

ANALIZA DODATKOWA



**PORÓWNANIE ROMIPLOSTYMU (NPLATE®)
Z ELTROMBOPAGIEM (REVOLADE®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ
IMMUNOLOGICZNĄ**

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: 28 kwietnia 2022 roku

Niniejsza analiza stanowi uzupełnienie raportu HTA na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.14.2022.MR.10 dotyczącą uwzględnienia dodatkowego komparatora nieobjętego finansowaniem ze środków publicznych w momencie składania wniosku o refundację produktu leczniczego Nplate.

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

Zamawiającego reprezentowała:

██████████

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WPROWADZENIE	6
2. ANALIZA KLINICZNA	7
2.1. Cel i zakres analizy.....	7
2.2. Metodyka	8
2.2.1. Wyszukiwanie i kryteria kwalifikacji badań	8
2.2.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	9
2.2.3. Analiza wyników.....	10
2.3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych.....	10
2.4. Analiza homogeniczności badań	13
2.5. Wyniki porównania pośredniego ROM vs ELT	18
2.5.1. Skuteczność terapii	18
2.5.2. Bezpieczeństwo terapii	20
3. ANALIZA EKONOMICZNA.....	25
3.1. Cel analizy.....	25
3.2. Uzasadnienie metodyki analizy	25
3.3. Sposób przeprowadzenia obliczeń	26
3.4. Dane wejściowe do analizy.....	27
3.4.1. Dawkowanie leków.....	27
3.4.2. Koszty leków	28
3.4.3. Koszty podania leków	28
3.4.4. Koszty monitorowania	29
3.5. Wyniki.....	29
3.5.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	30
3.5.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	31
4. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET	33
4.1. Cel analizy.....	33
4.2. Dane i założenia	33
4.2.1. Populacja	33
4.2.2. Koszty	34
4.3. Wyniki.....	35
4.3.1. Populacja docelowa	35
4.3.2. Scenariusz istniejący.....	36

4.3.3.	Scenariusz nowy	37
4.3.4.	Wydatki inkrementalne.....	38
4.3.5.	Podsumowanie.....	40
5.	BIBLIOGRAFIA	41
6.	SPIS TABEL.....	45
ANEKS A.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORA	47
A.1.	Romiplostym.....	47
A.2.	Eltrombopag	50
ANEKS B.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	54
ANEKS C.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH.....	58
A.1.	Kuter 2008a	58
C.1.	Kuter 2010.....	62
C.2.	RAISE.....	66
ANEKS D.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	70
D.1.	Kuter 2008a	70
D.2.	Kuter 2010.....	73
D.3.	RAISE.....	76
ANEKS E.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	79

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
ELT	Eltrombopag
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized clinical trial</i>)
ROM	Romiplostym
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
SPL	Splenektomia
TPO-RA	Agoniści receptora trombopoetyny (<i>Thrombopoietin receptor agonists</i>)

1. Wprowadzenie

stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*) załączono raport HTA, w którym wnioskowaną interwencję porównano z aktualną praktyką kliniczną obejmującą terapie standardowe (SOC, ang. *standard of care*) refundowane w omawianym wskazaniu, które stanowiły komparator dla Nplate na dzień złożenia wniosku.

Natomiast od 1 listopada 2021 roku produkt leczniczy Revolade® (eltrombopag) został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.97 w populacji chorych z zachowaną śledzioną i niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, u których obecne są przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie [1]. Populacja ta jedynie częściowo pokrywa się z populacją objętą wnioskiem o refundację romiplostymu¹. Na podstawie danych literaturowych szacuje się, że wśród pacjentów z populacji docelowej dla romiplostymu niecałe 14% chorych może mieć medyczne przeciwwskazania do przeprowadzenia zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii), których obecność umożliwi refundację eltrombopagu [2, 3].

W związku z powyższym, w ramach odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie AOTMiT nr OT.4231.14.2022.MR.10 zdecydowano o przygotowaniu niniejszej analizy dodatkowej porównującej romiplostym z eltrombopagiem w obszarach oceny klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

¹ Populacja objęta wnioskiem o refundację romiplostymu to dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną:

- 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.

2. Analiza kliniczna

2.1. Cel i zakres analizy

Celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem (Revolade®) stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy, którzy zgodnie z programem lekowym B.97 mają aktualnie dostęp do TPO-RA (w tym romiplostymu) tj. pacjenci po niepowodzeniu terapii ITP będący po przebytych zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii, SPL) [4].

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej (PICOS) dla porównania ROM vs ELT

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 lub pojawieniem się klinicznie istotnych objawów ubocznych leczenia kortykosteroidami oraz • z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię.*
Interwencja	Romiplostym (Nplate®)
Komparatory	Eltrombopag (Revolade®)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (przejściowa 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).

* 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, w tym romiplostymu, tj. pacjenci po niepowodzeniu terapii ITP będący po przebytych zabiegu usunięcia śledziony (splenektomii, SPL).

2.2. Metodyka

2.2.1. Wyszukiwanie i kryteria kwalifikacji badań

Do niniejszej analizy klinicznej kwalifikowano randomizowane badania kliniczne dla porównań ROM vs SOC oraz ELT vs SOC umożliwiające przeprowadzenie porównania ROM z ELT.

Włączano 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 – przeszukanie do porównania pośredniego ROM vs ELT

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z przebyłą przynajmniej jedną terapią ITP, • nie poddani zabiegowi usunięcia śledziony (splenektomii). <p>W pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICOS (Rozdz. 2.1), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</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>	• X
Interwencja	Romiplostym Eltrombopag	• X
Komparatory	Terapia standardowa (SOC, ang. <i>standard of care</i>)	• X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (przejściowa oraz trwała), • remisja choroby, • krwawienia, • niepowodzenie terapii, • konieczność przeprowadzenia splenektomii, • zgony, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów. 	• X
Metodyka	• Badania kliniczne z randomizacją	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne.
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

Podstawą do identyfikacji i kwalifikacji badań do niniejszej analizy dodatkowej były przeglądy systematyczne baz informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed)
- EMBASE
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials)

przeprowadzone w ramach:

- analizy klinicznej dla romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP z 2021 roku [5], oraz
- analizy klinicznej dla eltrombopagu (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii z 2018 roku [6].

Szczegółowe informacje odnośnie do metodyki przeszukań przedstawiono w Rozdz. 2, a strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksach A ww. dokumentów. W toku prac nad niniejszą analizą przeprowadzono ponadto aktualizację przeszukań przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej dla eltrombopagu [6] (Aneks B).

2.2.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych 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* [7]. 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 [8, 9] (Aneks).

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).

2.2.3. Analiza wyników

Charakterystyka badań i ocena ich wiarygodności, ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy oraz analiza statystyczna zostały przeprowadzone przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ww. podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR). Wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera: interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (SOC) wyznaczając ryzyko względne (RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków [10].

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).

2.3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

Do analizy klinicznej w oparciu o przeszukania systematyczne [5, 6] włączono:

- 2 badania randomizowane przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów z ITP nie poddanych zabiegowi SPL porównujące ROM z SOC (**Kuter 2008a² oraz Kuter 2010**, Tabela 3),
- 1 badanie randomizowane przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów z ITP zawierające wyniki dla subpopulacji pacjentów nie poddanych zabiegowi SPL porównujące ELT z SOC (**RAISE**, Tabela 4).

W wyniku przeszukania systematycznego na potrzeby analizy klinicznej dla eltrombopagu (Revolade®) [6] w terapii dorosłych pacjentów z ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii z 2018 roku

² W ramach publikacji Kuter 2008 [11] 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).

zidentyfikowano ponadto 2 badania randomizowane porównujące ELT z SOC (Bussel 2007 oraz Bussel 2009). Z uwagi na bardzo krótki okres interwencji w obu badaniach (6 tygodni) zdecydowano o nieuwzględnieniu tych badań w dalszej analizie i porównaniu pośrednim [12, 13] (Tabela 5). W toku prac nad niniejszą analizą nie zidentyfikowano nowych badań RCT spełniających kryteria kwalifikacji (Rysunek 1, Aneks B).

Eltrombopag od 1 listopada 2021 roku został objęty refundacją w populacji chorych z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, u których obecne są przeciwwskazania do wykonania splenektomii w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie [1]. W badaniach włączonych do niniejszej analizy nie odnaleziono wyników dla tak zdefiniowanej subpopulacji pacjentów, stąd porównanie obu terapii ROM vs ELT zostanie przeprowadzone na populacjach chorych z ITP z zachowaną śledzioną.

Tabela 3.
Publikacje włączone do porównania pośredniego dla ROM

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
RCT Kuter 2008a			
1.	Kuter 2008 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[11]
2.	George 2007	Abstrakt konferencyjny	[14]
3.	George 2009	Publikacja pełnotekstowa	[15]
4.	Jamali 2009	Publikacja pełnotekstowa	[16]
5.	Kuter 2007	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 2010 [*]	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]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
22.	Rummel 2009	Abstrakt konferencyjny	[35]
23.	Rummel 2010	Abstrakt konferencyjny	[36]
24.	Rummel 2011	Abstrakt konferencyjny	[37]
25.	Stasi 2009a	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]

* 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*).

