiła <50 tys./mm³;

Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie kwalifikowali się do badania przesiewowego pod kątem udziału w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥18 lat; 2) Diagnoza ITP, liczba płytek krwi <30 tys./mm³ (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała 35 tys./mm³)^a; 3) Ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP; 4) Stężenie kreatyniny ≤176,8 μmol/l, bilirubiny ≤1,5x ULN oraz hemoglobiny ≥90 g/L; 5) U pacjentów w wieku >60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP; 6) Dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, azatiopryna, danazol), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków; 7) Ukończenie innych terapii ITP (IVIg, IV anty-D – w okresie 2 tyg., środki alkilujące – 8 tyg., rytuksymab – 14 tyg., inne leki – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania)

Kryteria wykluczenia

1) Przeprowadzony zabieg SPL^{**}; 2) Choroba nowotworowa lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego w wywiadzie; 3) Udokumentowane rozpoznanie zakrzepicy tętniczej, zakrzepica żylna w wywiadzie, niestabilna lub niekontrolowana choroba lub stan mający wpływ na czynność serca; 4) Obecność ≥3 z następujących czynników predysponujących do wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych: cukrzyca, palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, terapia estrogenowa, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, leczenie nadciśnienia; 5) Pozytywny wynik testu HIV lub HCV; 6) Stosowanie terapii ITP, innej niż GKS, azatiopryna lub danazol w stałych dawkach; 7) Przyjmowanie jakiegokolwiek leku lub stosowanie technologii medycznej niezatwierdzonej przez FDA w jakimkolwiek wskazaniu w okresie krótszym niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 8) Poważna operacja w okresie krótszym niż 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 9) Ciąża lub karmienie piersią; 10) Brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji; 11) Znana nadwrażliwość na rekombinowany produkt pochodzący z *E. coli*

POPULACJA	Pacjenci z zachowaną śledziona* (Kuter 2008a)		Pacjenci po usunięciu śledziony* (Kuter 2008b)		Ogółem* (Kuter 2008a oraz Kuter 2008b)		
	ROM	SOC	ROM	SOC	ROM	SOC	
Liczebność grup	41	21	42	21	83	42	
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	52 (21–80)	46 (23–88)	51 (27–88)	56 (26–72)	52 (21–88)	52 (23–88)	
Płeć (% kobiet)	66%	76%	64%	52%	65%	64%	
Rasa (%)	Biała	76%	86%	81%	91%	78%	88%
	Czarna lub Afroamerykanie	7%	5%	7%	10%	7%	7%
	Hiszpanie lub Latynosi	7%	10%	7%	0%	7%	5%
	Inne^b	10%	0%	5%	0%	7%	0%
Masa ciała w kg, mediana (zakres)	78 (44–134)	71 (52–123)	77 (45–138)	89 (57–169)	78 (44–138)	81 (52–169)	

Kuter 2008a							
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), mediana (zakres)	2,20 (0,1–31,6)	1,60 (0,1–16,2)	7,75 (0,6–44,8)	8,50 (1,1–31,4)	bd	bd	
Pacjenci nie poddani SPL (%)	100%	100%	0%	0%	49%	50%	
Liczba poprzednich terapii (%)	≥1	100%	100%	100%	100%	100%	
	≥2	bd	bd	bd	bd	bd	
	≥3	37%	24%	93%	95%	65%	60%
Poprzednie leczenie (%)***	GKS	90%	90%	100%	95%	95%	93%
	Immunoglobuliny	71%	86%	98%	95%	84%	91%
	IV anty-D	49%	29%	45%	43%	47%	36%
	IV gamma-globuliny	63%	71%	93%	95%	78%	83%
	Chemioterapia	15%	33%	62%	81%	39%	57%
	Winkrystyna/winblastyna	0%	0%	40%	48%	20%	24%
	Cyklofosfamid	15%	33%	50%	67%	33%	50%
	Azatiopryna	5%	5%	24%	24%	14%	14%
	Danazol	15%	5%	31%	48%	23%	26%
	Rytuksymab	32%	24%	71%	71%	52%	48%
	Inne	24%	29%	50%	52%	37%	40%
	Liczba płytek krwi, tys./mm³, mediana (zakres)	19 (2–29)	19 (5–31)	14 (3–29)	15 (2–28)	16 (2–29)	18 (2–31)
	Stężenie trombopoetyny, pg/ml, mediana (zakres)	94 (31–1228)	81 (31–1848)	113 (31–586)	124 (31–744)	102 (31–1228)	108 (31–1848)
Stosowanie standardowej terapii (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)	27%	48%	29%	29%	28%	38%	
Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)	Ogółem	17%	62%	26%	57%	22%	60%
	GKS^f	17%	29%	17%	38%	bd	bd
	IVIG^f	10%	33%	17%	52%	bd	bd
	IV anty-D^f	5%	19%	0%	0%	bd	bd
	Transfuzje płytek krwi^f	0%	10%	12%	19%	bd	bd
	Cyklosporyna^f	2%	0%	0%	0%	bd	bd
	Rytuksymab^f	0%	5%	0%	0%	bd	bd
	Azatiopryna^f	0%	0%	0%	5%	bd	bd

Kuter 2008a		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ROM (ROM +/- SOC)	SOC (PLC +/- SOC)
Dawkowanie	<p>ROM: raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, dawka początkowa 1 µg/kg mc., maksymalna dopuszczalna dawka 15 µg/kg mc.;^e</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zwiększane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 µg/kg mc. co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła ≤10 tys./mm³; • 2 µg/kg mc. co 2 tyg., jeżeli liczba płytek krwi wynosiła 11–50 tys./mm³;^g <p>Gdy liczba płytek krwi przekroczyła 50 tys./mm³, stosowano następujący algorytm podtrzymujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka była zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła ≤10 tys./mm³; • dawka była zwiększana o 1 µg/kg mc. po 2 tyg., jeżeli liczba płytek krwi wynosiła 11–50 tys./mm³; • dawka była zmniejszana o 1 µg/kg mc., jeżeli w 2 następujących po sobie tygodniach liczba płytek krwi wynosiła 201–400 tys./mm³; • dawka była wstrzymywana, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła >400 tys./mm³, a następnie była redukowana o 1 µg/kg mc. i podawana, gdy liczba płytek krwi wynosiła <200 tys./mm³; <p>Tygodniowa dawka ROM, mediana: 2 µg/kg; Średnia dawka ROM zwiększyła się w ciągu pierwszych 12 tyg. badania do 3–4 µg/kg mc.; dawkę ROM zwiększono ≥3 razy u 10/41 (24%) pacjentów w ciągu pierwszych 12 tyg. badania**;</p> <p>SOC: GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach;</p> <p>Redukcja SOC była dozwolona jedynie w ciągu pierwszych 12 tyg. badania, gdy liczba płytek krwi wynosiła >100 tys./mm³; zwiększenie liczby SOC lub zastosowanie terapii ratunkowej było dozwolone w dowolnym momencie badania wg uznania badacza;</p> <p>Terapia ratunkowa obejmowała zwiększenie dawki SOC lub zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi;</p> <p>SOC zastosowano u 11/41 (27%) pacjentów** Terapie ratunkowe zastosowano u 17% pacjentów**</p>	<p>PLC: raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym</p> <p>Średnia dawka PLC zwiększyła się w ciągu pierwszych 12 tyg. badania do >10 µg/kg mc.; dawkę PLC zwiększono ≥3 razy u 19/21 (90%) pacjentów w ciągu pierwszych 12 tyg. badania**;</p> <p>SOC: GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach;</p> <p>Redukcja liczby SOC była dozwolona jedynie w ciągu pierwszych 12 tyg. badania, gdy liczba płytek krwi wynosiła >100 tys./mm³; zwiększenie liczby SOC lub zastosowanie terapii ratunkowej było dozwolone w dowolnym momencie badania wg uznania badacza;</p> <p>Terapia ratunkowa obejmowała zwiększenie dawki SOC lub zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi;</p> <p>SOC zastosowano u 10/21 (48%) pacjentów** Terapie ratunkowe zastosowano u 62% pacjentów**</p>
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	36 tyg. Po 24 tyg. zaprzestano terapii w ramach badania i co tydzień monitorowano liczbę płytek krwi; pacjenci ukończyli badanie w 36. tyg. lub gdy liczba płytek krwi wynosiła <50 tys./mm ³ ; Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie kwalifikowali się do badania przesiewowego pod kątem udziału w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM	
Kointerwencje	Ujęte w ramach SOC (GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach)	
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	

Kuter 2008a		
I° punkt końcowy	Trwała odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 , utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w dowolnym okresie trwania badania	
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa 2:1, ze stratyfikacją ze względu na stosowanie jednoczesnej terapii ITP innej niż ROM (tak vs nie), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie (pacjent, badacz; ROM i PLC podawane w identycznych fiolkach)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT ^c Bp: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) ^c	
Utrata z badania n (%)	2/41 (5%), w tym z powodu AE 2/41 (5%)** 4/21 (19%), w tym z powodu AE 1/21 (5%), wycofanej zgody 2/21 (10%), ciąży 1/21 (5%)**	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Amgen Inc.	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (35 ośrodków: USA, Europa)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • trwała odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm^3, utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w dowolnym okresie trwania badania; • przejściowa odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm^3, utrzymujące się przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia, bez trwałej odpowiedzi; • ogólna odpowiedź na leczenie, definiowana jako odpowiedź trwała lub odpowiedź przejściowa; • czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie, definiowany jako liczba tygodni z wynikiem liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm^3; • liczba pacjentów wymagających stosowania terapii ratunkowej; • częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie przy stosowaniu stałej dawki leku (dawka zmniejszana lub zwiększana o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia); • zmiany w sposobie dawkowania SOC, w tym odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja GKS; • częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. <i>bleeding-related episodes</i>), definiowanych jako obecność możliwego do zidentyfikowania zdarzenia związanego z krwawieniem (ang. <i>discrete and identifiable events of bleeding</i>) i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIG, IV anty-D, GKS, transfuzja płytek krwi)^d; • bezpieczeństwo terapii; • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi oceniana na początku badania oraz co tydzień do zakończenia leczenia; • zdarzenia niepożądane oceniane w skali 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – poważne, 4 – zagrażające życiu, 5 – śmiertelne; • jakość życia oceniana wg kwestionariuszy ITP-PAQ oraz EQ-5D 	

ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice-response system*); PP – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol*)

* Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani SPL, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa (wyniki częściowo raportowane dla łącznej populacji z badań Kuter 2008a oraz Kuter 2008b, czyli niezależnie od

statusu SPL) przedstawiono charakterystyki obu badań (pacjentów z zachowaną śledziona, po usunięciu śledziona oraz ogółem niezależnie od statusu SPL).

** Dotyczy wyłącznie badania Kuter 2008a, a więc pacjentów z zachowaną śledziona.

*** Dane z raportu EMA 2008.

a) Liczba płytek krwi u pacjentów otrzymujących stałe dawki GKS, azatiopryny lub danazolu <50 tys./mm³ (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała 55 tys./mm³), na podstawie raportu clinicaltrials.gov do badania.

b) Rasa azjatycka, rodowici Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku.

c) W publikacji podano informację o analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (analiza PP). Pomimo tej informacji, w wyniku randomizacji do grupy lecznej ROM przydzielono 41 pacjentów, natomiast do grupy lecznej PLC 21 pacjentów i dokładnie dla takich liczebności została przeprowadzona analiza skuteczności, zatem była to analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT). Jeden pacjent zrandomizowany do grupy lecznej PLC nieumyślnie otrzymał 3 dawki ROM, jednak nadal zgodnie z zaplanowanym leczeniem w analizie skuteczności był liczony w grupie PLC, natomiast w analizie bezpieczeństwa został włączony do grupy otrzymującej ROM.

d) Analiza *post-hoc* (dane z publikacji Weitz 2012).

e) Zgodnie z ChPL dla leku Nplate dawka początkowa ROM wynosi 1 µg/kg mc., natomiast maksymalna dawka ROM nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.

f) Dane z raportu FDA 2008.

g) Zgodnie z ChPL dla leku Nplate cotygodniową dawkę ROM należy dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg/kg mc do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej 50 tys./mm³.

B.2. Kuter 2010

Kuter 2010

Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z SOC.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 78 tyg. (*cut-off*: bd).

Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥18 lat; 2) Diagnoza ITP, liczba płytek krwi <50 tys./mm³; 3) Ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP; 4) U pacjentów w wieku >60 lat wymagane badanie szp ku kostnego potwierdzające diagnozę ITP

Kryteria wykluczenia

1) Przeprowadzony zabieg SPL; 2) Aktywna choroba nowotworowa; 3) Choroba nowotworowa lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego w wywiadzie; 4) Terapia z użyciem TPO-RA w przeszłości; 5) Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem badania; 6) Ciąża lub karmienie piersią; 7) Brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji; 8) Znana nadwrażliwość na rekombinowany produkt pochodzący z *E. coli*

POPULACJA	ROM	SOC
Liczebność grup	157	77
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	58 (18–90)	57 (18–86)
Płeć (% kobiet)	54%	60%
Rasa (%)	Biała	90%
	Czarna lub Afroamerykanie	0%
	Hiszpanie lub Latynosi	6%
	Inne ^a	4%
Masa ciała w kg, mediana (zakres)	77 (49–143)	77 (45–183)
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), mediana (zakres)	2,1 (0,0–44,2)	2,3 (0,0–33,2)
Pacjenci nie poddani SPL (%)	100%	100%
Liczba poprzednich terapii (%)	≥1	100%
	≥2	70%
	≥3	bd
Poprzednie leczenie (%)	GKS	96%

Kuter 2010			
	IVIG	57%	64%
	IV anty-D	16%	17%
	Winkrystyna lub winblastyna	2%	4%
	Rytuksymab	20%	31%
	Liczba płytek krwi, tys./mm³, mediana (zakres)	33 (1–123)	27 (2–62)
	Stężenie trombopoetyny, pg/ml, mediana (zakres)	bd	bd
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)^b	Ogółem	13%	6%
	GKS	11%	3%
	Danazol	1%	0%
	Azatiopryna	1%	0%
	Kwas traneksamowy	1%	3%
	Kwas askorbinowy	0%	1%
	Progesteron	1%	0%
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w trakcie 52 tyg. leczenia w badaniu (%)^c	Ogółem	44%	79%
	GKS^d	37%	63%
	Immunoglobuliny (IVIG, IV anty-D)	7%	33%
	Rytuksymab	1%	20%
	Azatiopryna	1%	9%
	Danazol	2%	7%
	Transfuzja płytek krwi^e	6%	19%
Inne^f	6%	16%	
	Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)	bd	bd

Kuter 2010

INTERWENCJA

Schemat leczenia	ROM (ROM +/- SOC)	SOC
Dawkowanie	<p>ROM: raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, dawka początkowa 3 µg/kg mc., maksymalna dopuszczalna dawka 10 µg/kg mc.;^h</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka była zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <30 tys./mm³; • dawka była dostosowywana (zwiększana lub zmniejszana) o 1 µg/kg mc. według uznania badacza, nie częściej niż co 2 tyg., jeżeli liczba płytek krwi wynosiła 30–450 tys./mm³;^k • dawka była wstrzymywana, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła >450 tys./mm³, a następnie była redukowana o 1 µg/kg mc. i podawana, gdy liczba płytek krwi wynosiła <200 tys./mm³; • dawka była wstrzymywana, gdy wynosiła 1 µg/kg mc. i wymagane było zmniejszenie dawki, a następnie wznawiano terapię, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła ≤50 tys./mm³; • leczenie było zaprzestawane, gdy liczba płytek krwi wynosiła ≤20 tys./mm³ przez 4 następujące po sobie tygodnie, podczas gdy pacjent otrzymywał stałą dawkę 10 µg/kg mc. <p>Średnia (SE) tygodniowa dawka ROM: 3,9 (2,1) µg/kg mc.</p> <p>SOC: Wybór terapii przez badacza na podstawie praktyki klinicznej lub wytycznych terapeutycznych (z wykluczeniem TPO-RA), dopuszczalne stosowanie krótkotrwałych terapii ratunkowych (przez nie dłużej niż 30 następujących po sobie dni);</p> <p>SOC w trakcie trwania badania zastosowano u 67/154 (44%) pacjentów, brak danych o odsetku pacjentów stosujących terapie ratunkowe</p>	<p>SOC: Wybór terapii przez badacza na podstawie praktyki klinicznej lub wytycznych terapeutycznych (z wykluczeniem TPO-RA), dopuszczalne stosowanie krótkotrwałych terapii ratunkowych (przez nie dłużej niż 30 następujących po sobie dni);</p> <p>SOC w trakcie trwania badania zastosowano u 59/75 (79%) pacjentów, brak danych o odsetku pacjentów stosujących terapie ratunkowe</p>
Okres leczenia	52 tyg. Pacjenci wracali do ośrodka badawczego na wizyty wymagane w protokole do badania co tydzień do 8. tyg. badania, następnie co najmniej co 4 tyg. lub w razie potrzeby, by dostosować dawkowanie ROM lub rodzaj terapii SOC	
Okres obserwacji	78 tyg. Po 52 tyg. zaprzestano terapii w ramach badania i przez kolejne 26 tyg. monitorowano liczbę płytek krwi; Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM	
Kointerwencje	Ujęte w ramach SOC	
Cross-over pacjentów	2/77 (3%) pacjentów z grupy SOC zostało przeniesionych do grupy leczonej ROM (ang. <i>switch</i>) ^j	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	