Tabela 4.
Publikacje włączone do porównania pośredniego dla ELT

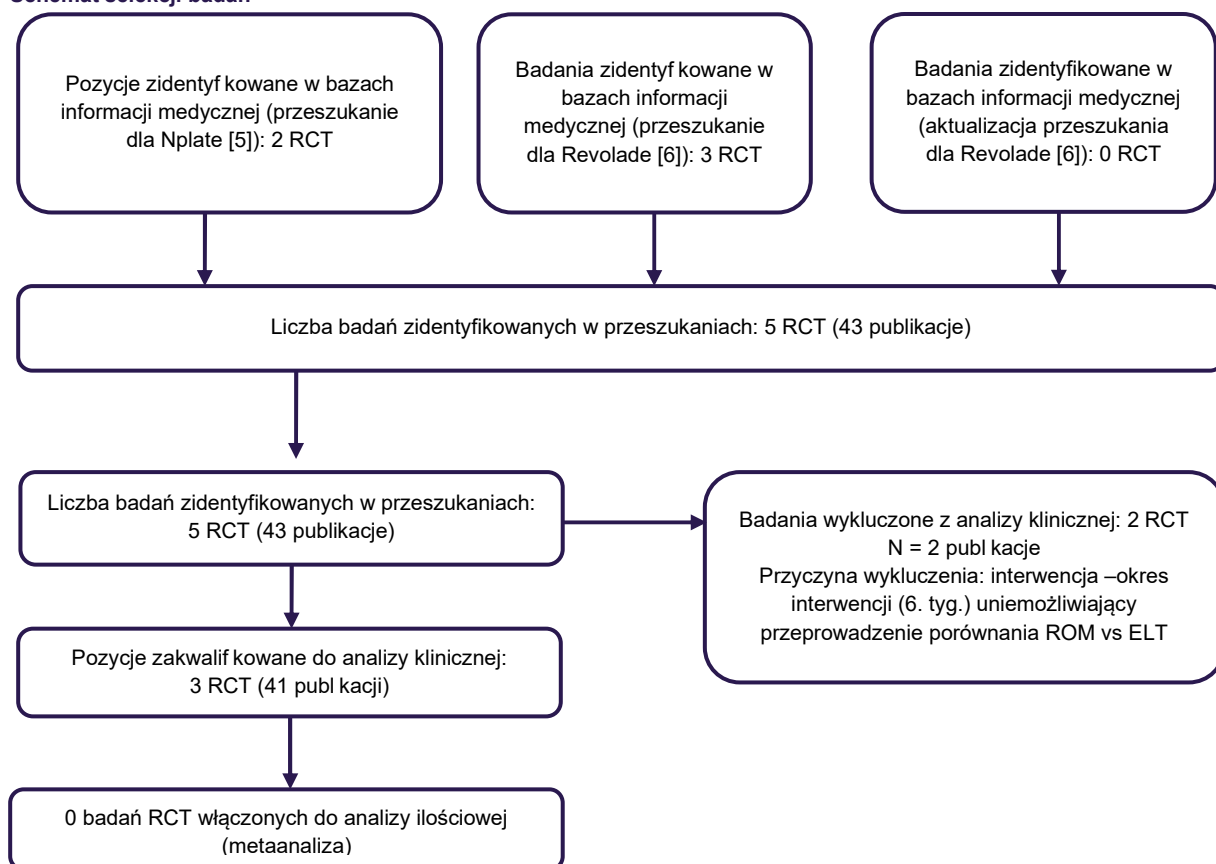
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
RCT RAISE			
1.	Cheng 2011*	Publikacja pełnotekstowa	[43]
2.	Stasi 2009b	Abstrakt konferencyjny	[44]
3.	Olney 2010	Abstrakt i poster konferencyjny	[45]
4.	Cheng 2009	Abstrakt konferencyjny	[46]
5.	Pabinger 2010	Abstrakt konferencyjny	[47]
6.	NCT00370331	Raport z clinicaltrials.gov	[48]
7.	EudraCT 2006-000470-78	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[49]
8.	GSK TRA102537	Raport ze strony producenta leku	[50]
9.	EMA 2010	Raport EMA	[51]
10.	EMA 2016	Raport EMA	[52]
11.	NICE 2012	Raport NICE	[53]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

Tabela 5.
Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Przyczyna wykluczenia	Ref.
1.	Bussel 2007	Okres interwencji uniemożliwiający porównanie terapii ROM z ELT	[12]
2.	Bussel 2009	Okres interwencji uniemożliwiający porównanie terapii ROM z ELT	[13]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań



2.4. Analiza homogeniczności badań

Wszystkie włączone do analizy badania były wielośrodkowymi randomizowanymi próbami klinicznymi (typ badania IIA wg AOTMiT). Badanie Kuter 2008a oraz badanie RAISE zaprojektowano jako badanie z podwójnym zaślepieniem, natomiast badanie Kuter 2010 było badaniem otwartym. Wszystkie badania miały na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa ROM lub ELT w porównaniu z SOC wśród dorosłych pacjentów z ITP (Tabela 6).

Tabela 6.
Schemat leczenia w badaniach randomizowanych

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

Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu RAISE była zbliżona do liczebności pacjentów z badania Kuter 2010 (197 vs 234 pacjentów), z kolei w badaniu Kuter 2008a brało udział mniej chorych (62 pacjentów). Okres interwencji w badaniu RAISE wynosił 26 tyg. i był zbliżony do okresu interwencji

z badania Kuter 2008a (24 tyg.), z kolei okres interwencji w badaniu Kuter 2010 był dłuższy (52 tyg.; Tabela 7).

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie metodyki

Metodyka	Kuter 2008a	Kuter 2010	RAISE
Porównanie	ROM vs SOC	ROM vs SOC	ELT vs SOC
Liczba pacjentów	41 vs 21	157 vs 77	135 vs 62
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	<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).

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.

d) Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ELT (badanie EXTEND).

Oceniane badania były w większości spójne pod względem charakterystyk populacji (Tabela 8), oprócz wyjściowego poziomu płytek krwi u pacjentów, która w badaniu RAISE była niższa niż w badaniach dla ROM. Badania Kuter 2008a oraz Kuter 2010 obejmowały wyłącznie populację pacjentów, którzy nie przebyli zabiegu usunięcia śledziony (SPL). Z kolei w badaniu RAISE pacjenci z zachowaną śledzioną stanowili 64% populacji, jednakże w badaniu przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa dla subpopulacji z zachowaną śledzioną.

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie populacji

Charakterystyka	Kuter 2008a		Kuter 2010		RAISE	
	ROM	SOC	ROM	SOC	ELT	SOC
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	52 (21–80)	46 (23–88)	58 (18–90)	57 (18–86)	47 (bd)	53 (bd)
Płeć (% kobiet)	66%	76%	54%	60%	69%	69%
Rasa biała (%)	76%	86%	87%	90%	75%	71%
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)	bd	bd
Pacjenci niepoddani SPL (%)	100%	100%	100%	100%	63% ^c	66% ^c
≥1	100%		100%		100%	

Charakterystyka	Kuter 2008a		Kuter 2010		RAISE		
	ROM	SOC	ROM	SOC	ELT	SOC	
Liczba poprzednich terapii (%)	≥2	bd	70%	78%	78%	81%	
	≥3	37%	24%	bd	56%	52%	
Poprzednie leczenie (%)	GKS	90% ^a	90% ^a	97%	96%	88%	90%
	IVIG	bd ^b	bd ^b	57%	64%	bd	bd
	IV anty-D	49% ^a	29% ^a	16%	17%	bd	bd
	Winkrystyna lub winblastyna	0% ^a	0% ^a	2%	4%	bd	bd
	Rytuksymab	32% ^a	24% ^a	20%	31%	bd	bd
Liczba płytek krwi, tys./mm ³ , mediana (zakres)	19 (2–29)	19 (5–31)	33 (1–123)	27 (2–62)	16 (8–22)	16 (9–24)	

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.

c) W badaniu przedstawiono wyniki skuteczności dla populacji pacjentów z zachowaną śledzioną.

W badaniach Kuter 2008a oraz RAISE umożliwiono pacjentom kontynuację standardowej terapii ITP rozpoczętej przed włączeniem do badań, pod warunkiem stosowania stabilnych dawek leków – w badaniu Kuter 2008a GKS, azatiopryny lub danazolu, a w badaniu RAISE m.in. cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub danazolu. Z kolei w badaniu Kuter 2010 w ramach 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. We wszystkich badaniach w nagłych przypadkach dopuszczano możliwość zastosowania terapii ratunkowej zwiększającej liczbę płytek krwi (Tabela 9).

Tabela 9.
Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie interwencji

Charakterystyka	Kuter 2008a	Kuter 2010	RAISE
Rodzaj terapii standardowej (SOC) ^a	<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 	<ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna, • mykofenolan mofetylu, • danazol^c
Terapia ratunkowa	TAK (17% vs 62%)	TAK (bd o odsetkach)	TAK (18% vs 40%)
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 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki SOC, • zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi, • transfuzja płytek krwi lub SPL

a) W badaniach Kuter 2008a oraz RAISE dopuszczano możliwość kontynuowania terapii rozpoczętych przed badaniem.