Kuter 2010		
I° punkt końcowy	<p>Dwa równorzędne I° punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii, definiowanym jako liczba płytek krwi ≤ 20 tys./mm³ przez 4 następujące po sobie tygodnie leczenia stałą maksymalną dawką ROM (10 µg/kg) lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL) z powodu wystąpienia AE lub krwawienia; • odsetek pacjentów, u których przeprowadzono SPL; <p>Biorąc pod uwagę długość okresu leczenia założono, że niektórzy pacjenci mogą zaprzestać udziału w badaniu, w związku z czym w analizach dotyczących I° punktów końcowych pacjent, który otrzymał jakiegokolwiek leczenie w ramach badania, a następnie został utracony z badania był liczony jako pacjent, u którego wystąpiło zarówno niepowodzenie terapii, jak i SPL.</p>	
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa 2:1, ze stratyfikacją ze względu na rejon geograficzny (Ameryka Płn. vs Unia Europejska vs Australia), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej IVRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)	
Utrata z badania n (%)	12/157 (8%), w tym z powodu wycofania zgody 5/157 (3%) 15/77 (19%), w tym z powodu wycofania zgody 4/77 (5%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	NIE, podano jedynie informację, że główną przyczyną utraty pacjentów z badania było wycofanie zgody ⁱ	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędów	Niskie	
Sponsor badania	Amgen	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (85 ośrodków, Ameryka Płn.: Stany Zjednoczone, Kanada; Europa: Austria, Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania; Australia)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii, definiowanym jako liczba płytek krwi ≤ 20 tys./mm³ przez 4 następujące po sobie tygodnie leczenia stałą maksymalną dawką ROM (10 µg/kg) lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii (w tym konieczność przeprowadzenia SPL) z powodu wystąpienia AE lub krwawienia; • odsetek pacjentów, u których przeprowadzono SPL; • odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ na każdej zaplanowanej wizycie, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi po zaprzestaniu przypisanego w randomizacji leczenia lub w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej; • czas do przeprowadzenia SPL; • częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem (BREs, ang. bleeding-related episodes), definiowanych jako obecność możliwego do zidentyfikowania zdarzenia związanego z krwawieniem (dowolnego stopnia ciężkości) i/lub zastosowanie terapii ratunkowej (IVIG, IV anty-D, GKS, transfuzja płytek krwi)⁹; • odsetek pacjentów stosujących terapię standardową (SOC); • bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem); • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi oceniana na początku badania oraz co tydzień do 8. tygodnia badania, następnie co najmniej co 4 tyg. do zakończenia leczenia; • zdarzenia niepożądane oceniane w skali CTCAE, wersja 3 • jakość życia oceniana na początku badania, a następnie co 12 tyg. do zakończenia leczenia – wg kwestionariusza ITP-PAQ 	

ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice-response system*); mITT – analiza wyników w zmodyfikowanych grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*);

a) Rasa azjatycka, rodowici Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku.

b) Leki, których przyjmowanie rozpoczęto przed 1. dniem badania i które stosowano w 1. dniu badania, obejmujące także te, których stosowanie zakończyło się w 1. dniu badania.

c) Analiza *post-hoc*, dane dostępne dla 154 oraz 75 pacjentów, odpowiednio z grup ROM oraz SOC. Analiza obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ROM lub co najmniej jeden rodzaj terapii standardowej, w tym obserwację pacjenta bez stosowania leczenia (ang. *watchful waiting*).

d) GKS obejmowały: betametazon, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon i prednizon.

e) Transfuzja płytek krwi terapeutyczna lub profilaktyczna.

f) Inne terapie obejmowały: winkrystynę, cyklosporynę, kwas traneksamowy, kwas askorbinowy, wapń, etamsylat, pantoprazol i Expasyl.

g) Analiza *post-hoc* (dane z publikacji Stasi 2012).

h) Zgodnie z ChPL dla leku Nplate dawka początkowa ROM wynosi 1 µg/kg mc., natomiast maksymalna dawka ROM nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.

i) Dane z raportu clinicaltrials.gov. W protokole do badania nie ma informacji o możliwości *cross-over* pacjentów pomiędzy grupami.

j) W raporcie clinicaltrials.gov podano inne liczebności, j. liczba pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu 15/157 (10%, w tym 3/157 (2%) z powodu AE, 1/157 (<1%) zgonu, 1/157 (<1%) utraty z okresu *follow-up*, 6/157 (4%) wycofanej zgody, 2/157 (1%) z innych powodów, 1/157 (<1%) z powodów niemożliwych do określenia, 1/157 (<1%) braku stosowania się do zaleceń (ang. *noncompliance*) oraz 17/177 (22%, w tym 2/177 (3%) z powodu AE, 2/177 (3%) zgonu, 1/177 (1%) utraty z okresu *follow-up*, 1/177 (1%) naruszenia protokołu, 6/177 (8%) wycofanej zgody, 2/177 (3%) z innych powodów, 1/177 (1%) z powodów niemożliwych do określenia, 1/177 (1%) braku stosowania się do zaleceń (ang. *noncompliance*), 1/177 (1%) żądania innej terapii) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

k) Zgodnie z ChPL dla leku Nplate cotygodniową dawkę ROM należy dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg/kg mc do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą co najmniej 50 tys./mm³.

B.3. Kuter 2013

Kuter 2013

Nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe, jednoramienne badanie typu *extension*, oceniające długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM.

Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniach klinicznych III fazy Kuter 2008a, Kuter 2008b, Kuter 2010 oraz w badaniach klinicznych wcześniejszych faz, mających na celu ustalenie dawki ROM*. Włączono 4 kohorty chorych, zdefiniowane na podstawie różnic w protokołach do badań, w których wcześniej uczestniczyli (wielkość dawki początkowej oraz poziom płytek krwi wymagany przed rozpoczęciem badania).

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani SPL, jednak ze względu na sposób raportowania długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa (wyniki raportowane dla łącznej populacji niezależnie od statusu SPL) oraz brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów z zachowaną śledziona, poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów niezależnie od statusu SPL.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 5 lat (*cut-off*: bd).

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥18 lat; 2) Diagnoza ITP; 3) Ukończenie udziału w jednym z badań klinicznych przeprowadzonych dla ROM w terapii ITP niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał ROM czy leczenie z grupy kontrolnej; 4) Wcześniejsza terapia rytuksymabem była dozwolona

Kryteria wykluczenia

1) Choroba nowotworowa lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego zidentyfikowane po włączeniu do poprzedniego badania; 2) Użycie leków a kilujących <4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 3) Udział w badaniu innego leku <4 tyg. przed rozpoczęciem badania

POPULACJA	ROM	
Liczebność grup	292	
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)	54 (17)	
Płeć (% kobiet)	63%	
Rasa (%)	Biała	bd
	Czarna lub Afroamerykanie	bd
	Hiszpanie lub Latynosi	bd
	Inne	bd
Masa ciała w kg, mediana (zakres)	bd	

Kuter 2013		
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), mediana (zakres)		
	4,9 (1–46)	
Pacjenci nie poddani SPL (%)		
	67%	
Liczba poprzednich terapii (%)	≥1	bd
	≥2	bd
	≥3	bd
Poprzednie leczenie (%)	GKS	bd
	IVIG	bd
	IV anty-D	bd
	Winkrystyna lub winblastyna	bd
	Rytuksymab	bd
Liczba płytek krwi, tys./mm³, mediana (Q1, Q3)		
	35 (15, 100)	
Stężenie trombopoetyny, pg/ml, mediana (zakres)		
	bd	
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)	Ogółem	13% ^a
	Prednizon	9%
	Prednizolon	2%
	Azatiopryna	1%
	Danazol	1%
Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)		
	33%	
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ROM	
Dawkowanie	<p>ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym,</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów stosujących ROM w poprzednim badaniu – kontynuacja ustalonej dawki; • u pacjentów nie stosujących ROM w poprzednim badaniu (pacjenci z grupy kontrolnej) lub jeśli od ostatniej dawki ROM minęły >24 tyg. – dawka początkowa 1 µg/kg mc., maksymalna dopuszczalna dawka 10 µg/kg mc.; <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi (początkowo ustalonej na 50–250 tys./mm³, następnie zmienionej na 50–200 tys./mm³), dawki mogły być zmieniane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, u których dawka wynosiła >10 µg/kg mc. przed rozpoczęciem badania mogli pozostać na takiej dawce leku; • pacjenci, u których zmniejszono dawkę leku, nie mogli jej ponownie zwiększyć dopóki dawka nie spadła <10 µg/kg mc.; • pacjenci, u których dawka była taka sama przez ≥3 tyg., a liczba płytek krwi mieściła się w docelowym zakresie, mogli samodzielnie podawać ROM i powracać do ośrodka badawczego co 4 tyg. w celu obserwacji; • pacjenci, u których dawka wynosiła ≥10 µg/kg mc. i których liczba płytek krwi wynosiła <20 tys./mm³ przez 4 następujące po sobie tygodnie byli uznawani jako pacjenci z niepowodzeniem terapii i terapia była u nich zaprzestawana (chyba, że w ocenie badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne z leczenia, a sponsor pozwolił na kontynuowanie terapii) 	
Okres leczenia	Średnia (zakres): 110 tyg. (1–277)	
Okres obserwacji	5 lat	

Kuter 2013

Kointerwencje	<p>Pacjenci mogli kontynuować SOC w stałych dawkach (np. GKS, danazol, azatiopryna), które były stosowane przed rozpoczęciem udziału w poprzednim badaniu; Leczenie to można było ograniczyć lub zaprzestać w dowolnym momencie, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła 50 tys./mm³;</p> <p>SOC zastosowano u 37/292 (13%) pacjentów</p> <p>Pacjenci mogli otrzymać terapie ratunkowe, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <10 tys./mm³, w przypadku krwawienia lub skazy krwotocznej lub gdy zgodnie z oceną badacza było to medycznie konieczne (np. przed operacją);</p> <p>Terapie ratunkowe zastosowano u 33% pacjentów</p> <p>Wszelkie inne terapie, w tym zwiększenia dawki SOC (np. prednizonu) były rejestrowane jako terapie ratunkowe, niezależnie czy zostały uznane za ratunkowe przez badacza</p>
Uwagi	Brak
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Kierunek obserwacji	Badanie prospektywne
Utrata z badania n (%)	92/292 (32%), w tym nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1/292 (<1%) oraz przerwanie udziału w badaniu u 91/292 (31%), w tym z powodu wycofanej zgody 25/292 (9%), zgonu 15/292 (5%), AE 11/292 (4%), innej terapii 11/292 (4%), decyzji administracyjnej 7/292 (2%), nie stosowania się do zaleceń (ang. <i>noncompliance</i>) 3/292 (1%), kryteriów określonych w protokole 3/292 (1%), utraty z okresu <i>follow-up</i> 3/292 (1%), ciąży 1/292 (<1%), odchylenia od protokołu 1/292 (<1%), innych powodów 11/292 (4%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Amgen Inc.
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (36 ośrodków: USA, Kanada, Europa, Australia)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ w dowolnym czasie badania, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 8 tyg. po otrzymaniu terapii ratunkowej; • odsetek czasu trwania badania, w którym utrzymywała się odpowiedź na leczenie; • odsetek pacjentów stosujących SOC oraz odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowych; • bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem)
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi oceniana na początku badania oraz co tydzień do 4. tygodnia badania, następnie u pacjentów samodzielnie podających ROM (239/292 (82%)) co 4 tyg., a u pozostałych pacjentów co tydzień do zakończenia leczenia; • zdarzenia niepożądane oceniane w skali od 1 – łagodne do 5 – śmiertelne

* Do badania, poza pacjentami z badań Kuter 2008a oraz Kuter 2010 włączonych do analizy klinicznej, włączano także pacjentów, którzy ukończyli badania nie włączone do analizy klinicznej, tj. randomizowane badanie Kuter 2008b (100% pacjentów po SPL, pacjenci z tego badania stanowili 20% populacji włączonej do badania Kuter 2013) oraz badania I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (pacjenci z tych badań stanowili 13% populacji włączonej do badania Kuter 2013).

a) W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu SOC stosowało 37/292 (13%) pacjentów. W trakcie trwania badania 20/37 (54%) zaprzestano terapii SOC.

B.4. Janssens 2015

Janssens 2015

Nierandomizowane, wielośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani SPL, jednak ze względu na brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów z zachowaną śledzioną, poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów niezależnie od statusu SPL (w badaniu przedstawiono wyniki dla podgrupy z zachowaną śledzioną).

Brak danych na temat okresu obserwacji w badaniu (*cut-off*: bd).

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Diagnoza ITP zgodna z wytycznymi ASH 1996; 3) Ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP (pierwotny protokół zakładał konieczność ukończenia ≥ 3 wcześniejszych terapii, kolejne poprawki do protokołu pozwoliły włączyć chorych z ≥ 1 wcześniejszą terapią); 4) Niska liczba płytek krwi (pierwotny protokół zakładał liczbę płytek krwi ≤ 10 tys./mm³, kolejne poprawki do protokołu pozwoliły włączyć chorych z liczbą płytek krwi ≤ 20 – 30 tys./mm³) lub występowanie krwawień (niezależnie od liczby płytek krwi) nie kontrolowanych konwencjonalnym leczeniem

Kryteria wykluczenia

1) Nowotwór hematologiczny, nowotwór mieloproliferacyjny, zespół mielodysplastyczny lub zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego w wywiadzie; 2) Udział w badaniu dotyczącym stosowania pegylowanego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu i rozwoju megakariocytów, rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny lub odpowiadającego produktu zwiększającego liczbę płytek krwi; 3) Znana nadwrażliwość na rekombinowany produkt pochodzący z *E. coli*; 4) Przyjmowanie jakiegokolwiek niezatwierdzonego leku lub stosowanie technologii medycznej w okresie krótszym niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) Brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji; 6) Ciąża lub karmienie piersią; 7) Obawy badacza odnośnie do przestrzegania przez pacjenta procedur protokołu

POPULACJA		ROM
Liczebność grup		407
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		56 (18–93) ^a
Płeć (% kobiet)		60%
Rasa (%)	Biała	94%
	Czarna lub Afroamerykanie	1%
	Hiszpanie lub Latynosi	2%
	Azjatycka	2%
	Rodowici Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	<1%
	Inne	<1%
Masa ciała w kg, mediana (zakres)		bd
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), mediana (zakres)		4,3 (0,03–57,1)
Pacjenci nie poddani SPL (%)		49%
Liczba poprzednich terapii (%)	≥ 1	100%
	≥ 2	bd
	≥ 3	bd
Poprzednie leczenie (%)	GKS	bd
	IVIG	bd
	IV anti-D	bd

Janssens 2015	
Winkrystyna lub winblastyna	bd
Rytuksymab	bd
Liczba płytek krwi, tys./mm³, mediana (zakres)	14 (0–170)
Stężenie trombopoetyny, pg/ml, mediana (zakres)	bd
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)	39%
Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)	47%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	ROM
Dawkowanie	<p>ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym,</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa 3 µg/kg mc. wg pierwotnego protokołu (41% pacjentów), • dawka początkowa 1 µg/kg mc. wg zaktualizowanego protokołu (59% pacjentów), • maksymalna dopuszczalna dawka 10 µg/kg mc.;^b <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane w zależności od liczby płytek krwi zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi ≤20 tys./mm³ – uznanie braku odpowiedzi na leczenie i zaprzestanie terapii, jeśli pacjent otrzymywał dawkę 10 µg/kg mc. przez 4 następujące po sobie tygodnie (chyba, że badacz uznał, że pacjent odnosi korzyść kliniczną, a sponsor wyraził zgodę na kontynuację terapii); • liczba płytek krwi <50 tys./mm³ – dawka zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień, maksymalnie do 10 µg/kg mc.; • liczba płytek krwi >200 tys./mm³ – dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. po 2 następujących po sobie tygodniach z liczbą płytek krwi >200 tys./mm³; • liczba płytek krwi >400 tys./mm³ – wstrzymanie następnej zaplanowanej dawki, a następnie dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. w następnym zaplanowanym czasie podania dawki, gdy liczba płytek krwi była <200 tys./mm³; jeśli liczba płytek krwi >400 tys./mm³ była spowodowana podaniem terapii ratunkowej, dawka mogła być utrzymana na tym samym poziomie co dawka podawana przed osiągnięciem liczby płytek krwi >400 tys./mm³ <p>U pacjentów, którzy przez badacza zostali uznani za chorych z docelową liczbą płytek krwi bez konieczności stosowania cotygodniowego ROM, dopuszczalne było zaprzestanie terapii do czasu, gdy liczba płytek krwi spadła <50 tys./mm³. Następnie ponownie rozpoczynano podawanie ROM w tej samej dawce co poprzednio.</p> <p>Pacjenci ze stabilną dawką ROM (niezmienioną przez ≥4 tyg.) mogli samodzielnie podawać lek po odpowiednim szkoleniu (53% pacjentów).</p>
Okres leczenia	maksymalnie 201 tyg., mediana (Q1, Q3): 44 tyg. (20, 66)
Okres obserwacji	bd (minimalny okres to 201 tyg., w badaniu podano także informację o liczbie zgonów w okresie 4 tyg. po zakończeniu badania)

Janssens 2015

	<p>Pacjenci mogli kontynuować SOC uznane za niezbędne do zapewnienia prawidłowej opieki, z wyjątkiem środków cytotoksycznych i alkilujących, rytuksymabu, innych środków o domniemanym wpływie na produkcję płytek krwi lub innych środków eksperymentalnych. Dozwolone terapie można było zmniejszyć lub zaprzestać podawania w dowolnym momencie trwania badania, gdy liczba płytek krwi osiągnęła 50 tys./mm³</p> <p>SOC zastosowano u 160/407 (39%) pacjentów</p>
Kointerwencje	<p>Terapię ratunkową dopuszczano, gdy liczba płytek krwi spadła <10 tys./mm³, wystąpiło krwawienie lub skaza krwotoczna, a także ze wskazań medycznych. Jako leczenie ratunkowe dopuszczano IVIG, transfuzję płytek krwi, IV anty-D, GKS, danazol, azatioprynę, cyklofosfamid i winkrystynę oraz wzrost dawki lub częstości podawania SOC. Leki przeciwfibrinolityczne były dozwolone w dowolnym momencie badania i nie były uznawane jako terapia ratunkowa.</p> <p>Terapie ratunkowe zastosowano u 193/407 (47%) pacjentów</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymali leki niedozwolone jako SOC lub jako terapie ratunkowe zaprzestawali udziału w badaniu.</p>
Uwagi	Brak

METODYKA

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Kierunek obserwacji	Badanie prospektywne
Utrata z badania n (%)	119/407 (29%), w tym z powodu wycofanej zgody 22/407 (5%), żądania innej terapii 22/407 (5%), AE 18/407 (4%), braku odpowiedzi 15/407 (4%), zgonu 14/407 (3%), innego nieokreślonego powodu 13/407 (3%), decyzji administracyjnej 10/407 (2%), utraty z okresu <i>follow-up</i> 2/407 (<1%), ciąży 2/407 (<1%), odchyień od protokołu 2/407 (<1%), nie stosowania się do zaleceń (ang. <i>nonadherence</i>) 1/407 (<1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Amgen Inc., Amgen (Europe) GmbH
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (106 ośrodków: Europa, Ameryka Płn., Australia)
I^o punkt końcowy	Bezpieczeństwo terapii (częstość występowania AE, w tym klinicznie istotnych zmian w wartościach laboratoryjnych i tworzeniu przeciwciał)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ oraz co najmniej 2-krotny wzrost liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych lub ○ wzrost liczby płytek krwi o ≥ 20 tys./mm³ względem wartości wyjściowych (wobec braku kryteriów odpowiedzi na leczenie w trakcie opracowywania protokołu za odpowiedź na leczenie uznawano wzrost liczby płytek krwi o ≥ 20 tys./mm³); • czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie; • odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowych; • bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem)
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi oceniana na początku badania oraz co tydzień aż do uzyskania stabilnej dawki ROM, następnie u pacjentów samodzielnie podających ROM (215/407 (53%)) co 4 tyg., a u pozostałych pacjentów co tydzień do zakończenia leczenia; • zdarzenia niepożądane oceniane w skali CTCAE, wersja 4

a) Z wykluczeniem 1 pacjenta mającego 1 rok w momencie włączenia do badania.

b) Zgodnie z ChPL dla leku Nplate dawka początkowa ROM wynosi 1 µg/kg mc., natomiast maksymalna dawka ROM nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.

B.5. Newland 2016

Newland 2016

Nierandomizowane, wielośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM u pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 mies. (*cut-off*: bd).

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥18 lat; 2) Diagnoza ITP zgodna z wytycznymi ASH 1996 w ciągu 6 mies. od włączenia do badania; 3) Liczba płytek krwi ≤30 tys./mm³ w jakimkolwiek momencie podczas 4 tyg. okresu badań przesiewowych; 4) Ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP (GKS, IVIG, IV anty-D lub alkaloidy winca w monoterapii lub w skojarzeniach)

Kryteria wykluczenia

1) Zaburzenia komórek macierzystych szpku kostnego w wywiadzie; 2) Przeprowadzony zabieg SPL; 3) Nawracająca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub zdarzenia zakrzepowe w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania; 4) Wcześniejsze przyjmowanie ROM, pegylowanego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu i rozwoju megakariocytów, ELT lub innych produktów wpływających na produkcję płytek krwi; 5) Uprzednia terapia rytuksymabem; 6) Stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu, takich jak interleukiny-11 w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania

POPULACJA		ROM
Liczebność grup		75
Wiek pacjentów w latach, mediana (Q1, Q3)		39 (29, 57)
Płeć (% kobiet)		59%
Rasa (%)	Biała	bd
	Czarna lub Afroamerykanie	bd
	Hiszpanie lub Latynosi	bd
	Inne	bd
Masa ciała w kg, mediana (zakres)		bd
Czas trwania ITP w mies. (czas od diagnozy), mediana (Q1, Q3)		2,2 (0,9, 4,3)
Pacjenci nie poddani SPL (%)		100%
Liczba poprzednich terapii (%)	≥1	100% ^d
	≥2	bd
	≥3	bd
Poprzednie leczenie (%)	GKS	96%
	IVIG	44%
	IV anty-D	1%
	Transfuzja płytek krwi	8%
	Rytuksymab	0%
Liczba płytek krwi, tys./mm ³ , mediana (Q1, Q3)		20 (12, 25)
Stężenie trombopoetyny, pg/ml, mediana (zakres)		bd
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)		bd
Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)		29% ^a

Newland 2016

INTERWENCJA

Schemat leczenia	ROM
Dawkowanie	<p>ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, dawka początkowa 1 µg/kg mc., brak danych o maksymalnej dopuszczalnej dawce;^b</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane w zależności od liczby płytek krwi zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi <50 tys./mm³ – dawka zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień; • liczba płytek krwi 50–200 tys./mm³ – dawka pozostawała na tym samym poziomie; jeśli liczba płytek krwi wynosiła ≥50 tys./mm³ dozwolone było zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia SOC; • liczba płytek krwi od >200 tys./mm³ do <400 tys./mm³ – dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. po 2 następujących po sobie tygodniach z liczbą płytek krwi na tym poziomie; jeśli aktualna dawka wynosiła 1 µg/kg mc. i wymagane było zmniejszenie dawki, leczenie zostawało wstrzymane do czasu, gdy liczba płytek krwi spadła do <50 tys./mm³, a następnie wznowiane od dawki 1 µg/kg mc.; w przypadku pacjentów samodzielnie podających lek, gdy liczba płytek krwi wynosiła >200 tys./mm³ zalecane było w kolejnym tygodniu powrócenie do ośrodka badawczego w celu powtórnej oceny liczby płytek krwi i ustalenia dalszego postępowania; • liczba płytek krwi >400 tys./mm³ – wstrzymanie dawki, a następnie dawka zmniejszana o 1 µg/kg mc. w następnym zaplanowanym czasie podania dawki, gdy liczba płytek krwi była <200 tys./mm³; jeśli liczba płytek krwi ≥400 tys./mm³ była spowodowana podaniem terapii ratunkowej o tym czy zmniejszać dawkę o 1 µg/kg mc. decydował badacz; <p>Pod koniec 12-miesięcznego okresu leczenia u pacjentów z liczbą płytek krwi ≥50 tys./mm³ rozpoczynano okres zmniejszania dawki co 2 tyg. przez okres do 19 tyg., o ile liczba płytek krwi utrzymywała się na poziomie ≥50 tys./mm³.</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymali pierwsze 8 dawek ROM i uzyskali liczbę płytek krwi ≥50 tys./mm³ ze stabilną dawką ROM (niezmienioną przez ≥4 tyg.) mogli samodzielnie podawać lek (57% pacjentów).</p> <p>Tygodniowa dawka ROM, mediana (Q1; Q3): 2,6 µg/kg (1,6; 3,9) Liczba dawek ROM, mediana (zakres): 47 (1–52)</p>
Okres leczenia	12 mies., mediana (zakres): 51 tyg. (0,3–52,4)
Okres obserwacji	12 mies.
Kointerwencje	<p>Pacjenci mogli kontynuować SOC w stałych dawkach, rozpoczęte przed włączeniem do badania. Dozwolone było także stosowanie terapii ratunkowej.</p> <p>Dozwolone terapie: GKS, dapson, danazol, azatiopryna, IVIG, IV anty-D, transfuzje płytek krwi</p> <p>Brak danych na temat odsetka pacjentów stosujących SOC, Terapie ratunkowe zastosowano u 22/75 (29%) pacjentów</p>
Uwagi	Brak
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Kierunek obserwacji	Badanie prospektywne
Utrata z badania n (%)	16/75 (21%) pacjentów zaprzestało terapii, w tym z powodu wycofanej zgody 4/75 (5%), żądania innej terapii 4/75 (5%), AE 3/75 (4%), utraty z okresu <i>follow-up</i> 2/75 (3%), odchyień od protokołu 1/75 (1%), zgonu 1/75 (1%), przeprowadzonej SPL 1/75 (1%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Amgen Inc.
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (32 ośrodki: Unia Europejska, Ameryka Płn., Australia)

Newland 2016

I° punkt końcowy	Liczba miesięcy, w których pacjenci osiągnęli odpowiedź na leczenie (odpowiedź na leczenie definiowana jako mediana liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ mierzonych w czasie każdego miesiąca, przy czym pomiary liczby płytek krwi wykonane w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej lub po SPL były wykluczane)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie definiowana jako mediana liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ mierzonych w czasie każdego miesiąca, przy czym pomiary liczby płytek krwi wykonane w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej lub po SPL były wykluczane; • trwała odpowiedź na leczenie definiowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ utrzymująca się ≥ 6 razy w 18–25 tyg. pomiaru^c; • liczba miesięcy, w których pacjenci osiągnęli odpowiedź na leczenie; • remisja choroby niewymagająca leczenia, definiowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./mm³ przez 24 następujące po sobie tyg. bez stosowania terapii ITP (ROM, SOC lub terapii ratunkowych); • czas do uzyskania i czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do uzyskania remisji choroby niewymagającej leczenia; • odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii oraz odsetek pacjentów, u których konieczny był zabieg SPL; • bezpieczeństwo terapii (w tym klinicznie istotne zmiany w wartościach laboratoryjnych i częstości tworzenia przeciwciał przeciwko trombopoetynie)
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi oceniana na początku badania oraz co tydzień aż do uzyskania stabilnej dawki ROM, następnie u pacjentów samodzielnie podających ROM (43/75 (57%)) co 4 tyg., a u pozostałych pacjentów co tydzień do zakończenia leczenia; • brak danych dotyczących metody oceny zdarzeń niepożądanych

a) Terapię ratunkową zastosowano u 22/75 (29%) pacjentów, w tym GKS u 24%, IVIG u 9%, transfuzję płytek krwi u 8%, dapson u 1% pacjentów.
 b) Zgodnie z ChPL dla leku Nplate dawka początkowa ROM wynosi 1 µg/kg mc., natomiast maksymalna dawka ROM nie powinna być większa niż 10 µg/kg mc.

c) Dane z raportu EMA 2020.

d) Pacjenci otrzymywali terapię w monoterapii (57% pacjentów) lub w skojarzeniu kilku leków (43% pacjentów).

Aneks C. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Tabela 69.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – kryteria włączenia i wykluczenia oraz populacja

Charakterystyka	Mazza 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
Cel badania	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa ROM oraz ELT stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa ROM stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa ROM stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach wczesnego dostępu do leczenia	Ocena skuteczności stosowania ROM w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz opis demograficznej i klinicznej charakterystyki pacjentów z ITP otrzymujących ROM w Wielkiej Brytanii	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa ROM stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz charakterystyka populacji chorych z ITP leczonych ROM i ocena wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej
Schematy leczenia	ROM, ELT ^a	ROM	ROM	ROM	ROM
Typ badania	Obserwacyjne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów	Obserwacyjne, prospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> oporna/hawrotowa ITP (niezdolność utrzymania stabilnej PLT > 30 tys./mm³ pomimo udokumentowanych ≥ 2 wcześniejszych terapii ITP u pacjentów z zachowaną śledziona lub pomimo przeprowadzenia zabiegu SPL), wiek ≥ 18 lat, leczenie ROM lub ELT w jednym z analizowanych ośrodków badawczych 	<ul style="list-style-type: none"> diagnoza ITP, wiek ≥ 18 lat, przyjęcie ≥ 1 dawki ROM 	<ul style="list-style-type: none"> diagnoza ITP (włączano pacjentów z przetrwałą ITP trwającą 3–12 mies. oraz z przewlekłą ITP), wiek ≥ 18 lat, niepowodzenie poprzedniej terapii GKS i/lub IVIG, rytuksymabem lub SPL (lub brak wskazań do SPL) 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z ITP otrzymujący ROM w okresie czasu: październik 2009–styczeń 2015, zarejestrowani w UKITP Registry, wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> diagnoza ITP, wiek ≥ 18 lat, przyjęcie ≥ 1 dawki ROM w zarejestrowanym wskazaniu tj. jako II linia terapii po SPL lub niepowodzeniu innych terapii lub przed SPL w przypadku przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu SPL

Charakterystyka	Mazza 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> choroba klonalna lub dysplazja szp ku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie lub zamiar przyjęcia pegylowanego rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu i rozwoju megakariocytów, rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny lub TPO-RA w ramach innego badania klinicznego lub rozpoczęcie stosowania ROM zanim został dopuszczony komercyjnie do użytku 	<ul style="list-style-type: none"> inne choroby, mające związek z ITP (wtórna ITP), takie jak HIV lub HCV, zaburzenia limfoproliferacyjne, choroba tarczycy lub wątroby, toczeń rumieniowaty układowy 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze uczestnictwo w badaniach klinicznych dla ROM 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków stymulujących trombopoezę, uczestnictwo w badaniu klinicznym, leczenie ROM przed wprowadzeniem leku na rynek, nadwrażliwość na ROM lub jakąkolwiek substancję pomocniczą lub białka pochodzące z <i>E. coli</i>
POPULACJA					
Liczebność grupy	55	224 ^c	72	92 ^f	100
Wiek w latach	średnia (zakres): 64 (30–88)	mediana (Q1; Q3): 64 (47; 75)	mediana (zakres): 63 (20–91)	mediana (IQR) w momencie diagnozy ITP: 61,6 (35,8; 73,8)	mediana (IQR): 49,5 (34,0; 61,0)
Płeć (% kobiet)	53%	51%	61%	47%	56%
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy)	diagnoza ITP: lata 1989–2014, <2 lata od diagnozy: 47%	mediana (Q1; Q3): 1,3 (0,2; 5,3)	mediana (zakres): 6 (0,1–49)	diagnoza ITP: lata 1980–2014, mediana (IQR): 3,3 (0,9; 8,1) ^d <ul style="list-style-type: none"> wczesna ITP (<3 mies. od diagnozy): 13/92 (14%) przetrwiała ITP (od 3 mies. do <1 roku od diagnozy): 17/92 (18%) przewlekła ITP (≥1 rok od diagnozy): 62/92 (67%) 	mediana (IQR): 1,92 (0,28; 6,73)
Pacjenci nie poddani SPL (%)	80%	100% (66% z populacji ogólnej z badania)	46% ^e	100% (78% z populacji ogólnej z badania)	77%
Liczba poprzednich terapii	Średnia (zakres)	2,5 (0–4) ^b	bd	mediana (zakres): 5 (2–12)	bd
	0 (%)	0%	0%	0%	3% ^d
	1 (%)	bd	20%	0%	3% ^d

Charakterystyka	Mazza 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON	
2 (%)	bd	30%	bd	18% ^d	17%	
≥3 (%)	bd	51%	bd	71% / 77% ^d	49%	
GKS	98%	90%	100% (prednizon)	90% ^d (prednizon, metyloprednizon, deksametazon)	91%	
IVIG	67%	70%	97%	77% ^d	29%	
IV anty-D	bd	bd	bd	11% ^d	bd	
Rytuksymab	31%	38%	90%	57% ^d	9%	
Eltrombopag	4%	bd	bd	8% ^d	2%	
Transfuzja płytek krwi	bd	18%	bd	35% ^d	10%	
Poprzednie leczenie (%)	Danazol	bd	5%	bd	3%	
	Dapson	bd	bd	bd	bd	
	Azatiopryna	bd	8%	29%	bd	14%
	Cyklosporyna	bd	9%	bd	51% ^d	9%
	Mykofenolan mofetylu	bd	bd	bd	bd	1%
	Alkaloidy vinca	bd	5%	bd	12% ^d	3%
	Cyklofosfamid	bd	bd	18%	bd	3%
	Inne	bd	9%	bd	bd	4%
	Liczba płytek krwi, tys./mm³, mediana (zakres)	17 (1–30)	mediana (Q1; Q3): 20 (9; 34)	11 (1–60)	średnia [95%CI]: 38 [27; 49]	19,0 (1–411)

Charakterystyka	Mazza 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
Stosowanie SOC w trakcie trwania badania (%)	bd	64% ^d , w tym: <ul style="list-style-type: none"> • GKS 52%, • IVIG 28% 	68%, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • GKS (prednizon) 40%, • IVIG 40%, • danazol lub dapson 7%, • immunosupresanty 11% 	<ul style="list-style-type: none"> • GKS (prednizon, metyloprednizon, deksametazon) 32% • IVIG 27% • eltrombopag 25% • transfuzja płytek krwi 20% • immunosupresanty (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna) 19% • cyklofosfamid lub alkaloidy vinca 8% • rytuksymab 6% • danazol lub dapson 4% • SPL 3% • IV anty-D 2%^c <p>nie ustalono czy leki były stosowane w ramach SOC czy terapii ratunkowej</p>	<p>W momencie rozpoczęcia stosowania ROM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem 3% • GKS 3% <p>W miesiącach 1–6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem 37% • GKS 32% • IVIG 7% • azatiopryna 3% • cyklosporyna 2% • rytuksymab 2% • eltrombopag 2% • mykofenolan mofetylu 1% • cyklofosfamid 1% • inne 1% <p>W miesiącach 7–12:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem 14% • GKS 11% • IVIG 5% • azatiopryna 1% • eltrombopag 1% • inne 2% <p>W miesiącach 13–18:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem 7% • GKS 7% • IVIG 2% • azatiopryna 1% <p>W miesiącach 19–24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem 7% • GKS 6% • IVIG 3%, azatiopryna 2%
Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)	bd	bd	20% (19% w czasie pierwszego roku obserwacji)		transfuzja płytek krwi u 9% ^g

PLT – liczba płytek krwi

a) Przedstawiono wyłącznie charakterystykę grupy pacjentów leczonych ROM.

b) Jeden pacjent rozpoczął terapię ROM w I linii leczenia, z powodu poważnej cukrzycy.

- c) Ogółem do badania włączono 340 pacjentów, spośród których 224/340 (66%) miało zachowaną śledzionę. Przedstawiono charakterystykę pacjentów z zachowaną śledzioną, chyba że zaznaczono inaczej.
d) Dane wyłącznie dla populacji ogólnej z badania, tj. pacjentów z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL.
e) Spośród 33 pacjentów z zachowaną śledzioną 13 chorych odmówiło poddania się zabiegowi SPL, u pozostałych pacjentów SPL wg lekarza była uznana za przeciwwskazaną.
f) Ogółem do badania włączono 118 pacjentów, spośród których 92/118 (78%) miało zachowaną śledzionę. Przedstawiono charakterystykę pacjentów z zachowaną śledzioną, chyba że zaznaczono inaczej.
g) Dane z publikacji Mihaylov 2018.