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

c) W badaniu nie określono składu SOC, wymienione terapie podano jako przykład (w kryteriach włączenia do badania podano informację, że dopuszczano stosowanie leków i terapii dodatkowych, rozpoczętych przed włączeniem do badania, pod warunkiem stałej dawki przez ≥4 tyg. przed randomizacją (≥3 mies. dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu oraz danazolu) oraz braku zmian w sposobie dawkowania przez pierwsze 6 tyg. badania).

Badanie RAISE było spójne z badaniem Kuter 2008a odnośnie do definicji ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej). Jednakże trzeba zaznaczyć, że w badaniu RAISE wyniki dla ogólnej odpowiedzi na leczenie pochodzą z analizy post-hoc przedstawionej w raporcie NICE, natomiast w samej publikacji do badania RAISE odpowiedź na leczenie (będącą pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu) definiowano inaczej (Tabela 10). W badaniu RAISE raportowano niepowodzenie terapii definiowane jako konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL, co było spójne z badaniem Kuter 2010 (w badaniu Kuter 2008a nie zdefiniowano takiego punktu końcowego). We wszystkich badaniach raportowano ponadto częstość występowania krwawień, które w badaniach RAISE oraz Kuter 2010 oceniano wg 5-punktowej skali CTCAE, natomiast w badaniu Kuter 2008a wg 5-punktowej skali opracowanej na potrzeby badania (Tabela 10).

Tabela 10.

Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności

Punkt końcowy	Kuter 2008a	Kuter 2010	RAISE
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	Uzyskanie liczby płytek krwi w zakresie 50 tys./mm ³ do 400 tys./mm ³ podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 26 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej
Ogólna odpowiedź na leczenie	Odpowiedź trwała lub odpowiedź przejściowa	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego	Odpowiedź trwała lub odpowiedź przejściowa
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	Uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 –400 tys./mm ³ , utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej ^a
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	Uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50 –400 tys./mm ³ , utrzymujące się przez co najmniej 4 następujące po sobie tyg. w jakimkolwiek momencie 6 mies. okresu leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej ^a
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	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego
Zabieg SPL	Brak tak zdefiniowanego punktu końcowego	Konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL	Konieczność przeprowadzenia zabiegu SPL
Krwawienia			
Krwawienia ≥ 2. lub ≥ 3. stopnia	wg 5-punktowej skali opracowanej na potrzeby badania	wg 5-punktowej skali CTCAE	wg 5-punktowej skali CTCAE

a) Analiza post-hoc. Dane z raportu NICE 2012.

Badania RAISE oraz Kuter 2008a były spójne pod względem wyników uzyskanych w grupie referencyjnej odnośnie do odsetków pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (Tabela 11). Pomiędzy badaniami RAISE oraz Kuter 2010 zaobserwowano różnice w wynikach odnośnie do odsetków pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie SPL. Ponadto w badaniu Kuter 2008a odnotowano większy w porównaniu do pozostałych badań odsetek pacjentów z krwawieniami ≥ 2 . stopnia, jednak mogło to być spowodowane różnicami w zakresie definicji tego punktu końcowego (różne skale oceny nasilenia krwawień).

Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badaniach oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 12).

Tabela 11.

Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych (SOC) – populacja z zachowaną śledzioną

Punkt końcowy	Kuter 2008a	Kuter 2010	RAISE
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)			
Odpowiedź na leczenie	ND	bd ^c	bd
Ogólna odpowiedź na leczenie	3/21 (14%)	ND	6/41 (15%) ^d
Trwała odpowiedź na leczenie	1/21 (5%)	ND	3/41 (7%)
Przejściowa odpowiedź na leczenie	2/21 (10%) ^a	ND	3/41 (7%) ^a
Niepowodzenie terapii	ND	23/77 (30%)	ND
Zabieg SPL	ND	15/77 (20%) ^e	0/41 (0%)
Krwawienia, n/N (%)			
Krwawienia ≥ 2 . stopnia	6/20 (30%) ^b	13/75 (17%)	5/41 (12%)
Krwawienia ≥ 3 . stopnia	1/20 (5%) ^b	5/75 (7%)	2/41 (5%)

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

b) Dane z raportu EMA 2008.

c) 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.

d) Populacja ITT. W badaniu podano także wyniki dla populacji PP.

e) Konieczność przeprowadzenia SPL z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania. W badaniu raportowano także konieczność przeprowadzenia SPL z włączeniem pacjentów utraconych z badania: 28/77 (36%). W analizie tej 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.

Tabela 12.

Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2)

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

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

PODSUMOWANIE

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy badania różnią się pomiędzy sobą odnośnie do metodyki, populacji, definicji ocenianych punktów końcowych oraz wyników uzyskiwanych w grupie referencyjnej. W zakresie metodyki największa heterogeniczność dotyczyła długości okresu interwencji, liczebności pacjentów włączonych do badań, a także obecności podwójnego zaślepienia. W zakresie populacji pomiędzy badaniami zaobserwowano różnicę w wyjściowym poziomie płytek krwi u pacjentów. Badania włączone do analizy różniły się między sobą definicjami ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii. Różnice dotyczyły zarówno definicji odpowiedzi na leczenie, jak i sposobu oceny nasilenia krwawień. W zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych badań (SOC) heterogeniczność wykazano odnośnie do odsetków pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie SPL, a także odnośnie do odsetków pacjentów z krwawieniami ≥ 2 . stopnia. Główny wpływ na te różnice mogły mieć rozbieżności w definicjach punktów końcowych pomiędzy badaniami. Mimo stwierdzonych pewnych różnic pomiędzy badaniami, zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego metodą Büchera, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej ROM względem ELT. Niemniej jednak wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością. W związku z dużą heterogenicznością pomiędzy badaniami dla ROM vs SOC podstępiono od ilościowej kumulacji (metaanalizy) wyników z obu badań, natomiast wyniki każdego z tych badań osobno porównano z wynikami badania dla ELT vs SOC.

2.5. Wyniki porównania pośredniego ROM vs ELT

2.5.1. Skuteczność terapii

W porównaniu pośrednim metodą Büchera **nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi ROM oraz leczonymi ELT** w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej), częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia, a także konieczności zastosowania terapii ratunkowej (Tabela 13).

Tabela 13.
Skuteczność terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT – populacja z zachowaną śledzioną

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (trwała lub przejściowa) – populacja ITT badania RAISE^{a,c}				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	24	36/41 (88%)	3/21 (14%)	6,15 [2,14; 17,63]
ELT vs SOC ^a	26	61/85 (72%)	6/41 (15%)	4,90 [2,31; 10,39]
ROM vs ELT	24 vs 26	x	x	1,26 [0,34; 4,58]
Ogólna odpowiedź na leczenie (trwała lub przejściowa) – populacja PP badania RAISE^{b,c}				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	24	36/41 (88%)	3/21 (14%)	6,15 [2,14; 17,63]
ELT vs SOC ^b	26	51/58 (88%)	5/27 (19%)	4,75 [2,14; 10,54]

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
ROM vs ELT	24 vs 26	x	x	1,29 [0,35; 4,86]
Trwała odpowiedź na leczenie – populacja ITT badania RAISE^{a,c}				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^d	24	25/41 (61%)	1/21 (5%)	12,80 [1,86; 88,07]
ELT vs SOC ^a	26	43/85 (51%)	3/41 (7%)	6,91 [2,28; 20,97]
ROM vs ELT	24 vs 26	x	x	1,85 [0,20; 17,14]
Trwała odpowiedź na leczenie – populacja PP badania RAISE^{b,c}				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^d	24	25/41 (61%)	1/21 (5%)	12,80 [1,86; 88,07]
ELT vs SOC ^b	26	38/58 (66%)	3/27 (11%)	5,90 [2,00; 17,42]
ROM vs ELT	24 vs 26	x	x	2,17 [0,24; 19,81]
Przejęciowa odpowiedź na leczenie – populacja ITT badania RAISE^{a,c}				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^d	24	11/41 (27%)	2/21 (10%) ^h	2,82 [0,69; 11,56]
ELT vs SOC ^a	26	18/85 (21%)	3/41 (7%)	2,89 [0,90; 9,27]
ROM vs ELT	24 vs 26	x	x	0,98 [0,16; 6,08]
Przejęciowa odpowiedź na leczenie – populacja PP badania RAISE^{b,c}				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^d	24	11/41 (27%)	2/21 (10%) ^h	2,82 [0,69; 11,56]
ELT vs SOC ^b	26	13/58 (22%)	2/27 (7%)	3,03 [0,73; 12,48]
ROM vs ELT	24 vs 26	x	x	0,93 [0,13; 6,88]
Krwawienia ≥2. stopnia				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^e	24	4/42 (10%)	6/20 (30%)	0,32 [0,10; 1,0002]
ROM vs SOC (Kuter 2010)	52	20/154 (13%)	13/75 (17%)	0,75 [0,39; 1,42]
ELT vs SOC ^f	26	8/85 (9%)	5/41 (12%)	0,77 [0,27; 2,21]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	24 vs 26	x	x	0,42 [0,09; 1,98]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	52 vs 26	x	x	0,97 [0,28; 3,35]
Krwawienia ≥3. stopnia				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^e	24	2/42 (5%)	1/20 (5%)	0,95 [0,09; 9,89]
ROM vs SOC (Kuter 2010)	52	5/154 (3%)	5/75 (7%)	0,49 [0,15; 1,63]
ELT vs SOC ^f	26	3/85 (4%)	2/41 (5%)	0,72 [0,13; 4,16]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	24 vs 26	x	x	1,32 [0,07; 24,45]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	52 vs 26	x	x	0,68 [0,08; 5,58]
Zastosowanie terapii ratunkowej				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	24	7/41 (17%)	13/21 (62%)	0,28 [0,13; 0,59]
ELT vs SOC ^g	26	14/85 (16%)	15/41 (37%)	0,45 [0,24; 0,84]
ROM vs ELT	24 vs 26	x	x	0,62 [0,23; 1,66]
Konieczność przeprowadzenia SPL				
ROM vs SOC (Kuter 2010) ⁱ	52 ⁱ	14/157 (9%)	28/77 (36%)	0,25 [0,14; 0,44]
	52 ^j	2/157 (1%)	15/77 (20%)	0,07 [0,02; 0,28]
ELT vs SOC	26	0/85 (0%)	0/41 (0%)	ND (0 vs 0 zdarzeń)

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
ROM vs ELT	52 vs 26	x	x	ND

Wyniki dla ELT vs SOC pochodzą z badania RAISE; OB – okres obserwacji;

a) Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT z badania RAISE (analiza *post-hoc*). Dane z raportu NICE 2012. Odsetki pacjentów z przejściową odpowiedzią na leczenie obliczono jako różnicę pomiędzy odsetkami pacjentów z ogólną oraz trwałą odpowiedzią na leczenie.

b) Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem populacji PP z badania RAISE (analiza *post-hoc*). Dane z publikacji Stasi 2009. Odsetki pacjentów z przejściową odpowiedzią na leczenie obliczono jako różnicę pomiędzy odsetkami pacjentów z ogólną oraz trwałą odpowiedzią na leczenie.

c) W badaniu Kuter 2008a skuteczność oceniano w populacji ITT. 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 skuteczności, zatem była to analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT). Jeden pacjent zrandomizowany do grupy leczonej 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) Trwała odpowiedź na leczenie bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Definicja zgodna z protokołem do badania, razem z odpowiedzią przejściową wliczana do ogólnej odpowiedzi na leczenie. Prócz tego w badaniu raportowano wynik dla PLT \geq 50 tys./mm³ utrzymującej się \geq 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia niezależnie od tego czy zastosowano terapię ratunkową.

e) Dane z raportu EMA 2008.

f) Dane z raportu NICE 2012.

g) Dane z publikacji Olney 2010.

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

i) Konieczność przeprowadzenia SPL z włączeniem pacjentów utraconych z badania. 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.

j) Konieczność przeprowadzenia SPL z wykluczeniem pacjentów utraconych z badania.

2.5.2. Bezpieczeństwo terapii

W porównaniu pośrednim metodą Büchera **nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM oraz ELT** odnośnie do ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z leczeniem oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego (Tabela 14). W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ROM i ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tabela 15), a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem 2 niespecyficznych zdarzeń, tj. nieukładowych zawrotów głowy oraz bezsenności, dla których wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie ROM w porównaniu z grupą ELT (Tabela 16).

Tabela 14.

Bezpieczeństwo terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
AE ogółem – populacja z zachowaną śledziona				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)^a	bd	42/42 (100%)	19/20 (95%)	1,06 [0,94; 1,20]
ROM vs SOC (Kuter 2010)^c	52	146/154 (95%)	69/75 (92%)	1,03 [0,95; 1,11]
ELT vs SOC	30	69/85 (81%)	36/41 (88%)	0,92 [0,79; 1,08]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	bd vs 30	x	x	1,15 [0,94; 1,40]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	52 vs 30	x	x	1,12 [0,94; 1,33]
AE ogółem – populacja ogólna (z zachowaną śledziona i po SPL)*				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)^b	36	84/84 (100%)	39/41 (95%)	1,06 [0,98; 1,14]
ROM vs SOC (Kuter 2010)^c	52	146/154 (95%)	69/75 (92%)	1,03 [0,95; 1,11]
ELT vs SOC	30	118/135 (87%)	56/61 (92%)	0,95 [0,86; 1,05]

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	36 vs 30	x	x	1,12 [0,98; 1,26]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	52 vs 30	x	x	1,08 [0,96; 1,23]
AE uznane za związane z leczeniem – populacja ogólna (z zachowaną śledzoną i po SPL)*				
ROM vs SOC (Kuter 2010) ^a	78	82/154 (53%)	29/75 (39%)	1,38 [0,999; 1,90]
ELT vs SOC	30	48/135 (36%)	18/61 (30%)	1,20 [0,77; 1,89]
ROM vs ELT	78 vs 30	x	x	1,15 [0,66; 2,00]
SAE ogółem – populacja ogólna (z zachowaną śledzoną i po SPL)*				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^b	36	14/84 (17%)	8/41 (20%)	0,85 [0,39; 1,87]
ROM vs SOC (Kuter 2010)	78	35/154 (23%)	28/75 (37%)	0,61 [0,40; 0,92]
ELT vs SOC	30	16/135 (11%)	11/61 (18%)	0,66 [0,32; 1,33]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	36 vs 30	x	x	1,29 [0,45; 3,71]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	78 vs 30	x	x	0,92 [0,40; 2,11]

Wyniki dla ELT vs SOC pochodzą z badania RAISE; OB – okres obserwacji

*Z wyjątkiem badania Kuter 2010, które obejmowało wyłącznie pacjentów z zachowaną śledzoną.

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

b) 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).

c) Dane z publikacji Rummel 2009.

Tabela 15.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT – populacja ogólna (z zachowaną śledzoną i po SPL)*

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
Krwotok z układu pokarmowego				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^a	36	2/84 (2%)	0/41 (0%)	2,47 [0,12; 50,31]
ROM vs SOC (Kuter 2010)	78	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]
ELT vs SOC ^b	30	0/135 (0%)	1/61 (2%)	0,15 [0,01; 3,68]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	36 vs 30	x	x	16,47 [0,24; 1124,77]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	78 vs 30	x	x	1,07 [0,02; 71,46]
Ból głowy				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^a	36	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]
ROM vs SOC (Kuter 2010)	78	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]
ELT vs SOC ^b	30	3/135 (2%)	0/61 (0%)	3,19 [0,17; 60,84]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	36 vs 30	x	x	0,05 [0,001; 3,32]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	78 vs 30	x	x	0,05 [0,001; 3,33]
Zator tętnicy płucnej				
ROM vs SOC (Kuter 2008a) ^a	36	0/84 (0%)	1/41 (2%)	0,16 [0,01; 3,96]
ROM vs SOC (Kuter 2010)	78	3/154 (2%)	0/75 (0%)	3,43 [0,18; 65,61]
ELT vs SOC ^b	30	1/135 (<1%)	0/61 (0%)	1,37 [0,06; 33,10]

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	36 vs 30	x	x	0,12 [0,002; 9,03]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	78 vs 30	x	x	2,50 [0,03; 188,23]
Zakrzepica żył głębokich				
ROM vs SOC (Kuter 2010)	78	2/154 (1%)	0/75 (0%)	2,45 [0,12; 50,43]
ELT vs SOC	30	1/135 (<1%)	0/61 (0%)	1,37 [0,06; 33,10]
ROM vs ELT	78 vs 30	x	x	1,79 [0,02; 141,18]
Infekcje układu moczowego				
ROM vs SOC (Kuter 2010)	78	1/154 (1%)	1/75 (1%)	0,49 [0,03; 7,68]
ELT vs SOC	30	1/135 (<1%)	0/61 (0%)	1,37 [0,06; 33,10]
ROM vs ELT	78 vs 30	x	x	0,36 [0,01; 23,88]
Złamanie kompresyjne kręgosłupa				
ROM vs SOC (Kuter 2010)	78	0/154 (0%)	1/75 (1%)	0,16 [0,01; 3,97]
ELT vs SOC	30	1/135 (<1%)	0/61 (0%)	1,37 [0,06; 33,10]
ROM vs ELT	78 vs 30	x	x	0,12 [0,002; 9,04]

Wyniki dla ELT vs SOC pochodzą z badania RAISE; OB – okres obserwacji

*Z wyjątkiem badania Kuter 2010, które obejmowało wyłącznie pacjentów z zachowaną śledzioną.

a) Dane z raportu FDA 2008.

b) Dane z raportu GSK TRA102537.