Tabela 70.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – interwencja i metodyka

Charakterystyka	Mazza 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
INTERWENCJA					
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd	mediana (Q1; Q3): 102 tyg. (39; 105) ^b	bd	mediana (IQR): 1,4 mies. (0,2; 6,5) ^b	23,1 mies. (0,5–24,4)
Okres obserwacji; mediana (zakres)	18 mies. (1–3 lata) ^a	24 mies. (2,5–33) ^b	okres obserwacji 2 lata (brak danych o medianie okresu obserwacji)	okres obserwacji 3 lata ^b (brak danych o medianie okresu obserwacji)	okres obserwacji 2 lata (brak danych o medianie okresu obserwacji)
Dawkowanie	ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, dawka początkowa 1 µg/kg mc., następnie zwiększana na podstawie PLT lub tolerancji do maksymalnej dawki 10 µg/kg mc.; po przekroczeniu dawki 750 µg/kg na tydzień, lek podawano w dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu (zmiana schematu dawkowania miała na celu uniknięcie gwałtownego wzrostu PLT u chorych odpowiadających na leczenie)	ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym; średnia tygodniowa dawka ROM wynosiła 2,8 µg/kg (2,8 µg/kg u pacjentów z zachowaną śledzioną); u 236/340 (69%) ^b pacjentów dawka początkowa ROM wynosiła 1 µg/kg mc., brak danych o maksymalnej dopuszczalnej dawce ROM	ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym (dopuszczana możliwość samodzielnego podawania leku po pierwszej dawce przyjętej w ośrodku badawczym), dawka początkowa 1 µg/kg mc., następnie zwiększana na podstawie PLT do maksymalnej dawki 10 µg/kg mc.; średnia tygodniowa dawka ROM u pacjentów z zachowaną śledzioną wynosiła 4,73 µg/kg	ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, brak danych o dawkowaniu ROM; mediana (IQR) maksymalnej tygodniowej dawki ROM wynosiła 3,0 µg/kg (2,0; 6,0) ^b	ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym; u 91% dawka początkowa 1 µg/kg mc., mediana (zakres) tygodniowej dawki ROM wynosiła 2,62 µg/kg (0,1–8,4)

Charakterystyka	Mazza 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
Kointerwencje	Brak informacji o stosowaniu SOC lub leczenia ratunkowego	<ul style="list-style-type: none"> kontynuowanie wcześniejszej stosowanej lub rozpoczęcie stosowania nowej terapii standardowej (SOC) u 64%^b, w tym GKS u 52%, IVIG u 28%; brak informacji o stosowaniu terapii ratunkowej aspiryna i/lub doustne antykoagulanty u 14%^b 	<ul style="list-style-type: none"> kontynuowanie wcześniejszej stosowanej SOC u 68%, w tym GKS (prednizon) u 40%, IVIG u 40%, danazol lub dapson u 7% oraz immunosupresanty u 11% terapia ratunkowa (np. IVIG, GKS, IV anty-D, transfuzja płytek krwi); zwiększenie dawki SOC powyżej dawki stosowanej w momencie rozpoczęcia leczenia ROM było uznawane jako terapia ratunkowa 	<p>Stosowanie SOC lub terapii ratunkowej, (szczegóły w tabeli powyżej); nie ustalono czy leki były stosowane w ramach SOC czy terapii ratunkowej</p> <p>Liczba terapii w ramach SOC lub w ramach terapii ratunkowej:^b</p> <ul style="list-style-type: none"> 0: 0% 1: 57% 2: 25% ≥3: 18% 	<p>Stosowanie SOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> w momencie rozpoczęcia stosowania ROM: 3%, w miesiącach 1–6: 37%, w miesiącach 7–12: 14%, w miesiącach 13–18: 7%, w miesiącach 19–24: 7% (szczegóły w tabeli powyżej) <p>Brak informacji o stosowaniu terapii ratunkowej</p>
METODYKA					
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIID	IVA	IVB	IVB	IVB
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	Prospektywne	Retrospektywne	Retrospektywne	Retrospektywne
Utrata z badania, n/N (%)	12/55 (22%) zaprzestało terapii, w tym 11/55 (20%) z powodu niepowodzenia terapii oraz 1/55 (2%) z powodu AE; 8/55 (15%) pacjentów tymczasowo przerwało terapię, w tym 7/55 (13%) z powodu uzyskania PLT >400 tys./mm ³ oraz 1/55 (2%) z powodu AE	41/340 (12%) ^b utracono z badania, w tym z powodu zgonu 25/340 (7%), utrata z okresu <i>follow-up</i> 9/340 (3%), niespełnienia kryteriów włączenia do badania 2/340 (1%), wycofania zgody 2/340 (1%), innych powodów 3/340 (1%)	27/72 (38%) zaprzestało terapii, w tym 15/72 (21%) z powodu niepowodzenia terapii, 4/72 (6%) zgonu, 3/72 (4%) stosowania ROM jako terapii kondycjonującej przed operacją, 2/72 (2%) spontanicznej częściowej remisji, 2/72 (2%) braku tolerancji, 1/72 (1%) przeprowadzenia SPL	bd	27/100 (27%) zaprzestało udziału w badaniu, w tym 1/100 (1%) z powodu AE, 5/100 (5%) wycofania zgody, 4/100 (4%) decyzji administracyjnej, 13/100 (13%) utraty z okresu <i>follow-up</i> , 3/100 (3%) zgonu, 1/100 (1%) innych powodów; 52/100 (52%) zaprzestało terapii, w tym 9/100 (9%) z powodu zastosowania innej terapii, 0/100 (0%) AE, 7/100 (7%) utraty z okresu <i>follow-up</i> , 3/100 (3%) zgonu, 23/100 (23%) hemostatycznej PLT i braku konieczności stosowania terapii, 10/100 (10%) innych powodów
Ocena w skali NOS/NICE	NOS 9/9	NICE 8/8	NICE 7/8	NICE 5/8	NICE 5/8

Charakterystyka	Mazza 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
Sponsor badania	bd	Amgen	bd	Amgen (Europe) GmbH	Amgen
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (6 ośrodków, Włochy)	Wieloośrodkowe (73 ośrodki, Austria, Belgia, Czechy, Francja, Grecja, Portugalia, Szwecja)	Wieloośrodkowe (Francja)	Jednoośrodkowe (Wielka Brytania)	Wieloośrodkowe (Europa Środkowa i Wschodnia)

PLT – liczba płytek krwi

a) Okres obserwacji od diagnozy ITP do niepowodzenia II linii leczenia (brak informacji o pełnym okresie obserwacji w badaniu). Dostęp do terapii ROM był o 2 lata dłuższy niż dostęp do leczenia ELT. Pacjenci rozpoczęli leczenie ROM wcześniej i byli dłużej obserwowani niż pacjenci otrzymujący ELT.

b) Dane wyłącznie dla populacji ogólnej z badania, tj. pacjentów z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL.

c) Liczba N obejmuje 26 pacjentów, którzy przeszli zabieg SPL przed rozpoczęciem leczenia ROM.

Tabela 71.

Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej – parametry podlegające ocenie w badaniach

Badanie	Parametry podlegające ocenie w badaniu
Mazza 2016	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie, definiowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa, • całkowita odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie $PLT \geq 100 \text{ tys./mm}^3$, • częściowa odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie $PLT 30\text{--}100 \text{ tys./mm}^3$ oraz co najmniej 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych, • brak odpowiedzi na leczenie, definiowany jako uzyskanie $PLT < 30 \text{ tys./mm}^3$ lub mniejszy niż 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • odsetek pacjentów, u których konieczny był zabieg SPL, • odsetek pacjentów, u których nie występują krwawienia (ang. <i>resolution of bleeding</i>), • bezpieczeństwo terapii.
Steurer 2017	<ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie $PLT \geq 50 \text{ tys./mm}^3$ (oceniana w czasie 2–24 tyg. po rozpoczęciu leczenia) • trwała odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie $PLT \geq 50 \text{ tys./mm}^3$ utrzymujące się przez $\geq 75\%$ pomiarów, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej (oceniana w czasie 14–24 tyg. po rozpoczęciu leczenia), • częstość występowania krwawień ≥ 3 stopnia oraz hospitalizacji, • bezpieczeństwo terapii

Badanie	Parametry podlegające ocenie w badaniu
Khellaf 2011	<ul style="list-style-type: none"> • pierwotna odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie PLT ≥ 50 tys./mm³ oraz co najmniej 2-krotny wzrost PLT względem wartości wyjściowych, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 8 tyg., • trwała odpowiedź na leczenie po 2 latach, definiowana jako uzyskanie PLT ≥ 50 tys./mm³ na co najmniej 2 spośród 3 ocen PLT wykonanych w 22., 23. i 24. mies. trwania badania, niezależnie od kontynuacji podawania ROM, • korzyść kliniczna, po 2 latach, definiowana jako zmniejszenie dawki lub odstawienie SOC i/lub zmniejszenie krwawienia bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej u pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów trwałej odpowiedzi na leczenie i nadal przyjmowali ROM, • odsetek pacjentów z długoterminową odpowiedzią na leczenie, definiowaną jako uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie lub korzyści klinicznej, • odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii, definiowanej jako uzyskanie PLT ≤ 20 tys./mm³ przez 4 następujące po sobie tygodnie przy stosowaniu najwyższej zalecanej dawki ROM lub poważne krwawienia lub konieczność zmiany terapii (w tym SPL oraz terapie ratunkowe), • częstość występowania krwawień, • odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej, • bezpieczeństwo terapii
Doobaree 2019	<ul style="list-style-type: none"> • określenie PLT po zastosowaniu ROM, • częstość występowania krwawień, • odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie SOC lub terapii ratunkowej, w tym odsetek pacjentów, u których konieczny był zabieg SPL
PLATON	<ul style="list-style-type: none"> • trwała odpowiedź na leczenie lub remisja choroby (brak definicji, ocena zgodnie z decyzją lekarza i definicją stosowaną w lokalnym szpitalu), • częstość występowania krwawień oraz hospitalizacji, • odsetek pacjentów, u których konieczny był zabieg SPL, • bezpieczeństwo terapii

PLT – liczba płytek krwi

Aneks D. Ocena wiarygodności badań

D.1. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Kuter 2008a	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	ROM	Komparator: SOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: trwała odpowiedź na leczenie	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RR = 12,80 95%CI [1,86; 88,07]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa w układzie 2:1, ze stratyfikacją, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie zaślepienie. Pacjenci oraz badacz nie byli świadomi przydzielonej interwencji	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	W publikacji podano informację o analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (analiza PP). Pomimo tej informacji, w wyniku randomizacji do grupy leczonej ROM przydzielono 41 pacjentów, natomiast do grupy leczonej PLC 21 pacjentów i dokładnie dla takich liczebności została przeprowadzona analiza I-rzędowego punktu końcowego w badaniu, zatem była to analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, dane dla I-rzędowego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich zrandomizowanych uczestników	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda odpowiednia, trwałą odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ , utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej w dowolnym okresie trwania badania	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	W badaniu nie podano informacji na temat zaślepienia osób oceniających wyniki	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Miarą punktu końcowego jest uzyskanie określonej liczby płytek krwi; wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania nie wpływa na ocenę punktu końcowego	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę 1-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, dodatkowo przeprowadzono analizę danych zmodyfikowaną o brak wymogu nie stosowania terapii ratunkowej podczas trwania badania	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Dwa równorzędne I-rzędowe punkty końcowe:
 - odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii
 - odsetek pacjentów, u których przeprowadzono SPL

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

RR = 0,38 95%CI [0,22; 0,67]
 RR = 0,25 95%CI [0,14; 0,44]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
 - Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa w układzie 2:1, ze stratyfikacją, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, dane dla I-rzędowego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich zrandomizowanych uczestników	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda odpowiednia, odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii lub, u których przeprowadzono SPL jest obiektywnym punktem końcowym. Zgodnie z protokołem badania w analizie punktu końcowego uwzględniano pacjentów, którzy zaprzestali terapii z powodu AE lub krwawień.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Miarą punktu końcowego jest niepowodzenie terapii definiowane jako określona liczba płytek krwi (≤ 20 tys./mm ³) przez 4 następujące po sobie tygodnie leczenia stałą maksymalną dawką leku lub wystąpienie poważnych krwawień lub konieczność zmiany terapii z powodu wystąpienia AE lub krwawienia, lub też przeprowadzenie zabiegu SPL. Jest to obiektywny punkt końcowy, a wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania nie wpływa na jego ocenę	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

D.2. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 72.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Kuter 2013	Janssens 2015	Newland 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	1	1	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	0
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	0	0	0

Pytanie	Kuter 2013	Janssens 2015	Newland 2016	Steurer 2017	Khellaf 2011	Doobaree 2019	PLATON
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	1	1	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1	1
SUMA	7/8	7/8	7/8	8/8	7/8	5/8	5/8

TAK = 1 / NIE = 0

D.3. Ocena wiarygodności badań kohortowych

Tabela 73.
Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali NOS

NOS: badanie kohortowe	Mazza 2016
Dobór próby	
Reprezentatywność kohorty narażonej	1
Dobór kohorty bez narażenia	1
Stwierdzenie narażenia	1
Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania	1
Porównywalność	
W badaniu uwzględniono czynnik	1
Uwzględniono dodatkowy czynnik	1
Punkt końcowy	
Ocena wystąpienia punktu końcowego	1
Okres obserwacji wystarczająco długi, aby wystąpił punkt końcowy	1
Poprawność obserwacji kohort	1
SUMA	9/9

Przyznanie gwiazdki = 1

Aneks E. Dodatkowe wyniki badań klinicznych

E.1. Zaprzeszanie terapii

Badania randomizowane

Tabela 74.

Pacjenci biorący udział w badaniu Kuter 2008a dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a; populacja z zachowaną śledziona)

Kontynuowanie terapii	ROM	SOC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/41 (0%)	0/21 (0%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	41/41 (100%)	21/21 (100%)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu	2/41 (5%)	4/21 (19%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	39/41 (95%)	17/21 (81%)

Okres obserwacji: 36 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

Tabela 75.

Pacjenci biorący udział w badaniu Kuter 2010 dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010; populacja z zachowaną śledziona)

Kontynuowanie terapii	ROM	SOC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	3/157 (2%)	2/77 (3%)
Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	154/157 (98%)	75/77 (97%)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu ^a	12/157 (8%)	15/77 (19%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie ^a	bd	bd

Okres obserwacji: 52 tyg.

a) W raporcie clinicaltrials.gov podano inne liczebności, tj. liczba pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu 15/157 (10%) oraz 17/77 (22%), liczba pacjentów którzy ukończyli badanie 142/157 (90%) oraz 60/77 (78%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

Tabela 76.

Utrata z badania dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Kuter 2008a, populacja z zachowaną śledziona)

Przyczyna utraty	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	2/41 (5%)	4/21 (19%)	0,26 [0,05; 1,29]	-0,14 [-0,32; 0,04]
Zdarzenia niepożądane ^a	2/41 (5%)	1/21 (5%)	1,02 [0,10; 10,66]	0,00 [-0,11; 0,11]
Wycofanie zgody	0/41 (0%)	2/21 (10%)	0,10 [0,01; 2,09]	-0,10 [-0,24; 0,05]
Ciąża	0/41 (0%)	1/21 (5%)	0,17 [0,01; 4,11]	-0,05 [-0,16; 0,07]

Okres obserwacji: 36 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC dodane do terapii standardowej (SOC).

a) Zaprzeszanie terapii oraz utrata z badania.

Tabela 77.

Utrata z badania dla porównania ROM vs SOC w terapii ITP (badanie Kuter 2010, populacja z zachowaną śledzoną)

Przyczyna utraty	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	12/157 (8%)	15/77 (19%)	0,39 [0,19; 0,80]	NNT = 9 [5; 49]
Wycofanie zgody	5/157 (3%)	4/77 (5%)	0,61 [0,17; 2,22]	-0,02 [-0,08; 0,04]

Okres obserwacji: 52 tyg.

W raporcie clinicaltrials.gov podano inne liczebności, tj. liczba pacjentów utraconych z badania ogółem 15/157 (10%, w tym 3/157 (2%) z powodu AE, 1/157 (<1%) zgonu, 1/157 (<1%) utraty z okresu *follow-up*, 6/157 (4%) wycofanej zgody, 2/157 (1%) z innych powodów, 1/157 (<1%) z powodów niemożliwych do określenia, 1/157 (<1%) braku stosowania się do zaleceń (ang. *noncompliance*) oraz 17/77 (22%, w tym 2/77 (3%) z powodu AE, 2/77 (3%) zgonu, 1/77 (1%) utraty z okresu *follow-up*, 1/77 (1%) naruszenia protokołu, 6/77 (8%) wycofanej zgody, 2/77 (3%) z innych powodów, 1/77 (1%) z powodów niemożliwych do określenia, 1/77 (1%) braku stosowania się do zaleceń (ang. *noncompliance*), 1/77 (1%) żądania innej terapii) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC. Z kolei w raporcie clinicaltrialsregister.eu podano informację, że liczba pacjentów utraconych z badania z powodu AE to 6/157 (4%) oraz 3/77 (4%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

Badania nierandomizowane

Tabela 78.

Pacjenci biorący udział w badaniu Kuter 2013 (przedłużenie*) dla ROM w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)

Kontynuowanie terapii	ROM n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/292 (<1%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	291/292 (~100%)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu	91/292 (31%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	200/292 (68%)

Okres obserwacji: 5 lat.

* Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Tabela 79.

Pacjenci biorący udział w badaniu Janssens 2015 dla ROM w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)

Kontynuowanie terapii	ROM n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/407 (0%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	407/407 (100%)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu	119/407 (29%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	288/407 (71%)

Brak danych o okresie obserwacji w badaniu.

Tabela 80.

Pacjenci biorący udział w badaniu Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*) dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną)

Kontynuowanie terapii	ROM n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/75 (0%)

Kontynuowanie terapii	ROM
	n/N (%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	75/75 (100%)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu	16/75 (21%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	59/75 (79%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

Tabela 81.

Utrata z badania dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)

Przyczyna utraty	ROM
	n/N (%)
Ogółem	91/292 (31%)
Wycofanie zgody	25/292 (9%)
Zgon	15/292 (5%)
Zdarzenia niepożądane	11/292 (4%)
Zastosowanie innej terapii	11/292 (4%)
Decyzja administracyjna	7/292 (2%)
Nie stosowanie się do zaleceń (ang. <i>noncompliance</i>)	3/292 (1%)
Kryteria określone w protokole	3/292 (1%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	3/292 (1%)
Ciąża	1/292 (<1%)
Odchylenia od protokołu	1/292 (<1%)
Inne powody	11/292 (4%)

Okres obserwacji: 5 lat.

* Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Tabela 82.