Tabela 16.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT – populacja ogólna (z zachowaną śledzioną i po SPL)*

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
Ból głowy				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	29/84 (35%)	13/41 (32%)	1,09 [0,64; 1,86]
ELT vs SOC	30	41/135 (30%)	20/61 (33%)	0,93 [0,60; 1,44]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	1,17 [0,59; 2,34]
Zmęczenie				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	28/84 (33%)	12/41 (29%)	1,14 [0,65; 2,00]
ELT vs SOC	30	13/135 (10%)	8/61 (13%)	0,73 [0,32; 1,68]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	1,56 [0,57; 4,25]
Krwawienie z nosa				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	27/84 (32%)	10/41 (24%)	1,32 [0,71; 2,45]
ELT vs SOC	30	7/135 (5%)	6/61 (10%)	0,53 [0,19; 1,50]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	2,49 [0,75; 8,31]
Stłuczenie				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	21/84 (25%)	10/41 (24%)	1,03 [0,53; 1,97]
ELT vs SOC	30	2/135 (1%)	3/61 (5%)	0,30 [0,05; 1,76]

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	3,43 [0,51; 22,90]
Wybroczyny				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	14/84 (17%)	9/41 (22%)	0,76 [0,36; 1,61]
ELT vs SOC	30	2/135 (1%)	4/61 (7%)	0,23 [0,04; 1,20]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	3,30 [0,52; 21,19]
Biegunka				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	14/84 (17%)	6/41 (15%)	1,14 [0,47; 2,75]
ELT vs SOC	30	17/135 (13%)	6/61 (10%)	1,28 [0,53; 3,09]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	0,89 [0,26; 3,10]
Zakażenie górnych dróg oddechowych				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	14/84 (17%)	5/41 (12%)	1,37 [0,53; 3,54]
ELT vs SOC	30	14/135 (10%)	7/61 (11%)	0,90 [0,38; 2,13]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	1,52 [0,42; 5,49]
Nieukładowe zawroty głowy				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	14/84 (17%)	0/41 (0%)	14,33 [0,88; 234,43]
ELT vs SOC	30	5/135 (4%)	6/61 (10%)	0,38 [0,12; 1,19]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	37,71 [1,84; 771,90]
Bezsenna				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	13/84 (16%)	3/41 (7%)	2,12 [0,64; 7,01]
ELT vs SOC	30	2/135 (1%)	4/61 (7%)	0,23 [0,04; 1,20]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	9,22 [1,15; 73,34]
Ból mięśni				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	12/84 (14%)	1/41 (2%)	5,86 [0,79; 43,52]
ELT vs SOC	30	8/135 (6%)	2/61 (3%)	1,81 [0,40; 8,26]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	3,24 [0,26; 39,91]
Ból pleców				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	11/84 (13%)	4/41 (10%)	1,34 [0,46; 3,96]
ELT vs SOC	30	7/135 (5%)	3/61 (5%)	1,05 [0,28; 3,94]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	1,28 [0,23; 7,02]
Nudności				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	11/84 (13%)	4/41 (10%)	1,34 [0,46; 3,96]
ELT vs SOC	30	16/135 (12%)	4/61 (7%)	1,81 [0,63; 5,18]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	0,74 [0,16; 3,34]
Kaszel				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	10/84 (12%)	7/41 (17%)	0,70 [0,29; 1,70]

Porównanie	OB [tyg.]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]
ELT vs SOC	30	6/135 (4%)	4/61 (7%)	0,68 [0,20; 2,32]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	1,03 [0,23; 4,67]
Niepokój				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	9/84 (11%)	5/41 (12%)	0,88 [0,31; 2,45]
ELT vs SOC	30	2/135 (1%)	3/61 (5%)	0,30 [0,05; 1,76]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	2,93 [0,37; 22,99]
Ból brzucha				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	9/84 (11%)	0/41 (0%)	9,39 [0,56; 157,46]
ELT vs SOC	30	6/135 (4%)	5/61 (8%)	0,54 [0,17; 1,71]
ROM vs ELT	36 vs 30	x	x	17,39 [0,83; 365,93]
Zapalenie nosa i gardła				
ROM vs SOC (Kuter 2008a)	36	7/84 (8%)	7/41 (17%)	0,85 [0,31; 2,29]
ROM vs SOC (Kuter 2010)^a	78	35/154 (23%)	14/75 (19%)	1,22 [0,70; 2,12]
ELT vs SOC	30	14/135 (10%)	8/61 (13%)	0,79 [0,35; 1,79]
ROM vs ELT (Kuter 2008a)	36 vs 30	x	x	1,08 [0,30; 3,91]
ROM vs ELT (Kuter 2010)	78 vs 30	x	x	1,54 [0,58; 4,14]

Wyniki dla ELT vs SOC pochodzą z badania RAISE; OB – okres obserwacji

^aZ wyjątkiem badania Kuter 2010, które obejmowało wyłącznie pacjentów z zachowaną śledzioną.

a) Dane z publikacji Rummel 2009.

3. Analiza ekonomiczna

3.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności romiplostymu (Nplate®) w porównaniu z eltrombopagiem (Revolade®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

POPULACJA

Dorośli pacjenci z pierwotną 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.

INTERWENCJA

Romiplostym (Nplate®)

KOMPARATORY

Eltrombopag (Revolade®)

PUNKTY KOŃCOWE

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto i urzędowa cena zbytu.

3.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w ramach której odnaleziono badania randomizowane porównujące ROM ± SOC oraz ELT ± SOC. W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi ROM oraz leczonymi ELT w zakresie:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi trwałej oraz przejściowej),
- częstości wystąpienia krwawień ≥ 2 . oraz ≥ 3 . stopnia,
- konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Ponadto nie wykazano również różnic znamienych statystycznie pomiędzy ROM oraz ELT odnośnie do ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego uznanego za związane z leczeniem oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego metodą Büchera w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii przedstawiono w rozdz. 2.5 (Tabela 13, Tabela 14).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [54] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W konsekwencji, w świetle dostępnych dowodów naukowych porównanie ROM vs ELT przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [55].

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badania randomizowanego porównującego bezpośrednio ROM z ELT. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W konsekwencji, w analizie wyznaczono współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla ROM i ELT są równe.

3.3. Sposób przeprowadzenia obliczeń

Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym (podejście zgodne z wytycznymi AOTMiT), tj. przedstawiono porównanie pełnych rocznych kosztów terapii z zastosowaniem ROM i ELT. Uwzględniono przy tym koszty leków, koszty podania oraz koszty monitorowania leczenia. Pozostałe kategorie kosztowe, ze względu na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, stanowią koszty nieróżnicujące, zatem zostały pominięte w analizie.

Finansowanie ROM i ELT odbywać się będzie w ramach programu lekowego, zatem nie będzie generować kosztów dla pacjentów. W konsekwencji analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, której wyniki są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W analizie uwzględniono proponowany przez Zamawiającego instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Obliczenia przeprowadzono w załączonym arkuszu kalkulacyjnym wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającemu obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

3.4. Dane wejściowe do analizy

3.4.1. Dawkowanie leków

3.4.1.1. DAWKOWANIE ROM

Dawkowanie ROM wyznaczono zgodnie z podejściem opisanym w dokumencie analizy ekonomicznej [56].

3.4.1.2. DAWKOWANIE ELT

Na podstawie ChPL Revolade® [57] określono, że zalecana dawka początkowa ELT wynosi 50 mg na dobę (Tabela 18). Dawkowanie ELT musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Należy stosować najmniejszą dawkę ELT pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi ≥ 50 tys./mm³. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi.

Tabela 18.
Dawkowanie ELT - ChPL

Lek	Zalecana dawka dobową	Maksymalna dawka dobową	Źródło
ELT	50 mg	75 mg	ChPL Revolade®

W celu określenia średniej dawki ELT wykorzystano analizę NICE 2013 [53], której przedmiotem oceny był ELT stosowany u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP. Dane dotyczące dawkowania ELT we wspomnianej analizie pochodziły z badania RAISE (Tabela 19).

Tabela 19.
Dawkowanie ELT – pacjenci z zachowaną śledzioną – NICE 2013

Okres leczenia (tydzień)	Dawka dobową [mg]
0-3	48,51
4-7	54,62
8-11	55,49
12-15	55,12
16-19	56,20
20-23	57,30

[Redacted content]

3.4.2. Koszty leków

Koszty ROM i ELT przyjęto zgodnie z założeniami przedstawionymi w dokumencie analizy ekonomicznej (Tabela 21) [56].

Tabela 21.
Koszty leków – wartości przyjęte w analizie

Lek	Koszt
Nplate®, 125 mcg	[Redacted]
Nplate®, 250 mcg	[Redacted]
Revolade®	[Redacted]

3.4.3. Koszty podania leków

3.4.3.1. ROM

W analizie przyjęto, że podanie ROM odbywać się będzie w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie

ekonomicznej. Koszt świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ [58] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Koszt podania ROM

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia	Liczba świadczeń/rok	Koszt świadczenia/rok
5.08.07.0000004	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16 zł	52	5 624,32 zł

3.4.3.2. ELT

W analizie przyjęto, że pacjent w pierwszym cyklu leczenia ELT odbywać będzie 4 wizyty ambulatoryjne, a następnie wizyty realizowane będą co 4 tygodnie, co oznacza łącznie 16 wizyt w ciągu roku. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniem analizy dla ELT w terapii dorosłych pacjentów z pierwotną ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii ocenianej przez AOTMiT [6]. Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszt podania ELT

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia	Liczba świadczeń/rok	Koszt świadczenia/rok
5.08.07.0000004	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16 zł	16	1 730,56 zł

3.4.4. Koszty monitorowania

W analizie uwzględniono koszt monitorowania w programie lekowym zgodnie z założeniami przyjętymi w przedłożonej analizie ekonomicznej [56].

Tabela 24.
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia ^a
5.08.08.0000107	Diagnostyka w programie leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną	1718	1 718 zł

a) przyjęto, że 1 pkt = 1 zł

3.5. Wyniki

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów, w tym porównanie kosztów terapii, wartości CUR oraz ceny progowe. Wartości CUR wyznaczono przy założeniu braku

śmiertelności i przyjmując wartość użyteczności na stałym poziomie, odpowiadającą stanowi „Poziom płytek krwi >50 tys./mm³ – brak krwawienia” (0,863), uwzględnionemu w analizie ekonomicznej dla porównania ROM vs SOC. Przyjęte założenie ma charakter techniczny i służy wyznaczeniu wartości CUR zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [55]. Ze względu na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ROM i ELT cena progowa wyznaczona w odniesieniu do CUR jest tożsama z cen progową wyznaczoną w odniesieniu do kosztów terapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. Analiza wpływu na budżet

4.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych romiplostymu (Nplate®, ROM) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*) z brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy lub stwierdzoną steroidozależnością lub nietolerancją kortykosteroidów oraz z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej jedną inną terapię (zgodnie z uzgodnionymi z Ministerstwem Zdrowia w lutym 2022 r. zapisami propozycji programu lekowego).

Celem szczegółowym przeprowadzonych dodatkowych obliczeń, jest uzupełnienie zakresu interwencji aktualnie finansowanych ze środków publicznych o eltrombopag, który objęty został refundacją w populacji pacjentów z zachowaną śledzioną po niepowodzeniu innych sposobów leczenia farmakologicznego i z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia splenektomii [1].

4.2. Dane i założenia

Założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, parametrów rozpowszechnienia poszczególnych terapii w ten populacji, horyzontu czasowego obliczeń i kosztów poszczególnych interwencji i świadczeń określono zgodnie z podejściem w opisanym w dokumencie analizie wpływu na system ochrony zdrowia [60]. Jediną różnicą względem złożonej analizy podstawowej jest uwzględnienie w obrębie dostępnych interwencji eltrombopagu, który został objęty refundacją w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii, częściowo zbieżnej z populacją docelową. Opisane poniżej założenia i dane dotyczą zatem wyłącznie parametrów związanych z wprowadzeniem eltrombopagu do modelowania.

4.2.1. Populacja

Zakres i wartości parametrów użytych do obliczeń populacji i dotyczących eltrombopagu lub wzajemnej relacji eltrombopagu i romiplostymu w analizie w scenariuszu istniejącym i nowym wraz ze źródłami danych zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Dane dotyczące populacji – podgrupa pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii

Parametr	Wartość	Źródło i uwagi
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii w populacji docelowej	13,9%	Uwzględniono wyłącznie przeciwwskazania medyczne do splenektomii (zgodnie z treścią programu lekowego, istnienie przeciwwskazań do zabiegu usunięcia śledziony potwierdzone jest w ocenie lokalnego zespołu ekspertów obejmującego hematologa, chirurga i anestezjologa w ośrodku prowadzącym leczenie). Przyjęto, że odsetek dorosłych pacjentów z medycznymi przeciwwskazaniami do splenektomii u pacjentów z populacji docelowej odpowiada odsetkowi pacjentów z medycznymi przeciwwskazaniami do splenektomii w dorosłych populacji z ITP. Wykorzystano dane z dokumentów francuskiej agencji oceny technologii medycznych HAS [2, 3]
Odsetek rozpowszechnienia eltrombopagu w populacji pacjentów z populacji docelowej z przeciwwskazaniami do splenektomii w scenariuszu istniejącym		
Udział romiplostymu w leczeniu pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii w scenariuszu nowym		

4.2.2. Koszty

Wszystkie założenia kosztowe dotyczące romiplostymu, leczenia terapiami z grupy SOC oraz dodatkowych świadczeń finansowanych w przypadku wystąpienia krwawień, konieczności leczenia ratunkowego czy przeprowadzenia splenektomii są identyczne z założeniami opisanymi w dokumencie analizy wpływu na budżet [60]. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem kosztów zaktualizowanych na dzień złożenia uzupełnienia, zgodnie z prośbą Analityków AOTMiT, przedstawiono natomiast w piśmie z odpowiedzią na wskazane pismem nr OT.4231.14.2022.MR.10 niezgodności względem wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy HTA (tabela 6).

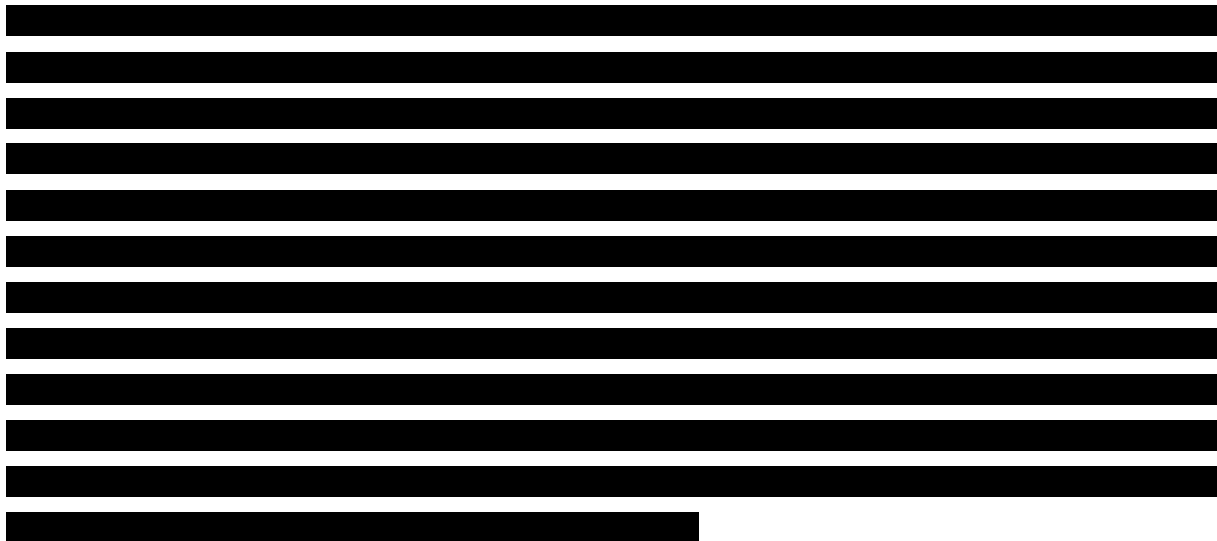
Koszty związane bezpośrednio z zastosowaniem eltrombopagu – koszty interwencji i świadczeń w programie lekowym określono w oparciu o dane z analizy minimalizacji kosztów (rozdział 3.5).

W modelu obliczeniowym zaimplementowane zostały one w ten sposób, że w populacji pacjentów leczonych eltrombopagiem koszty leku i świadczeń związanych z jego podaniem i z monitorowaniem w programie są wyznaczone jako iloczyn wyników kosztowych charakteryzujących pacjentów leczonych romiplostymem i odpowiedniego ilorazu kosztów eltrombopagu i romiplostymu z analizy minimalizacji kosztów (Tabela 32).

Tabela 32.
Parametry kosztowe - eltrombopag

Składowa kosztów	Wariant z RSS			Wariant z bez RSS		
	ROM	ELT	Iloraz ELT/ROM	ROM	ELT	Iloraz ELT/ROM
Koszt leku	████████	████████	██	████████	████████	██
Koszt świadczeń	████████	████████	██	████████	████████	██

W przypadku wszystkich pozostałych kategorii kosztowych – tj. kosztów leczenia kolejnych linii, kosztów związanych z wystąpieniem krwawień lub wynikających z zastosowania leczenia ratunkowego przyjęto, że w populacji pacjentów leczonych eltrombopagiem są one identyczne, jak w populacji pacjentów leczonych romiplostymem [60].



4.3. Wyniki

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono, że romiplostym nie będzie refundowany w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że romiplostym będzie refundowany w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej*.

Załączony plik obliczeniowy umożliwia przeprowadzenie analiz wrażliwości, w szczególności analiz wrażliwości parametrów testowanych w analizie wpływu na budżet [60].