Utrata z badania dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)

Przyczyna utraty	ROM
	n/N (%)
Ogółem	119/407 (29%)
Wycofanie zgody	22/407 (5%)
Zastosowanie innej terapii	22/407 (5%)
Zdarzenia niepożądane	18/407 (4%)
Brak odpowiedzi	15/407 (4%)
Zgon	14/407 (3%)
Decyzja administracyjna	10/407 (2%)

Przyczyna utraty	ROM
	n/N (%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	2/407 (<1%)
Ciąża	2/407 (<1%)
Odchylenia od protokołu	2/407 (<1%)
Nie stosowanie się do zaleceń (ang. <i>nonadherence</i>)	1/407 (<1%)
Inne powody	13/407 (3%)

Brak danych o okresie obserwacji w badaniu.

Tabela 83.
Zaprzestanie terapii ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)

Przyczyna zaprzestania terapii	ROM
	n/N (%)
Ogółem	16/75 (21%)
Wycofanie zgody	4/75 (5%)
Zastosowanie innej terapii	4/75 (5%)
Zdarzenia niepożądane	3/75 (4%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	2/75 (3%)
Odchylenia od protokołu	1/75 (1%)
Zgon	1/75 (1%)
Przeprowadzenie SPL	1/75 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

E.2. Zdarzenia niepożądane

Badania nierandomizowane

Tabela 84.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	
		n/N (%)	Częstość występowania [/100 pacjento-tygodni]
AE ogółem			
Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*)	52	63/75 (84%)	bd
Kuter 2013 (przedłużenie**)	260	bd (N = 197)	19,2
SAE ogółem			
Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*)	52	14/75 (19%)	bd

Badanie	OB [tyg.]	ROM	
		n/N (%)	Częstość występowania [100 pacjento-tygodni]
SAE uznane za związane z leczeniem			
Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*)	52	3/75 (4%)	bd
Kuter 2013 (przedłużenie**)	260	bd (N = 197)	0,089
AE prowadzące do zaprzestania terapii			
Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*)	52	4/75 (5%)	bd
AE prowadzące do zgonu			
Janssens 2015	bd	10/199 (5%)	bd

OB – okres obserwacji

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

** Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Tabela 85.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM	
	n/N (%)	
Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe	21/199 (11%)	
Zdarzenia związane ze szpikiem kostnym	2/199 (1%)	

Brak danych o okresie obserwacji w badaniu.

Tabela 86.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM	
	n/N (%)	
Ból głowy	12/75 (16%)	
Ból stawów	11/75 (15%)	
Zapalenie nosa i gardła	9/75 (12%)	
Krwiak	8/75 (11%)	
Kaszel	7/75 (9%)	

Okres obserwacji: 52 tyg.

Raportowano najczęściej występujące AE (brak szczegółów).

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

Tabela 87.
Zdarzenia niepożądane (AE) związane z krwawieniem dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM	
	n/N (%)	
Krwiak	8/75 (11%)	
Wybroczyny	7/75 (9%)	
Krwawienie z nosa	6/75 (8%)	

Okres obserwacji: 52 tyg. Raportowano AE związane z krwawieniem występujące u ≥5% pacjentów.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

Tabela 88.

Zdarzenia niepożądane (AE) prowadzące do zaprzestania terapii dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Majaczenie alkoholowe (ang. <i>delirium tremens</i>)	1/75 (1%)
Chłoniak niezłośliwy	1/75 (1%)
Leukocytoza	1/75 (1%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^a	1/75 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

Raportowano wszystkie AE prowadzące do zaprzestania terapii.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

a) AE uznane za związane z leczeniem.

Tabela 89.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Nieżyt żołądka	1/75 (1%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^a	1/75 (1%)
Odwracalny niedokrwienny deficyt neurologiczny	1/75 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

Raportowano wszystkie SAE uznane za związane z leczeniem.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

a) SAE prowadzące do zaprzestania terapii.

Tabela 90.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za nie związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Newland 2016 (ITP ≤6 mies.*), populacja z zachowaną śledziona)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Trombocytopenia	2/75 (3%)
Ostra niewydolność nerek	1/75 (1%)
Migotanie przedsionków	1/75 (1%)
Zespół nadwrażliwości indukowanej lekiem dapson (ang. <i>dapsone syndrome</i>)	1/75 (1%)
Majaczenie alkoholowe (ang. <i>delirium tremens</i>) ^a	1/75 (1%)
Róża	1/75 (1%)
Kamienie kałowe (ang. <i>fecaloma</i>)	1/75 (1%)
Chłoniak niezłośliwy ^a	1/75 (1%)
Rak brodawkowaty tarczycy	1/75 (1%)
Ból opłucnowy	1/75 (1%)
Zerwanie ścięgna	1/75 (1%)

Okres obserwacji: 52 tyg.

Raportowano wszystkie SAE uznane za nie związane z leczeniem.

* Badanie obejmujące pacjentów z wczesną oraz przetrwałą ITP (trwającą ≤6 mies.).

a) SAE prowadzące do zaprzestania terapii.

Tabela 91.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE ogółem	284/291 (98%)
SAE ogółem	117/291 (40%)
AE uznane za związane z leczeniem	103/291 (35%)
SAE uznane za związane z leczeniem	24/291 (8%)

Okres obserwacji: 5 lat.

* Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Tabela 92.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE ogółem	377/407 (93%)
AE o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	237/407 (58%)
AE uznane za związane z leczeniem^a	193/407 (47%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii^b	29/407 (7%)
SAE ogółem	122/407 (30%)
SAE uznane za związane z leczeniem^a	29/407 (7%)

Brak danych o okresie obserwacji w badaniu.

a) Dane z publikacji Janssens 2011a.

b) Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

Tabela 93.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowe	19/291 (7%)
Ból głowy	111/291 (38%)
Zapalenie nosa i gardła	99/291 (34%)
Zmęczenie	93/291 (32%)
Słuczenie	90/291 (31%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	76/291 (26%)
Biegunka	73/291 (25%)
Krwawienie z nosa	73/291 (25%)

Okres obserwacji: 5 lat. Raportowano najczęściej występujące AE (brak szczegółów).

* Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Tabela 94.

Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Ból głowy	20/291 (7%)

Okres obserwacji: 24 tyg. Raportowano AE uznane za związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.

* Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Tabela 95.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Kuter 2013 (przedłużenie*), populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Trombocytopenia	4/291 (1%)
Zwiększenie stężenia retykuliny w szpiku kostnym	4/291 (1%)

Okres obserwacji: 5 lat. Raportowano najczęściej występujące SAE uznane za związane z leczeniem (brak szczegółów).

* Przedłużenie randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej (Kuter 2008a oraz Kuter 2010) oraz badań nie włączonych do analizy klinicznej, tj. randomizowanego badania Kuter 2008b (20% populacji) oraz badań I i II fazy, których celem było ustalenie dawek leku (13% populacji).

Tabela 96.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Ból głowy	119/407 (29%)
Ból stawów	80/407 (20%)
Zmęczenie	75/407 (18%)
Nudności	72/407 (18%)
Krwawienie z nosa	70/407 (17%)
Zapalenie nosa i gardła	69/407 (17%)
Wybroczyny	63/407 (16%)
Słuczenie	62/407 (15%)
Trombocytopenia	39/407 (10%)
Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe	26/407 (6%)
Zdarzenia związane ze szpikiem kostnym	5/407 (1%)

Brak danych o okresie obserwacji w badaniu. Raportowano najczęściej występujące AE (brak szczegółów).

Tabela 97.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ROM w terapii ITP (badanie Janssens 2015, populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Trombocytopenia lub pogorszenie lub nawrót ITP	27/407 (7%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. <i>pneumonia</i>)	9/407 (2%)
Krwawienie z nosa	8/407 (2%)
Zator tętnicy płucnej	6/407 (1%)
Krwotok z układu pokarmowego	5/407 (1%)
Krwotok i nudności	5/407 (1%)

Brak danych o okresie obserwacji w badaniu. Raportowano SAE występujące u ≥ 5 pacjentów.

Aneks F. Formularz do oceny wiarygodności badań

F.1. Formularz oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input style="width: 95%;" type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input style="width: 45%;" type="text"/> Komparator: <input style="width: 45%;" type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: <input style="width: 95%;" type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input style="width: 95%;" type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<p>1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?</p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</p>		
<p>2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?</p>		
<p>2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?</p>		
<p>2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?</p>		
<p>2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?</p>		
<p>2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?</p>		
<p>2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?</p>		
<p>2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?</p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</p>		
<p>3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?</p>		
<p>3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?</p>		
<p>3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?</p>		
<p>3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?</p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</p>		
<p>4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?</p>		
<p>4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?</p>		
<p>4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</p>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

F.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 98.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	/8

F.3. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych

Tabela 99.
Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali NOS

NOS: badanie kohortowe	Ocena przyznanie gwiazdki = 1
Dobór próby	
Reprezentatywność kohorty narażonej	
Dobór kohorty bez narażenia	
Stwierdzenie narażenia	
Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania	
Porównywalność	
W badaniu uwzględniono czynnik	
Uwzględniono dodatkowy czynnik	
Punkt końcowy	
Ocena wystąpienia punktu końcowego	
Okres obserwacji wystarczająco długi, aby wystąpił punkt końcowy	
Poprawność obserwacji kohort	
SUMA	/9

F.4. Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych

Tabela 100.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Ocena TAK / częściowo TAK / NIE / nie dotyczy
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	

Domena	Ocena TAK / częściowo TAK / NIE / nie dotyczy
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?	
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	
DOMENY KRYTYCZNE:	
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przeгляд wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przeгляд umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przeгляд niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przeгляд krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

Aneks G. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Tabela 101.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2021 roku) [104]

Zdarzenie niepożądane	Romiplostym
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	6 563

Tabela 102.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2021 roku) [105]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Romiplostym
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2005
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 592
Zaburzenia serca	540
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	42
Zaburzenia słuchu i błędnika	73
Zaburzenia endokrynologiczne	51
Zaburzenia wzroku/oka	173
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	936
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 537
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	226
Zaburzenia układu immunologicznego	115
Infekcje i infestacje	970
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1 555
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	2 857
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	322
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	921
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 154
Zaburzenia układu nerwowego	1 392
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	51
Problemy z produktem	20
Zaburzenia psychiczne	412
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	328
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	92
Zaburzenia układu oddechowego	956
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	715
Okoliczności społeczne	79
Procedury chirurgiczne i medyczne	674
Zaburzenia naczyniowe	918

Aneks H. Analiza wrażliwości

H.1. Wyniki metaanaliz

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki metaanaliz dla nielicznych, spójnych punktów końcowych z randomizowanych badań klinicznych Kuter 2008a oraz Kuter 2010. Wyniki nie mają wpływu na wnioskowanie przedstawione w analizie klinicznej.

Tabela 103.
Ryzyko krwawień dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		p/TH**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
Krwawienia ≥2. stopnia						
Kuter 2008a^a	24	4/42 (10%)	6/20 (30%)	0,32 [0,10; 1,0002]	-0,20 [-0,42; 0,01]	bd
Kuter 2010	52	20/154 (13%)	13/75 (17%)	0,75 [0,39; 1,42]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,17
Metaanaliza	24–52	24/196 (12%)	19/95 (20%)	0,61 [0,35; 1,06]	-0,08 [-0,17; 0,01]	0,20
Krwawienia ≥3. stopnia						
Kuter 2008a^a	24	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]	-0,002 [-0,12; 0,11]	bd
Kuter 2010	52	5/154 (3%)	5/75 (7%)	0,49 [0,15; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,02
Metaanaliza	24–52	7/196 (4%)	6/95 (6%)	0,57 [0,20; 1,64]	-0,03 [-0,08; 0,03]	0,62

OB – okres obserwacji;

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

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

a) Dane z raportu EMA 2008.

Tabela 104.
Ryzyko zgonu dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledziona)

Badanie	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		p/TH**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Kuter 2008a^a	36	1/42 (1%)	0/20 (0%)	1,47 [0,06; 34,46]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
	52	1/154 (1%)	2/75 (3%)	0,24 [0,02; 2,64]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Kuter 2010	78	1/154 (1%)	5/75 (7%)	0,10 [0,01; 0,82]	NNT = 17 [9; 433]	bd
	36–52	2/196 (1%)	2/95 (2%)	0,49 [0,09; 2,77]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,37
Metaanaliza	36–78	2/196 (1%)	5/95 (5%)	0,22 [0,05; 0,97]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,16

OB – okres obserwacji

* Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

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

a) Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

Tabela 105.
Bezpieczeństwo terapii dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja z zachowaną śledzoną)

Badanie	OB [tyg.]	ROM		SOC		ROM vs SOC		p/TH**
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNNT/NNH [95%CI]	
AE ogółem								
Kuter 2008a^a	bd	42/42 (100%)	19/20 (95%)	1,06 [0,94; 1,20]	0,05 [-0,07; 0,17]			bd
Kuter 2010	52 ^b	146/154 (95%)	69/75 (92%)	1,03 [0,95; 1,11]	0,03 [-0,04; 0,10]			bd
	26 ^c	11/31 (36%)	18/42 (43%)	0,83 [0,46; 1,49]	-0,07 [-0,30; 0,15]			bd
Metaanaliza	bd–52	188/196 (96%)	88/95 (93%)	1,04 [0,97; 1,11]	0,03 [-0,03; 0,09]			0,66
AE uznane za związane z leczeniem								
Kuter 2008a^a	bd	11/42 (26%)	4/20 (20%)	1,31 [0,48; 3,61]	0,06 [-0,16; 0,28]			bd
Kuter 2010^a	52	82/154 (53%)	29/75 (39%)	1,38 [0,999; 1,90]	NNH = 6 [3; 96]			bd
Metaanaliza	bd–52	93/196 (47%)	33/95 (35%)	1,37 [1,01; 1,86]	NNH = 7 [4; 86]			0,93
SAE ogółem								
Kuter 2008a^a	bd	5/42 (12%)	3/20 (15%)	0,79 [0,21; 3,00]	-0,03 [-0,22; 0,15]			bd
Kuter 2010	78	35/154 (23%)	28/75 (37%)	0,61 [0,40; 0,92]	NNT = 7 [4; 56]			bd
Metaanaliza	bd–78	40/196 (20%)	31/95 (33%)	0,63 [0,42; 0,93]	NNT = 9 [5; 74]			0,71
SAE uznane za związane z leczeniem								
Kuter 2008a^d	bd	0/42 (0%)	0/20 (0%)	ND	ND			bd
Kuter 2010^e	78	7/154 (5%)	6/75 (8%)	0,57 [0,20; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,04]			bd
Metaanaliza	bd–78	7/196 (4%)	6/95 (6%)	0,56 [0,20; 1,56]	-0,03 [-0,08; 0,03]			0,94

OB – okres obserwacji; * Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

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

a) Dane z raportu clinicaltrialsregister.eu (w wynikach przedstawiono streszczenie raportu do badania (CSR, ang. *clinical study report*)).

b) Dane z publikacji Rummel 2009. W publikacji Kuter 2009 podano inne liczebności, tj. 147/154 (96%) oraz 69/75 (92%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC, z kolei w raporcie clinicaltrialsregister.eu podano liczebności 149/154 (97%) oraz 67/75 (89%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

c) Dane z publikacji Kuter 2009. Raportowano AE ogółem, które wystąpiły podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji (pomiędzy 52. a 78. tyg. badania). Dane nie obejmują wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

d) Dane z publikacji Kuter 2007a.

e) W raporcie clinicaltrialsregister.eu podano inne liczebności, tj. 36/154 (23%) oraz 28/75 (37%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

Tabela 106.
Bezpieczeństwo terapii dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzoną oraz po zabiegu SPL)***

Badanie	OB [tyg.]	ROM		SOC		ROM vs SOC		p/TH**
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNNT [95%CI]	
AE ogółem								
Kuter 2008a***	36	84/84 (100%)	39/41 (95%)	1,06 [0,98; 1,14]	0,05 [-0,03; 0,12]			bd
Kuter 2010	52 ^a	146/154 (95%)	69/75 (92%)	1,03 [0,95; 1,11]	0,03 [-0,04; 0,10]			bd
	26 ^b	11/31 (36%)	18/42 (43%)	0,83 [0,46; 1,49]	-0,07 [-0,30; 0,15]			bd
Metaanaliza	36–52	230/238 (97%)	108/116 (93%)	1,04 [0,98; 1,10]	0,04 [-0,02; 0,09]			0,64
SAE ogółem								
Kuter 2008a***c	36	14/84 (17%)	8/41 (20%)	0,85 [0,39; 1,87]	-0,03 [-0,17; 0,12]			bd

Badanie	OB [tyg.]	ROM	SOC	ROM vs SOC		p/TH**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Kuter 2010	78	35/154 (23%)	28/75 (37%)	0,61 [0,40; 0,92]	NNT = 7 [4; 56]	bd
Metaanaliza	36–78	49/238 (21%)	36/116 (31%)	0,66 [0,46; 0,96]	NNT = 10 [5; 140]	0,45
SAE uznane za związane z leczeniem						
Kuter 2008a***	36	2/84 (2%)	0/41 (0%)	2,47 [0,12; 50,31]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Kuter 2010^d	78	7/154 (5%)	6/75 (8%)	0,57 [0,20; 1,63]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd
Metaanaliza	36–78	9/238 (4%)	6/116 (5%)	0,71 [0,27; 1,88]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,36
AE: zapalenie nosa i gardła						
Kuter 2008a***	36	7/84 (8%)	7/41 (17%)	0,85 [0,31; 2,29]	-0,02 [-0,11; 0,08]	bd
Kuter 2010	78	35/154 (23%)	14/75 (19%)	1,22 [0,70; 2,12]	0,04 [-0,07; 0,15]	bd
Metaanaliza	36–78	42/238 (18%)	21/116 (18%)	0,97 [0,60; 1,58]	-0,01 [-0,10; 0,07]	0,11
SAE: krwotok z układu pokarmowego						
Kuter 2008a***	36	2/84 (2%)	0/41 (0%)	2,47 [0,12; 50,31]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Kuter 2010	78	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Metaanaliza	36–78	2/238 (1%)	1/116 (1%)	0,74 [0,13; 4,37]	-0,0002 [-0,03; 0,03]	0,22
SAE: krwawienie z nosa						
Kuter 2008a***	36	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
Kuter 2010	78	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
Metaanaliza	36–78	3/238 (1%)	0/116 (0%)	1,97 [0,22; 17,41]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,82
SAE: ITP						
Kuter 2008a***	36	1/84 (1%)	0/41 (0%)	1,48 [0,06; 35,62]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
Kuter 2010	78	0/154 (0%)	3/75 (4%)	0,07 [0,004; 1,34]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Metaanaliza	36–78	1/238 (<1%)	3/116 (3%)	0,25 [0,05; 1,33]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,17
SAE: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (ang. <i>pneumonia</i>)						
Kuter 2008a***	36	0/84 (0%)	2/41 (5%)	0,10 [0,005; 2,01]	-0,05 [-0,12; 0,03]	bd
Kuter 2010	78	4/154 (3%)	2/75 (3%)	0,97 [0,18; 5,20]	-0,001 [-0,04; 0,04]	bd
Metaanaliza	36–78	4/238 (2%)	4/116 (3%)	0,49 [0,13; 1,78]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,19
SAE: ból głowy						
Kuter 2008a***	36	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd
Kuter 2010	78	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Metaanaliza	36–78	0/238 (0%)	2/116 (2%)	0,16 [0,02; 1,56]	-0,02 [-0,05; 0,01]	1,00
SAE: zator tętnicy płucnej						
Kuter 2008a***	36	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd
Kuter 2010	78	3/154 (2%)	0/75 (0%)	3,43 [0,18; 65,61]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Metaanaliza	36–78	3/238 (1%)	1/116 (1%)	0,98 [0,18; 5,33]	0,004 [-0,02; 0,03]	0,17

OB – okres obserwacji; * Grupa kontrolna w badaniu Kuter 2008a to PLC, a w badaniu Kuter 2010 SOC. W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

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

*** Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2008a raportowano łącznie dla populacji z zachowaną śledzoną (badanie Kuter 2008a) oraz populacji po zabiegu SPL (badanie Kuter 2008b). Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Kuter 2010 obejmują wyłącznie populację z zachowaną śledzoną.

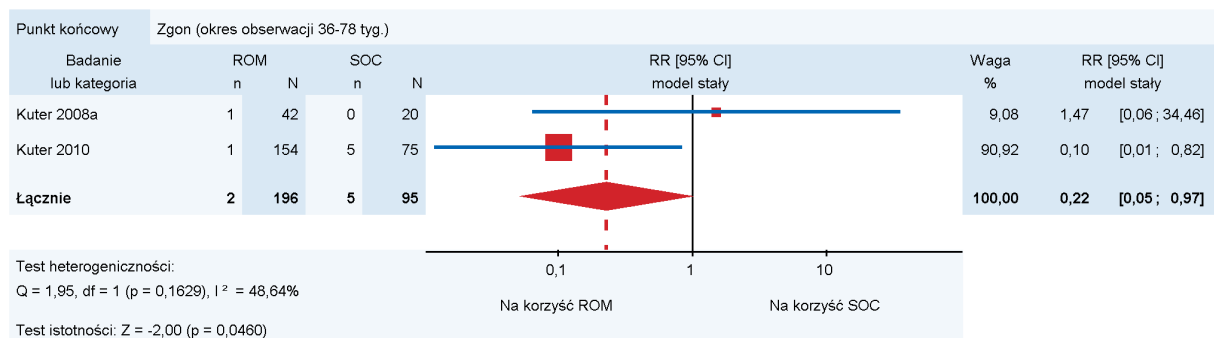
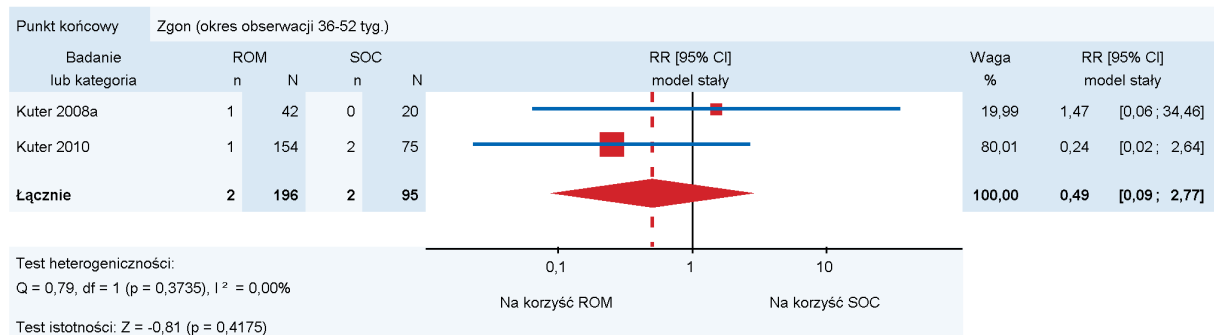
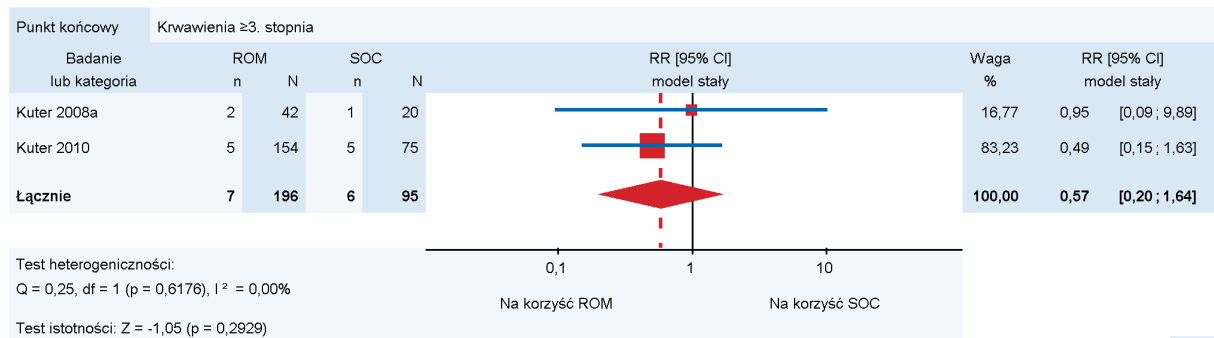
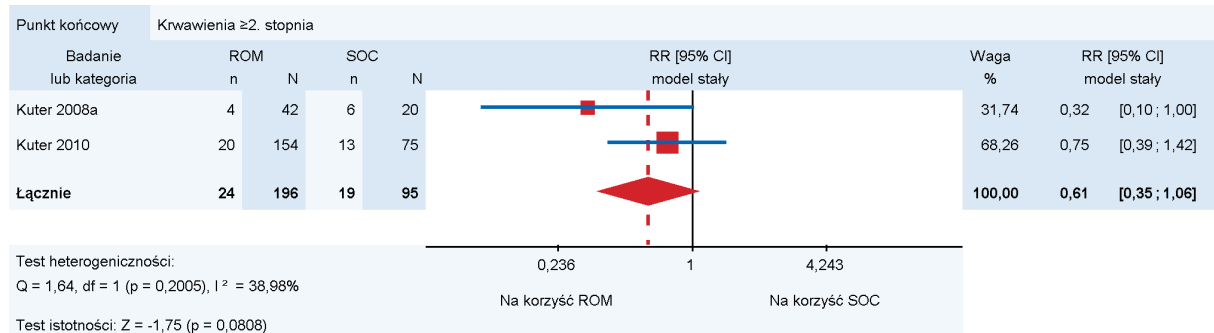
a) Dane z publikacji Rummel 2009. W publikacji Kuter 2009 podano inne liczebności, tj. 147/154 (96%) oraz 69/75 (92%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC, z kolei w raporcie clinicaltrialsregister.eu podano liczebności 149/154 (97%) oraz 67/75 (89%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

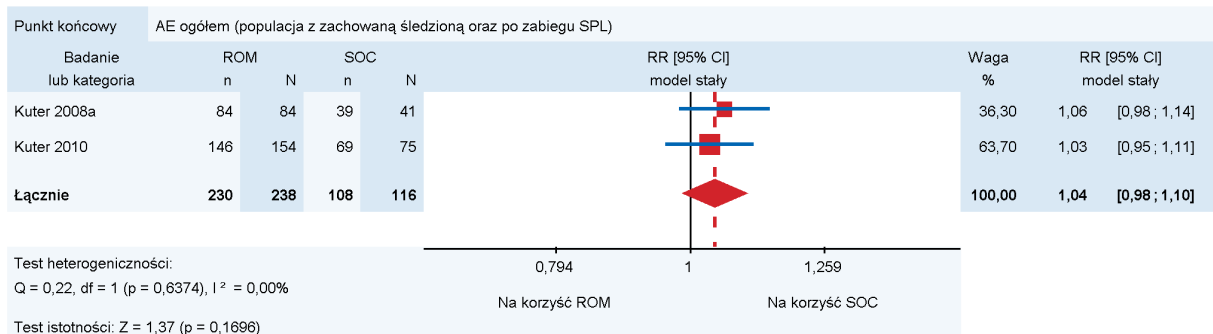
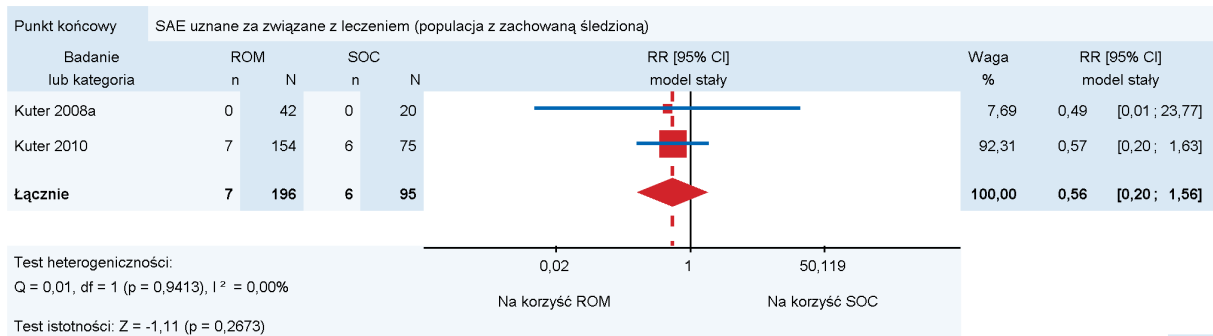
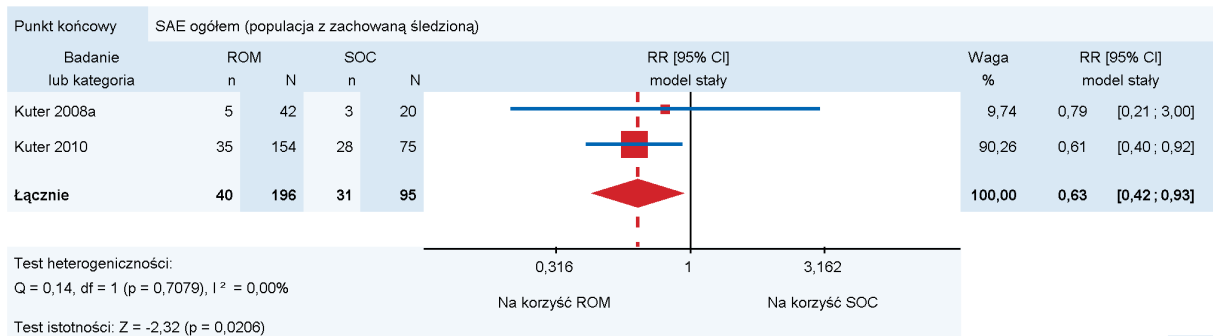
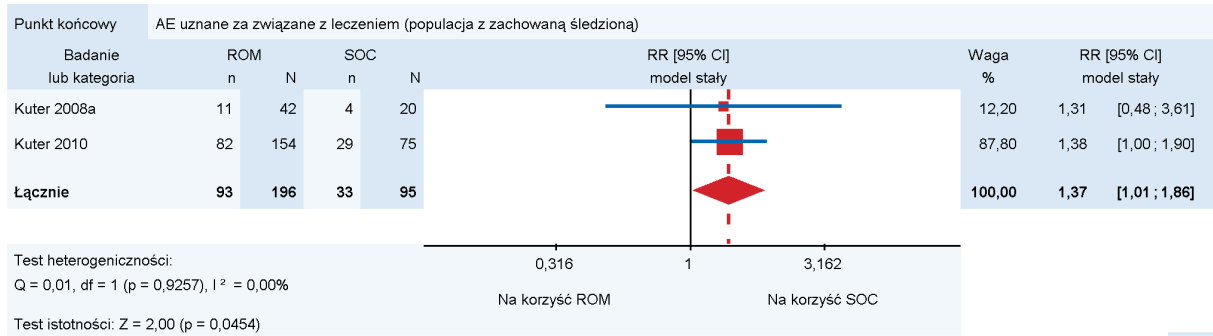
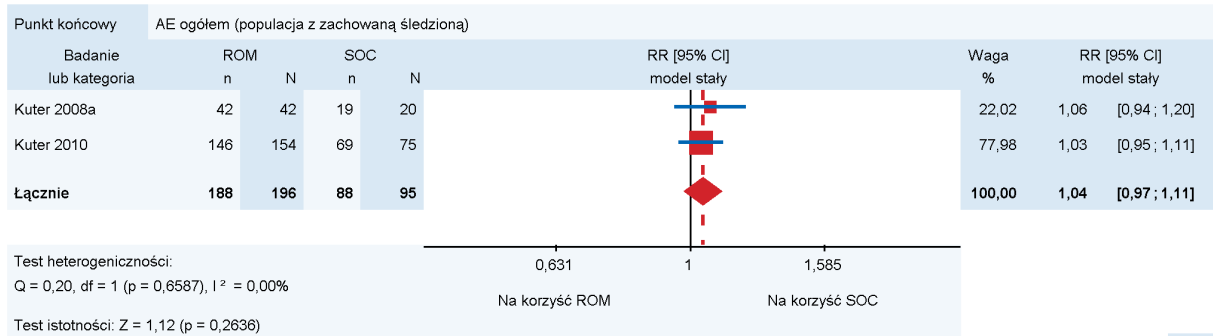
b) Dane z publikacji Kuter 2009. Raportowano AE ogółem, które wystąpiły podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji (pomiędzy 52. a 78. tyg. badania). Dane nie obejmują wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

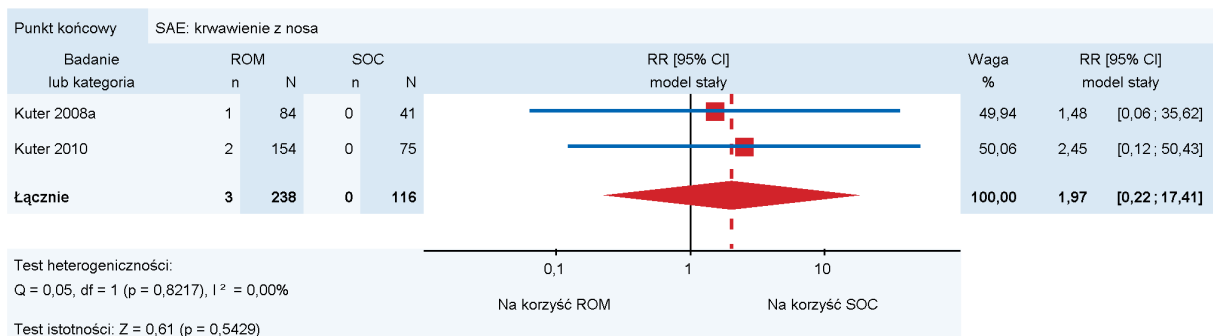
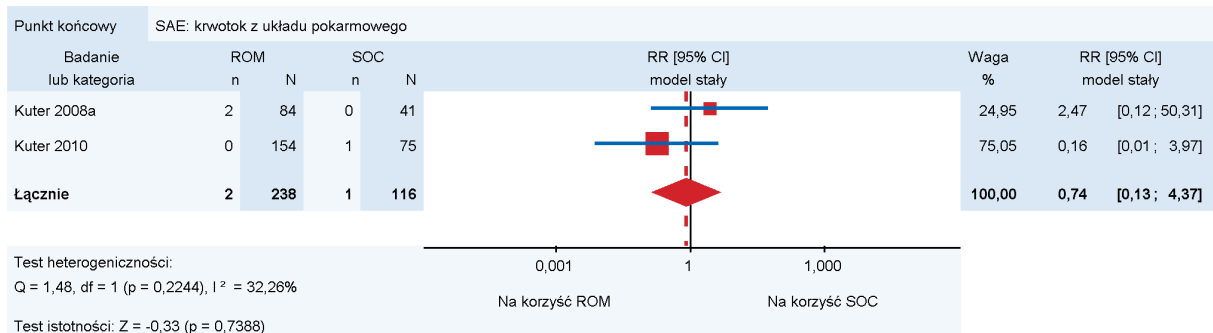
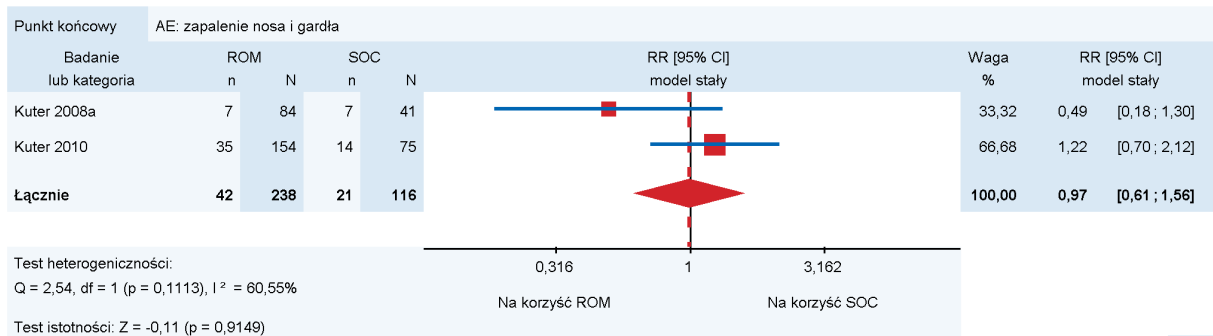
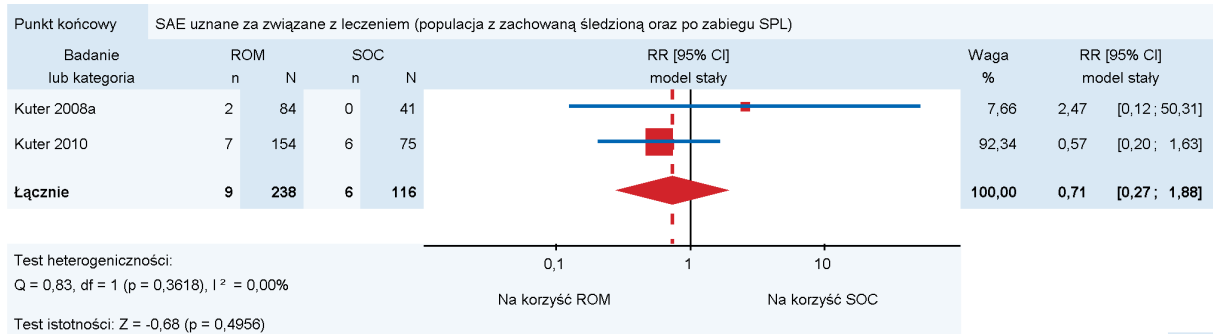
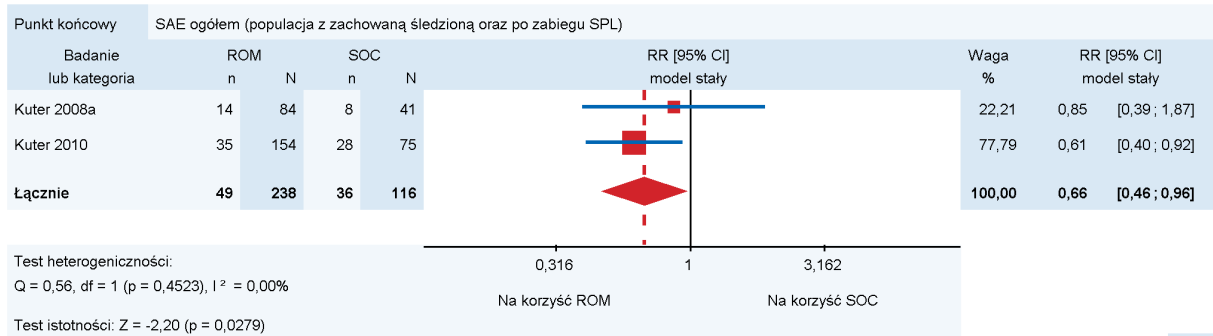
c) Dane z publikacji Jamali 2009.