4.3.1. Populacja docelowa



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

4.3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3.3. Scenariusz nowy

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3.3.2. WYNIKI BEZ UWZGLĘDNIENIA RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3.4. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 39.
Podsumowanie wyników analizy - wydatki

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Bibliografia

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (26.4.2022).
2. Haute Autorité de Santé. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - romiplostim. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15502_NPLATE_PIC_EI_PTI_non_splenectomise_Avis3_CT15502.pdf.
3. Haute Autorité de Santé. (2017) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - eltrombopag. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15376_REVOLADE_PIC_EI_PTI_non_splenectomise_enfants_RI_PTI_Avis3_CT15376.pdf.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 roku. Załącznik do obwieszczenia (dodajemy link) <https://www.gov.pl/attachment/a3b5c504-6a37-42d4-bd40-2ad97020d178>.
5. ██████████ (2021) Analiza kliniczna. Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. HTA Consulting.
6. AOTMiT. (2019) Analiza kliniczna. Revolade, eltrombopagum, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną przeciwskazania do wykonania splenektomii (ICD-10: D69.3)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/081/AW/081_AW_2_OT.4331.17.2019_Revolade_AK_Revolade_ITP_2019.06.19.pdf (3.12.2021).
7. 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).
8. 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).
9. 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).
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
11. 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 Lond. Engl.* 371(9610):395–403.
12. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM. (2007) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 357(22):2237–2247.
13. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. (2009) Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 373(9664):641–648.
14. 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.
15. 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.
16. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur R. (2009) Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncol. Williston Park N* 23(8):704–709.
17. 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.
18. Lyons R, George JN, Lefrere F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebello 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. *N. Engl. J. Med.* 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, Viallard 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. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. (2011) Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet* 377(9763):393–402.
44. Stasi R, Cheng G, Saleh MN, Bussel J, Vasey S. (2009) Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral eltrombopag by splenectomy status: the RAISE study. *Haematologica* 94(s2):91.
45. Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. (2010) Efficacy of Eltrombopag In Splenectomized Versus Nonsplenectomized Patients with Chronic ITP In the RAISE Study. *Blood* 116(21):2512.
46. Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, Marcher C, Vasey S. (2009) A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *J. Thromb. Haemost.* 7(suppl2):1–1204.
47. Pabinger I, Marcher C, Khelif A, Vasey S, Brainsky A. (2010) Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/ μ l. *Haematologica* 95(s2):74–75.
48. clinicaltrials.gov. (2017) NCT00370331. RAISE: Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag (RAISE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00370331> (2.12.2021).
49. clinicaltrialsregister.eu. (2008) EudraCT 2006-000470-78. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000470-78/results> (2.12.2021).
50. GSK Study Register. (2008) TRA102537. RAISE: Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study with Eltrombopag. Dostęp: <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=TRA102537#documents-section> (2.12.2021).
51. EMA. (2010) CHMP Assessment Report for Revolade EMEA/H/C/001110. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report_en.pdf (2.12.2021).
52. EMA. (2016) CHMP Assessment Report for Revolade EMEA/H/C/001110/II/0023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revolade-h-c-1110-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf (2.12.2021).
53. NICE. (2012) Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Technology appraisal guidance [TA293]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293/documents/thrombocytopenic-purpura-eltrombopag-rev-ta205-glaxosmithkline4> (2.12.2021).
54. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (15.7.2021).
55. 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).

56. ██████████ (2021) Analiza ekonomiczna. Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. HTA Consulting.
57. EMA. (2021) ChPL Revolade (eltrombopag). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/anx_137166_pl.pdf (8.6.2021).
58. Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. NFZ Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL (19.4.2022).
59. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. MZ Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (19.4.2022).
60. ██████████ (2021) Analiza wpływu na budżet. Romiplostym (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. HTA Consulting.
61. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
62. EMA. (2021) ChPL Nplate (romiplostym). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf (2.6.2021).
63. URPL. (2021) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 3 sierpnia 2021 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/57/akt.pdf (9.8.2021).
64. (2022) ChPL Revolade (eltrombopag). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf.
65. Ortho Clinical Diagnostics. (2020) Pilna notatka bezpieczeństwa. Interferencja ze strony leku eltrombopag w oznaczeniach z użyciem slajdów VITROS® Chemistry Products TP i VITROS® XT Chemistry Products ALB-TP.
66. Ortho Clinical Diagnostics. (2020) Pilna notatka bezpieczeństwa. Interferencja ze strony leku eltrombopag w oznaczeniach z użyciem slajdów VITROS® Chemistry Products TBIL, VITROS® Chemistry Products BuBc oraz VITROS® XT Chemistry Products TBIL-ALKP. Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_OrthoClinicalDiagnostics_10.08.20.pdf.
67. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 04-07 April 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-april-2022_en.pdf.
68. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 11-14 January 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-january-2021_en.pdf.
69. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11-14 June 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2019_en.pdf.
70. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 11-14 February 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-february-2019_en.pdf.

6. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej (PICOS) dla porównania ROM vs ELT	7
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy – przeszukanie do porównania pośredniego ROM vs ELT	8
Tabela 3.	Publikacje włączone do porównania pośredniego dla ROM	11
Tabela 4.	Publikacje włączone do porównania pośredniego dla ELT	12
Tabela 5.	Publikacje wykluczone z analizy klinicznej	12
Tabela 6.	Schemat leczenia w badaniach randomizowanych	13
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie metodyki	14
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie populacji	14
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie interwencji	15
Tabela 10.	Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności	16
Tabela 11.	Ocena homogeniczności badań dla ROM vs SOC oraz ELT vs SOC w zakresie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych (SOC) – populacja z zachowaną śledzoną	17
Tabela 12.	Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2).....	17
Tabela 13.	Skuteczność terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT – populacja z zachowaną śledzoną	18
Tabela 14.	Bezpieczeństwo terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT	20
Tabela 15.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT – populacja ogólna (z zachowaną śledzoną i po SPL)*	21
Tabela 16.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania pośredniego metodą Büchera ROM vs ELT – populacja ogólna (z zachowaną śledzoną i po SPL)*	22
Tabela 17.	Dawkowanie ROM – dane przyjęte w analizie.....	27
Tabela 18.	Dawkowanie ELT - ChPL	27
Tabela 19.	Dawkowanie ELT – pacjenci z zachowaną śledzoną – NICE 2013	28
Tabela 20.	Dawkowanie ELT – dane przyjęte w analizie	28
Tabela 21.	Koszty leków – wartości przyjęte w analizie	28
Tabela 22.	Koszt podania ROM	29
Tabela 23.	Koszt podania ELT	29
Tabela 24.	Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym	29
Tabela 25.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS	30
Tabela 26.	Współczynnik CUR – wariant z RSS	30
Tabela 27.	Cena progowa dla porównania ROM vs ELT – wariant z RSS	31
Tabela 28.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS	31
Tabela 29.	Współczynnik CUR – wariant bez RSS	31
Tabela 30.	Cena progowa dla porównania ROM vs ELT – wariant bez RSS	32
Tabela 31.	Dane dotyczące populacji – podgrupa pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii	34
Tabela 32.	Parametry kosztowe - eltrombopag	35
Tabela 33.	Stosowane terapie w populacji docelowej latach analizy.....	36
Tabela 34.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	36
Tabela 35.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z RSS.....	37
Tabela 36.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS.....	38
Tabela 37.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS	39
Tabela 38.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS.....	39
Tabela 39.	Podsumowanie wyników analizy - wydatki	40
Tabela 40.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) [62]	49
Tabela 41.	Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [63].....	50

Tabela 42. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade) (populacja z ITP) [64]	52
Tabela 43. Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [63].....	53
Tabela 44. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	54
Tabela 45. Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane.....	55
Tabela 46. Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE	56
Tabela 47. Komunikaty PRAC dotyczące eltrombopagu zidentyfikowane na stronie EMA	79
Tabela 48. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na kwiecień 2022 roku)	80
Tabela 49. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na kwiecień 2022 roku)	80

Aneks A. Charakterystyka interwencji i komparatora

A.1. Romiplostym

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne (kod ATC: B02BX04) [62].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny [62].

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną [62].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

- Nplate 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 - Każda fiolka zawiera 125 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,25 ml roztworu zawiera 125 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 125 mcg romiplostymu. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego;
- Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 - Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą [62].

Romiplostym jest produkowany za pomocą technologii rekombinowanego DNA z komórek *Escherichia coli* (*E. coli*) [62].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) [62].

Nplate jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) [62].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym [62].

Dawka początkowa

Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem dokładnej masy ciała pacjenta na początku leczenia [62].

Obliczenie dawki

Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu [62].

Przerwanie stosowania produktu leczniczego

Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie przeprowadzono SPL, powinno to obejmować ocenę w kontekście SPL. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości [62].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w ChPL Nplate [62].

Sposób podawania

Do podania podskórnego. Po rekonstytucji / rozpuszczeniu proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnym. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji produktu w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Jeśli obliczona indywidualna dawka jest mniejsza niż 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu z użyciem niezawierającego środków

konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiołki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml [62].

PRZECIWWSKAZANIA

Romiplostym (produkt leczniczy Nplate) jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E.coli* [62].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) przedstawiono poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem romiplostymu (produkt leczniczy Nplate) [62]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa ^a , nadwrażliwość ^b , ból głowy, ból jamy ustnej i gardła ^a , ból w nadbrzuszu ^a	zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła ^a , zapalenie spojówek ^a , infekcje uszu ^a , zapalenie zatok ^{a,c} , zapalenie oskrzeli ^c , zaburzenia dotyczące szpiku kostnego ^d , małopłytkowość ^d , niedokrwistość, obrzęk naczynioruchowy, bezsenność, zawroty głowy, migrena, parestezje, kołatanie serca, nagle zaczerwienienie (uderzenia gorąca), zatorowość płucna ^d , nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność, świąd, wybroczyny, wysypka, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców, bóle kości, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania, obrzęki obwodowe ^a , stłuczenie

a) Dodatkowe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

b) Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

c) Dodatkowe zdarzenia niepożądane odnotowane u dorosłych pacjentów z ITP utrzymującą się do 12 mies.

d) Patrz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

STATUS REJESTRACYJNY

Romiplostym (produkt leczniczy Nplate, podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V.) otrzymał w dniu 4 lutego 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 grudnia 2013 roku [62].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 roku, romiplostym (produkt leczniczy Nplate) jest refundowany w ramach programu lekowego:

- B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)”, oraz
- B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)” [4].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 41.
Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [63]

Preparat	Wytwórca
Nplate	Amgen Europe B.V. ^{a,b} ; Amgen NV ^b ; Amgen Technology Ireland (ADL) ^b

a) Podmiot odpowiedzialny.
b) Wytwórca.