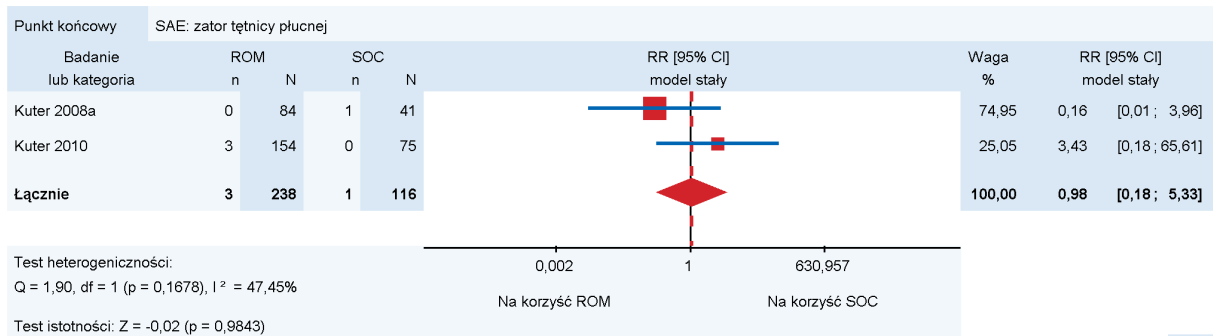
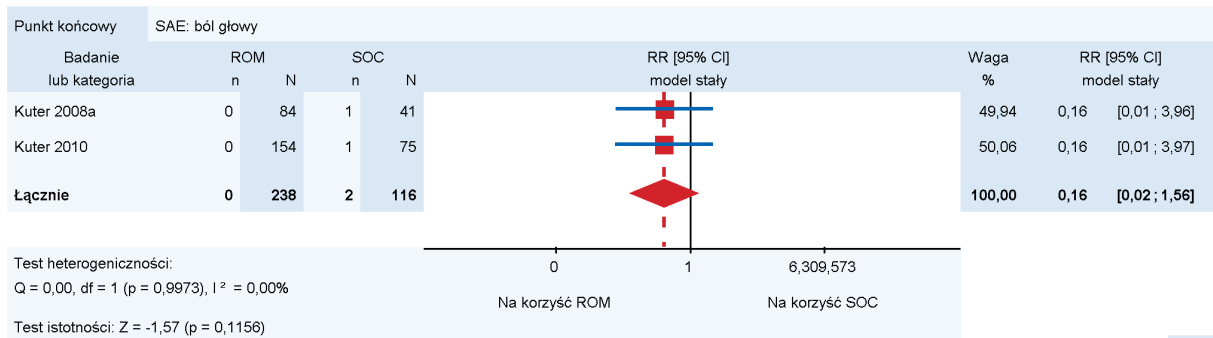
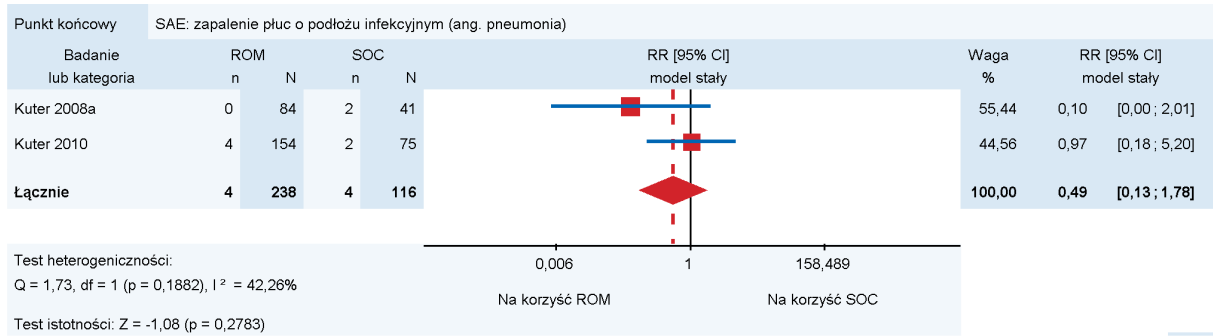
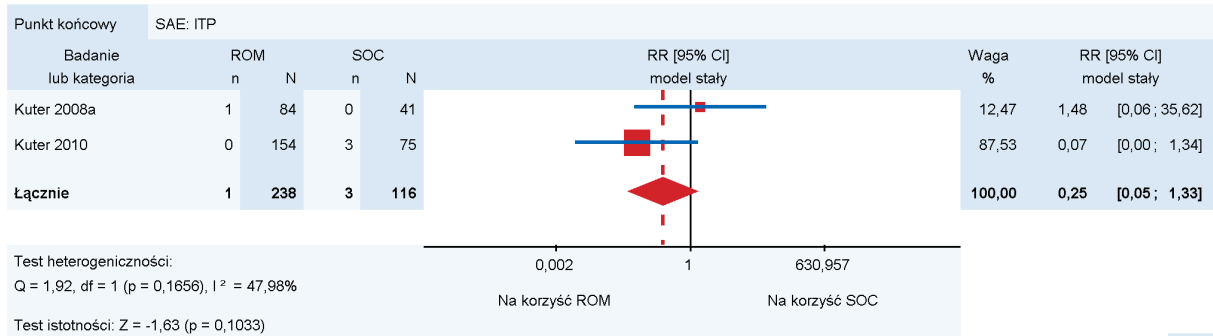
d) W raporcie clinicaltrialsregister.eu podano inne liczebności, tj. 36/154 (23%) oraz 28/75 (37%) odpowiednio dla grup ROM oraz SOC.

H.2. Forest-plot









Aneks I. Badanie Shirasugi

I.1. Charakterystyka badań

Tabela 107.
Charakterystyka badania Shirasugi 2011

Shirasugi 2011			
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z SOC w populacji azjatyckiej.			
Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani SPL, jednak ze względu na brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów z zachowaną śledzioną, poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów niezależnie od statusu SPL.			
Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tyg. (<i>cut-off</i> : bd).			
Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥ 20 lat; 2) Rasa azjatycka (Japonia); 3) Diagnoza ITP co najmniej 6 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 4) Ukończenie co najmniej 1 wcześniejszej terapii ITP; 5) Średnia liczba płytek krwi < 30 tys./ mm^3 podczas 3 pomiarów wykonanych w okresie 3 tyg., 2 tyg. oraz 1 tyg. przed przystąpieniem do badania (w żadnym z pomiarów liczba płytek krwi nie mogła wynosić > 35 tys./ mm^3); 6) Stan sprawności ECOG 0–2; 7) U pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na obecność <i>H. pylori</i> konieczne ukończenie co najmniej 1 cyklu eradykacji co najmniej 12 tyg. przed wizytą przesiewową; 8) Stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dL, kreatyniny w surowicy ≤ 2 mg/dL oraz bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ x ULN lub aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej ≤ 3 x ULN; 9) Dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, azatiopryna i/lub danazol), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków w stałym schemacie leczenia od co najmniej 4 tyg. przed wizytą przesiewową			
Kryteria wykluczenia			
1) Przyjmowanie jakiegokolwiek terapii standardowej (w tym immunoglobulin) innej niż GKS, azatiopryna i/lub danazol w celu zwiększenia liczby płytek krwi w ciągu 2 tyg. przed wizytą przesiewową lub przyjmowanie hematopoetycznych czynników wzrostu, leków przeciwnowotworowych lub jakichkolwiek przeciwciał monoklonalnych odpowiednio w ciągu 4, 8 lub 14 tyg. przed wizytą przesiewową; 2) Przeprowadzony zabieg SPL w ciągu 12 tyg. przed wizytą przesiewową; 3) Zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego lub nieprawidłowe wyniki badań dotyczące szpiku kostnego (inne niż typowe dla ITP), jakiegokolwiek aktywny nowotwór złośliwy, zakrzepica tętnic lub zakrzepica żylna wymagająca leczenia przeciwzakrzepowego w wywiadzie			
POPULACJA		ROM	SOC
Liczebność grup		22	12
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)		58,5 (12,6)	47,6 (13,4)
Płeć (% kobiet)		64%	83%
Rasa (%)	Azjatycka (Japonia)	100%	100%
Masa ciała w kg, średnia (SD)		58,3 (11,4)	58,2 (12,6)
Stan sprawności ECOG (%)	0	77%	92%
	1	23%	8%
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), średnia (SD)		9,7 (10,4)	7,6 (5,9)
Pacjenci nie poddani SPL (%)		55%	58%
Liczba poprzednich terapii, mediana (zakres)		4 (1–19)	4 (1–7)
Poprzednie leczenie (%)	GKS	100%	100%
	IVIG	50%	67%

Shirasugi 2011			
	Eradykacja <i>H. pylori</i>	50%	25%
	Azatiopryna	23%	33%
	Danazol	14%	17%
	Cyklofosfamid	18%	0%
	Rytuksymab	14%	0%
	Winkrystyna lub winblastyna	9%	0%
	Inne	45%	58%
	Liczba płytek krwi, tys./mm³, średnia (SD)	18,4 (8,3)	15,8 (0,6)
	Stosowanie terapii standardowej (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)	59%	83%
	Stosowanie terapii standardowej (SOC) w trakcie trwania badania (%)	bd	bd
	Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)	9%	17%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ROM (ROM +/- SOC)	SOC (PLC +/- SOC)	
Dawkowanie	<p>ROM: raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym, dawka początkowa 3 µg/kg mc., maksymalna dopuszczalna dawka 10 µg/kg mc.;^a</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> dawka była zwiększana lub zmniejszana o 1 µg/kg mc. co 2 tyg. po 2 następujących po sobie tygodniach, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła odpowiednio 10–<50 tys./mm³ lub >200–≤400 tys./mm³; dawka była zwiększana o 1 µg/kg mc. co tydzień, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <10 tys./mm³; dawka była wstrzymywana, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła >400 tys./mm³, a następnie była redukowana o 1 µg/kg mc. co tydzień, gdy liczba płytek krwi spadła <400 tys./mm³; dawka była wstrzymywana, gdy wynosiła 1 µg/kg mc. i wymagane było zmniejszenie dawki, a następnie wznawiano terapię, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <50 tys./mm³; <p>Średnia (SD) dawki ROM: 3,2 µg/kg (0,4)</p> <p>SOC: GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach;</p> <p>Terapia ratunkowa obejmowała IVIG, transfuzję płytek krwi, GKS oraz zwiększenie dawki lub częstości podawania SOC i była dozwolona w trakcie badania w przypadku ciężkiego krwawienia lub jeśli w ocenie badacza pacjent był narażony na bezpośrednie ryzyko krwawienia</p> <p>SOC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu stosowało 13/22 (59%) pacjentów Terapie ratunkowe w trakcie badania stosowano u 2/22 (9%) pacjentów</p>	<p>PLC: raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym</p> <p>SOC: GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach;</p> <p>Terapia ratunkowa obejmowała IVIG, transfuzję płytek krwi, GKS oraz zwiększenie dawki lub częstości podawania SOC i była dozwolona w trakcie badania w przypadku ciężkiego krwawienia lub jeśli w ocenie badacza pacjent był narażony na bezpośrednie ryzyko krwawienia</p> <p>SOC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu stosowało 10/12 (83%) pacjentów Terapie ratunkowe w trakcie badania stosowano u 2/12 (17%) pacjentów</p>	
Okres leczenia	12 tyg.		

Shirasugi 2011		
Okres obserwacji	24 tyg. Po 12 tyg. zaprzestano terapii w ramach badania i przez kolejne 12 tyg. monitorowano liczbę płytek krwi; pacjenci ukończyli badanie w 24. tyg. lub gdy liczba płytek krwi wynosiła ≤ 50 tys./ mm^3 ; Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ROM	
Kointerwencje	Ujęte w ramach SOC (GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach)	
Cross-over pacjentów	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I° punkt końcowy	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (liczba tygodni z odpowiedzią na leczenie) definiowanej jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 , z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna 2:1, ze stratyfikacją ze względu na status SPL (pacjenci z zachowaną śledziona vs pacjenci po zabiegu SPL), z wykorzystaniem wcześniej przygotowanej listy randomizacyjnej i komunikacji za pośrednictwem faksu	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie (pacjent, badacz; ROM i PLC podawane w identycznych fiolkach)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) Bp: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)	
Utrata z badania n (%)	0/22 (0%) 0/12 (0%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Nie dotyczy	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędów wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędów	Niskie
Sponsor badania	Amgen Inc.	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (11 ośrodków w Japonii)	

Shirasugi 2011

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- czas trwania odpowiedzi na leczenie (liczba tygodni z odpowiedzią na leczenie) definiowanej jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 , z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 , z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej;
- odsetek pacjentów ze wzrostem liczby płytek krwi ≥ 20 tys./ mm^3 względem wartości wyjściowej;
- zmiana w liczbie płytek krwi względem wartości wyjściowej (średnia 4 pomiarów wykonanych w 2–13. tyg. badania);
- liczba tygodni z liczbą płytek krwi wynoszącą od ≥ 50 tys./ mm^3 do ≤ 200 tys./ mm^3 w 2–13. tyg. badania;
- częstość występowania krwawień;
- odsetek pacjentów stosujących terapię ratunkową;
- obecność przeciwciał przeciwko ROM i TPO;
- bezpieczeństwo terapii (w tym zdarzenia związane z krwawieniem)

Metody oceny stosowane w badaniu

- liczba płytek krwi oceniana na początku badania oraz co tydzień;
- obecność przeciwciał przeciwko ROM i TPO oceniana na 1. wizycie oraz co tydzień,
- brak informacji o metodzie oceny zdarzeń niepożądanych

ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)

a) Zgodnie z ChPL dla leku Nplate dawka początkowa ROM wynosi 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., natomiast maksymalna dawka ROM nie powinna być większa niż 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.

Tabela 108.
Charakterystyka badania Shirasugi 2012

Shirasugi 2012

Nierandomizowane, otwarte, jednoramienne badanie typu *extension*, oceniające długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo ROM.

Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu klinicznym III fazy Shirasugi 2011 oraz w badaniu II fazy oceniającym farmakodynamikę i farmakokinetykę ROM*.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci nie poddani SPL, natomiast populacja w badaniu Shirasugi 2012 obejmuje pacjentów zarówno z zachowaną śledzioną, jak i tych poddanych SPL, a w badaniu nie przedstawiono wyników wyłącznie dla pacjentów z zachowaną śledzioną. Jednak z uwagi na fakt, że badanie to stanowi przedłużenie badania Shirasugi 2011, w którym oceniono długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ROM zdecydowano o włączeniu badania do analizy. Zarówno charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona poniżej, jak i wyniki badania obejmują populację ogólną, tj. z zachowaną śledzioną i po zabiegu SPL.

Okres obserwacji w badaniu wynosił maksymalnie 3,5 roku (*cut-off*: bd). W momencie publikacji danych badanie było w toku.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 20 lat; 2) Ukończenie udziału w jednym z badań klinicznych przeprowadzonych dla ROM w terapii ITP w Japonii (otwartego badania II fazy lub randomizowanego badania III fazy); 3) Liczba płytek krwi < 50 tys./ mm^3 podczas wizyty przesiewowej

Kryteria wykluczenia

1) Istotna zmiana w historii choroby od czasu zakończenia udziału w poprzednim badaniu klinicznym dla ROM, w tym zaburzenia dotyczące komórek macierzystych szpiku kostnego lub nowe aktywne nowotwory złośliwe; 2) Dodatni wyn k testu na obecność przeciwciał neutralizujących ROM w poprzednim badaniu klinicznym dla ROM; 3) Stosowanie jakiegokolwiek terapii standardowej ITP innej niż doustne GKS, azatiopryna i/lub danazol w stałych dawkach i stałym schemacie w okresie co najmniej 4 tyg. przed wizytą przesiewową; 4) Ciąża, karmienie piersią lub brak stosowania odpowiednich metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym; 5) Znana poważna nadwrażliwość na lek

POPULACJA		ROM
Liczebność grupy		44
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)		54,9 (12,9)
Płeć (% kobiet)		70%
Rasa (%)	Azjatycka (Japonia)	100%

Shirasugi 2012		
Masa ciała w kg, średnia (SD)	bd	
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), średnia (SD)	bd	
Pacjenci nie poddani SPL (%)	61%	
Liczba poprzednich terapii, mediana (zakres)	bd	
Poprzednie leczenie (%)	GKS	98%
	IVIG	57%
	Eradykacja <i>H. pylori</i>	48%
	SPL	39%
	Azatiopryna	25%
	Danazol	23%
	Cyklofosfamid	11%
	Rytuksymab	7%
	Winkrystyna lub winblastyna	7%
Liczba płytek krwi, tys./mm ³ , średnia (SD)	14,9 (11,3)	
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)	57%	
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w trakcie trwania badania (%)	bd ^a	
Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)	18%	
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ROM	
Dawkowanie	<p>ROM raz w tygodniu, we wstrzyknięciu podskórnym,</p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli pacjenci przystąpili do badania w ciągu 12 tyg. od otrzymania ostatniej dawki ROM w poprzednim badaniu i osiągnęli wzrost liczby płytek krwi ≥ 20 tys./mm³ względem wartości wyjściowej przynajmniej raz w ciągu 13-tygodniowego okresu leczenia w poprzednim badaniu (z wykluczeniem pomiarów 4 tyg. po podaniu terapii ratunkowej) – kontynuacja ustalonej dawki; pozostali pacjenci – dawka początkowa 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi 50–200 tys./mm³, dawki mogły być zmieniane aż do maksymalnej dawki 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Pacjenci, u których dawka była stabilna przez co najmniej 3 następujące po sobie tygodnie mogli samodzielnie podawać ROM</p>	
Okres leczenia	Średnia (zakres): 102 tyg. (12–184)	
Okres obserwacji	Maksymalnie 3,5 roku	

Shirasugi 2012	
Kointerwencje	<p>Pacjenci mogli kontynuować SOC w stałych dawkach i stałym schemacie podawania (GKS, danazol, azatiopryna), a terapię standardową zredukowano lub zaprzestawano, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła >50 tys./mm³;</p> <p>SOC w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu stosowano u 25/44 (57%) pacjentów</p> <p>Pacjenci mogli otrzymać terapię ratunkową, zastosowano ją u 8/44 (18%) pacjentów (GKS, IVIG, transfuzja płytek krwi lub czerwonych krwinek)</p>
Uwagi	Brak

METODYKA

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Kierunek obserwacji	Badanie prospektywne
Utrata z badania n (%)	5/44 (11%), w tym decyzja pacjenta u 2/44 (5%) oraz decyzja administracyjna u 3/44 (7%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Ocena w skali NICE	5/8
Sponsor badania	wsparcie Amgen Inc. oraz Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
Lokalizacja badania	Japonia (brak informacji o liczbie ośrodków)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, definiowana jako podwojenie liczby płytek krwi w stosunku do wartości wyjściowej w momencie włączenia do poprzedniego badania klinicznego dla ROM oraz uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³; • odsetek pacjentów, u których możliwa jest redukcja lub zaprzestanie terapii standardowej ITP (u pacjentów, którzy otrzymywali doustne GKS w stałej dawce i stałym schemacie podania podczas wizyty przesiewowej); • obecność przeciwciał przeciwko ROM; • bezpieczeństwo terapii (w tym zmiany w wynikach laboratoryjnych)
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • obecność przeciwciał przeciwko ROM oceniana w 1.tyg. oraz co 12 tyg. w trakcie trwania badania (ocena przy użyciu 2 zwalidowanych testów: immunologicznego oraz biologicznego); • brak informacji o częstotliwości pomiaru liczby płytek krwi; • brak informacji o metodzie oceny zdarzeń niepożądanych

* Do badania, poza pacjentami z badania Shirasugi 2011 (włączonego do analizy), włączano także pacjentów, którzy ukończyli badanie kliniczne II fazy nie spełniające kryteriów włączenia do analizy (badanie Kumagai 2007, J Clin Pharmacol. 2007;47:1489–97; pacjenci z tego badania stanowili 25% populacji włączonej do badania Shirasugi 2012).

a) U wszystkich pacjentów stosujących SOC na początku badania możliwa była redukcja dawki lub zaprzestanie terapii SOC, w tym u 11/25 (44%) wystąpiła >25% redukcja co najmniej jednej terapii standardowej, u 5/25 (20%) wystąpiła >50% redukcja co najmniej jednej terapii standardowej, a u 9/25 (36%) zaprzestano stosowania SOC.

I.2. Ocena wiarygodności badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Shirasugi 2011
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ROM Komparator: SOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: liczba tygodni z odpowiedzią na leczenie
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	mediana (Q1; Q3): 11 tyg. (9; 12) vs 0 tyg. (0; 0) p < 0,0001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 2:1, ze stratyfikacją, z wykorzystaniem listy randomizacyjnej i komunikacji za pośrednictwem faksu	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie zaślepienie. Pacjenci oraz badacz nie byli świadomi przydzielonej interwencji	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, dane dla I-rzędowego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich zrandomizowanych uczestników	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda odpowiednia, odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ , z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	W badaniu nie podano informacji na temat zaślepienia osób oceniających wyniki	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Miarą punktu końcowego jest uzyskanie określonej liczby płytek krwi; wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania nie wpływa na ocenę punktu końcowego	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem analizy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 109.
Ocena wiarygodności badania Shirasugi 2012 w skali NICE

Pytanie	Kuter 2013
Czy badanie było wielośrodkowe?	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	5/8

TAK = 1 / NIE = 0

I.3. Wyniki badań

W badaniu Shirasugi 2011 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla podgrupy pacjentów z zachowaną śledzioną. Z kolei wyniki bezpieczeństwa z badania Shirasugi 2011, jak również wyniki

skuteczności oraz bezpieczeństwa z badania Shirasugi 2012 obejmują populację ogólną z badań, tj. pacjentów z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL.

I.3.1. Shirasugi 2011

W badaniu Shirasugi 2011 po 12 tyg. terapii odpowiedź na leczenie uzyskało 58% pacjentów leczonych ROM, podczas gdy żaden z pacjentów leczonych SOC nie uzyskał odpowiedzi na leczenie. Wyniki parametru względnego (RR) wskazują na brak istotności statystycznej dla porównania ROM vs SOC, jednakże wartość NNT wynosi 2 [2; 4] (Aneks I.3.1.1).

Pomiędzy ROM oraz SOC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka zgonów (Aneks I.3.1.2). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu ROM należały zdarzenia niespecyficzne, takie jak zapalenie nosa i gardła (41%) lub ból głowy (32%). W badaniu nie odnotowano żadnego zdarzenia zakrzepowego lub zakrzepowo-zatorowego, ani żadnego zdarzenia związanego z włóknieniem szpiku kostnego.

I.3.1.1 Skuteczność terapii

Tabela 110.
Odpowiedź na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledzioną)

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	
Odpowiedź na leczenie	PLT \geq 50 tys./mm ³ , z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej	7/12 (58%)	0/7 (0%)	9,23 [0,61; 140,67]	2 [2; 4]	bd

PLT – liczba płytek krwi

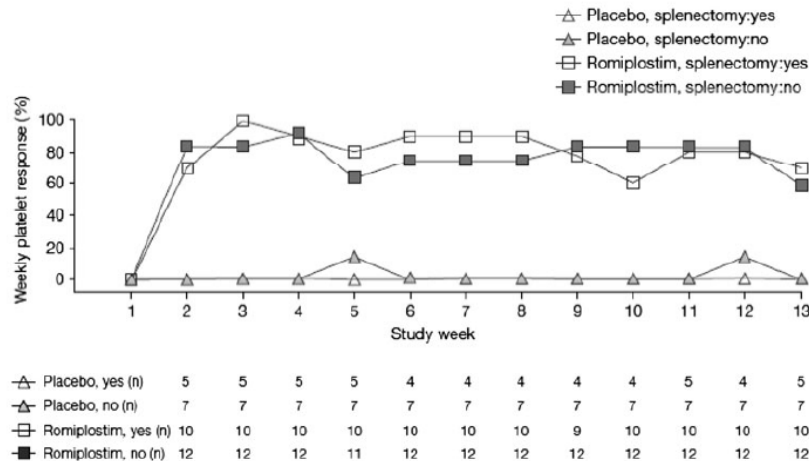
Okres obserwacji: 12 tyg. Dane odczytano z wykresu (Wykres 7).

* Grupa kontrolna w badaniu Shirasugi 2011 to PLC, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 7.

Odpowiedź na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledzioną)



Źródło: Shirasugi 2011. Okres obserwacji: 12 tyg.

Tabela 111.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledzioną)

Punkt końcowy	ROM		SOC		ROM vs SOC	Wartość p**
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	MD [95%CI]	
Liczba tygodni z odpowiedzią na leczenie	12	10,5 tyg. (bd)	7	0 tyg. (bd)	bd	bd

Odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm³, z wykluczeniem oznaczeń liczby płytek krwi w ciągu 4 tyg. po zastosowaniu terapii ratunkowej.

Okres obserwacji: 12 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Shirasugi 2011 to PLC, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

I.3.1.2 Bezpieczeństwo terapii**Tabela 112.**

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
AE ogółem	20/22 (91%)	11/12 (92%)	0,99 [0,80; 1,23]	-0,01 [-0,20; 0,19]
AE 3. stopnia	2/22 (9%)	1/12 (8%)	1,09 [0,11; 10,83]	0,01 [-0,19; 0,20]
AE uznane za związane z leczeniem	9/22 (41%)	4/12 (33%)	1,23 [0,48; 3,16]	0,08 [-0,26; 0,41]
SAE ogółem	2/22 (9%)	1/12 (8%)	1,09 [0,11; 10,83]	0,01 [-0,19; 0,20]
SAE uznane za związane z leczeniem	0/22 (0%)	0/12 (0%)	ND	ND

Okres obserwacji: 12 tyg.

* Grupa kontrolna w badaniu Shirasugi 2011 to PLC, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

Tabela 113.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Zapalenie nosa i gardła	9/22 (41%)	2/12 (17%)	2,45 [0,63; 9,57]	0,24 [-0,05; 0,54]
Ból głowy	7/22 (32%)	2/12 (17%)	1,91 [0,47; 7,78]	0,15 [-0,14; 0,44]
Obrzęk obwodowy	4/22 (18%)	0/12 (0%)	5,09 [0,30; 87,20]	0,18 [-0,02; 0,39]
Ból pleców	3/22 (14%)	0/12 (0%)	3,96 [0,22; 70,77]	0,14 [-0,06; 0,33]
Ból kończyn	3/22 (14%)	0/12 (0%)	3,96 [0,22; 70,77]	0,14 [-0,06; 0,33]
Złe samopoczucie	1/22 (5%)	2/12 (17%)	0,27 [0,03; 2,71]	-0,12 [-0,35; 0,11]
Stłuczenie	0/22 (0%)	2/12 (17%)	0,11 [0,01; 2,18]	-0,17 [-0,40; 0,07]
Nefrokalcynoza	2/22 (9%)	0/12 (0%)	2,83 [0,15; 54,50]	0,09 [-0,09; 0,27]
Oparzenie termiczne	2/22 (9%)	0/12 (0%)	2,83 [0,15; 54,50]	0,09 [-0,09; 0,27]
Trombocytopenia	2/22 (9%)	0/12 (0%)	2,83 [0,15; 54,50]	0,09 [-0,09; 0,27]
Zmęczenie	2/22 (9%)	0/12 (0%)	2,83 [0,15; 54,50]	0,09 [-0,09; 0,27]

Okres obserwacji: 12 tyg.

Raportowano AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup oraz AE występujące o $>5\%$ częściej w ramieniu ROM niż SOC.

* Grupa kontrolna w badaniu Shirasugi 2011 to PLC, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

Tabela 114.

Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Ból głowy	5/22 (23%)	1/12 (8%)	2,73 [0,36; 20,74]	0,14 [-0,09; 0,38]
Zmęczenie	2/22 (9%)	0/12 (0%)	2,83 [0,15; 54,50]	0,09 [-0,09; 0,27]
Ból kończyn	2/22 (9%)	0/12 (0%)	2,83 [0,15; 54,50]	0,09 [-0,09; 0,27]

Okres obserwacji: 12 tyg.

Raportowano AE występujące o $>5\%$ częściej w ramieniu ROM niż SOC. Wszystkie raportowane AE były o łagodnym stopniu nasilenia.

* Grupa kontrolna w badaniu Shirasugi 2011 to PLC, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

Tabela 115.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Trombocytopenia	1/22 (5%)	0/12 (0%)	1,70 [0,07; 38,69]	0,05 [-0,11; 0,20]
Krwotok podjączynówkowy	1/22 (5%)	1/12 (8%)	0,55 [0,04; 7,96]	-0,04 [-0,22; 0,14]
Krwotok z przewodu pokarmowego	0/22 (0%)	1/12 (8%)	0,19 [0,01; 4,30]	-0,08 [-0,28; 0,11]
Krwotok mózgowy	0/22 (0%)	1/12 (8%)	0,19 [0,01; 4,30]	-0,08 [-0,28; 0,11]

Okres obserwacji: 12 tyg.

Raportowano wszystkie SAE.

* Grupa kontrolna w badaniu Shirasugi 2011 to PLC, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

Tabela 116.

Ryzyko zgonu dla porównania ROM vs SOC* w terapii ITP (badanie Shirasugi 2011; populacja z zachowaną śledzioną)

Punkt końcowy	ROM	SOC	ROM vs SOC		Wartość p**
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
Zgon	0/12 (0%)	0/7 (0%)	ND	ND	bd

PLT – liczba płytek krwi

Okres obserwacji: 12 tyg. Dane odczytano z wykresu (Wykres 7).

* Grupa kontrolna w badaniu Shirasugi 2011 to PLC, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej dopuszczano stosowanie terapii standardowej (SOC).

** Wartość p raportowana przez autorów badania.

I.3.2. Shirasugi 2012

W badaniu Shirasugi 2012 odpowiedź na leczenie ROM uzyskało 96% populacji z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL (Aneks I.3.2.1). Częstość występowania krwawień wynosiła 46%, a krwawienia te miały w większości nasilenie łagodne i umiarkowane (ciężkie krwawienia występowały u 7% pacjentów; Aneks I.3.2.1)

W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu ani żadnego zdarzenia niepożądanego specjalnego zainteresowania, tj. nowotworu układu krwiotwórczego, zespołu mielodysplastycznego, trombocytozy lub zdarzenia związanego z włóknieniem szpiku kostnego. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia niespecyficzne, m.in. zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy (Aneks I.3.2.2).

I.3.2.1 Skuteczność terapii

Tabela 117.

Odpowiedź na leczenie ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	Definicja odpowiedzi na leczenie	ROM
		n/N (%)
Odpowiedź na leczenie	Podwojenie liczby płytek krwi w stosunku do wartości wyjściowej w momencie włączenia do poprzedniego badania klinicznego dla ROM oraz uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 tys./mm ³ ;	42/44 (96%)

Maksymalny okres obserwacji wyniósł 3,5 roku.

Pacjenci z zachowaną śledzioną stanowili 61% populacji.

Tabela 118.

Częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledzioną oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Krwawienia ogółem	20/44 (46%)
Ciężkie krwawienia	3/44 (7%)

Maksymalny okres obserwacji wyniósł 3,5 roku.

Pacjenci z zachowaną śledzioną stanowili 61% populacji.

I.3.2.2 Bezpieczeństwo terapii

Tabela 119.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
AE ogółem	44/44 (100%)
AE uznane za związane z leczeniem	27/44 (61%)
AE prowadzące do zgonu	0/44 (0%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0/44 (0%)
SAE ogółem	9/44 (21%)
SAE uznane za związane z leczeniem	1/44 (0%) ^a

Maksymalny okres obserwacji wynosił 3,5 roku.

Pacjenci z zachowaną śledziona stanowili 61% populacji.

a) Krwotok z jamy ustnej.

Tabela 120.

Zdarzenia niepożądane (AE) dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Zapalenie nosa i gardła	2,1
Ból głowy	0,7
Ból pleców	0,3
Stłuczenie	0,3
Złe samopoczucie	0,3

Maksymalny okres obserwacji wynosił 3,5 roku.

Pacjenci z zachowaną śledziona stanowili 61% populacji.

Raportowano najczęściej występujące AE (brak szczegółowych informacji).

Tabela 121.

Zdarzenia niepożądane (AE) uznane za związane z leczeniem dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Ból głowy	0,52
Ból pleców	0,13
Złe samopoczucie	0,13
Układowe zawroty głowy	0,09

Maksymalny okres obserwacji wynosił 3,5 roku.

Pacjenci z zachowaną śledziona stanowili 61% populacji.

Raportowano najczęściej występujące AE (brak szczegółowych informacji).

Tabela 122.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Niedokrwistość krwotoczna	1/44 (2%)
Trombocytopenia	1/44 (2%)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1/44 (2%)
Konwulsje	1/44 (2%)
Przejściowy atak niedokrwienny	1/44 (2%)
Krwawienie z nosa	1/44 (2%)
Tętniak śródczaszkowy	1/44 (2%)
Zwężenie kanału kręgosłupa lędźwiowego	1/44 (2%)
Potransfuzyjna reakcja alergiczna	1/44 (2%)
Stolce smoliste (ang. <i>melena</i>)	1/44 (2%)
Krwotok z jamy ustnej	1/44 (2%) ^a
Krwiak podskórny	1/44 (2%)
Rana	1/44 (2%)
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	1/44 (2%)

Maksymalny okres obserwacji wynosił 3,5 roku.

Pacjenci z zachowaną śledziona stanowili 61% populacji.

Raportowano wszystkie SAE.

a) SAE uznane za związane z leczeniem.

Tabela 123.

Częstość występowania zgonu dla ROM w terapii ITP (badanie Shirasugi 2012; populacja ogółem, tj. z zachowaną śledziona oraz po zabiegu SPL)

Punkt końcowy	ROM
	n/N (%)
Zgon	0/44 (0%)

Maksymalny okres obserwacji wynosił 3,5 roku.

Pacjenci z zachowaną śledziona stanowili 61% populacji.