A.2. Eltrombopag

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05 [64].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym [64].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

- Revolade 12,5 mg tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 12,5 mg eltrombopagu.
- Revolade 25 mg tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.
- Revolade 50 mg tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.
- Revolade 75 mg tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 75 mg eltrombopagu.
- Revolade 25 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Każda saszetka zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu [64].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Revolade jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku od 1 roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, primary immune thrombocytopenia) trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Produkt leczniczy Revolade jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie.

Produkt leczniczy Revolade jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych [64].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku [64].

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat: Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę [64].

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk).

Zawiesinę należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) [64].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL [64].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade) przedstawiono poniżej (Tabela 42) [64].

Tabela 42.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade) (populacja z ITP) [64]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, ból pleców	Zapalenie gardła, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie układu oddechowego, zapalenie dziąseł, niedokrwistość, eozynofilia, leukocytoza, małopłytkowość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych, hipokaliemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zaburzenia snu, depresja, parestezje, niedoczulica, senność, migrena, zespół suchego oka, niewyraźne widzenie, ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku, ból ucha, zawroty głowy, zakrzepica żył głębokich, krwaki, uderzenia gorąca, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, Owrzodzenie jamy ustnej, ból zębów, wymioty, ból brzucha (bardzo często u dzieci i młodzieży z ITP), krwawienie z jamy ustnej, wzdęcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby, wysypka, łysienie, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, wybroczyny, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, m kroangiopatia zakrzepowa z niewydolnością nerek, krwotok miesięczkowy, gorączka (bardzo często u dzieci i młodzieży z ITP), ból w klatce piersiowej, osłabienie, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej we krwi

STATUS REJESTRACYJNY

Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymał w dniu 11 marca 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 15 stycznia 2015 roku

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 roku, eltrombopag (produkt leczniczy Revolade) jest refundowany w ramach programu lekowego:

- B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)”, oraz
- B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD–10: D69.3)”
- B.127 „Leczenie dorosłych chorych na ciężką anemię aplastyczną (ICD-10: D61)” [4].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 43.
Preparaty romiplostymu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [63]

Preparat	Wytwórca
Revolade	Glaxo Wellcome S.A., Novartis Pharma GmbH, Novartis Pharmaceuticals, UK Limited

Aneks B. Strategia wyszukiwania badań

Podstawą do identyfikacji i kwalifikacji badań do niniejszej analizy dodatkowej były przeglądy systematyczne baz informacji medycznej MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) przeprowadzone w ramach:

- analizy klinicznej dla romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ITP z 2021 roku [5], oraz
- analizy klinicznej dla eltrombopagu (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii z 2018 roku [6].

Szczegółowe informacje odnośnie do metodyki przeszukań przedstawiono w Rozdz. 2, a strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksach A ww. dokumentów.

Poniżej przedstawiono wyniki aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej pochodzącego z analizy klinicznej dla eltrombopagu (Revolade®) w terapii dorosłych pacjentów z ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii z 2018 roku [6].

Tabela 44.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
#1	"eltrombopag" [Supplementary Concept]	656
#2	eltrombopag	1058
#3	revolade	1058
#4	"SB 497115 GR"	2
#5	SB497115GR	2
#6	promacta	1059
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1059
#8	"romiplostim" [Supplementary Concept]	494
#9	romiplostim	723
#10	nplate	726
#11	"AMG 531"	34
#12	AMG531	727
#13	"Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	2
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	735
#15	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	7180
#16	ITP	8416
#17	idiopathic	140312
#18	immune	1432888
#19	autoimmune	236124

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
#20	#17 OR #18 OR #19	1690534
#21	thrombocytopenic	23501
#22	purpura*	37680
#23	#20 AND #21 AND #22	12814
#24	primary	1889754
#25	#23 AND #24	1420
#26	thrombocytopenia*	65554
#27	#20 AND #26	15131
#28	#17 OR #24	2015562
#29	#28 AND #18 AND #26	4190
#30	Werlhof* disease	288
#31	#15 OR #16 OR #23 OR #25 OR #27 OR #29 OR #30	24709
#32	#7 OR #14	1444
#33	#32 AND #31	883
#34	#32 AND #31 Filters: from 2018/11/1 - 3000/12/12 Sort by: Publication Date	305
#35	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	372052
#36	#34 AND #35	36
Data przeszukania: 20 kwietnia 2022 roku		

Tabela 45.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
#1	eltrombopag	320
#2	revolade	22
#3	"SB 497115 GR"	16
#4	SB497115GR	1
#5	promacta	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	325
#7	romiplostim	184
#8	nplate	17
#9	"AMG 531"	49
#10	AMG531	10
#11	"Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	1
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	219
#13	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	311

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
#14	ITP	819
#15	idiopathic	11 722
#16	immune	39 185
#17	autoimmune	5746
#18	#15 OR #16 OR #17	53897
#19	thrombocytopenic	1485
#20	purpura*	1760
#21	#18 AND #19 AND #20	954
#22	primary	465 525
#23	#21 AND #22	385
#24	thrombocytopenia*	10 904
#25	#18 AND #24	1333
#26	#15 OR #22	473 028
#27	#26 AND #16 AND #24	862
#28	Werlhof* disease	2
#29	#13 OR #14 OR #21 OR #23 OR #25 OR #27 OR #28	1862
#30	#6 OR #12	503
#31	#30 AND #29	296
#32	#30 AND #29 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present	114
#33	30 AND #29 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present, in Trials	114
Data przeszukania: 20 kwietnia 2022 roku		

Tabela 46.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
#1	'eltrombopag'/exp AND [embase]/lim	3027
#2	eltrombopag AND [embase]/lim	3096
#3	revolade AND [embase]/lim	119
#4	'sb 497115 gr' AND [embase]/lim	4
#5	sb497115gr AND [embase]/lim	2
#6	promacta	181
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3100
#8	'romiplostim'/exp AND [embase]/lim	2338
#9	romiplostim AND [embase]/lim	2392
#10	nplate AND [embase]/lim	284
#11	'amg 531' AND [embase]/lim	199
#12	amg531 AND [embase]/lim	29

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
#13	'amgen megakaryopoiesis protein 531' AND [embase]/lim	3
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2408
#15	'purpura thrombocytopenic idiopathic'/exp AND [embase]/lim	15 292
#16	ITP AND [embase]/lim	11 872
#17	idiopathic AND [embase]/lim	192 038
#18	immune AND [embase]/lim	1 174 575
#19	autoimmune AND [embase]/lim	292 134
#20	#17 OR #18 OR #19	1 537 789
#21	thrombocytopenic AND [embase]/lim	39 610
#22	purpura* AND [embase]/lim	57 088
#23	#20 AND #21 AND #22	21 431
#24	primary AND [embase]/lim	2 256 103
#25	#23 AND #24	3264
#26	thrombocytopenia* AND [embase]/lim	171 408
#27	#20 AND #26	31 117
#28	#17 OR #24	2 426 665
#29	#28 AND #18 AND #26	9036
#30	Werlhof* AND disease AND [embase]/lim	154
#31	#15 OR #16 OR #23 OR #25 OR #27 OR #29 OR #30	44 201
#32	#7 OR #14	4251
#33	#32 AND #31	2633
#34	#32 AND #31 AND [01-11-2018]/sd	1001
#35	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 300 569
#36	#34 AND #35	186
Data przeszukania: 20 kwietnia 2022 roku		

Aneks C. Charakterystyka badań klinicznych

A.1. Kuter 2008a

Kuter 2008a							
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe 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 śledzioną, po usunięciu śledziony oraz ogółem niezależnie od statusu SPL).							
Okres obserwacji w badaniu wynosił 36 tyg. (<i>cut-off</i> : 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./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							
Kryteria włączenia							
1) Wiek ≥18 lat; 2) Diagnoza ITP, liczba płytek krwi <30 tys./mm ³ (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała 35 tys./mm ³); 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 szp ku 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, hipertriglicydemia, 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 <i>E.coli</i>							
POPULACJA	Pacjenci z zachowaną śledzioną* (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%	100%
	≥2	bd	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./mm³, 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./mm³, 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./mm³; • liczba pacjentów wymagających stosowania terapii ratunkowej; • częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie przy stosowaniu stałej dawki leku (dawka zmniejszana lub zwiększana o 1 µg/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 śledzioną, po usunięciu śledziony oraz ogółem niezależnie od statusu SPL).

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

*** 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.

C.1. Kuter 2010

Kuter 2010		
Randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z SOC.		
Okres obserwacji w badaniu wynosił 78 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 ≥18 lat; 2) Diagnoza ITP, liczba płytek krwi <50 tys./mm ³ ; 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 <i>E. coli</i>		
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	87%
	Czarna lub Afroamerykanie	4%
	Hiszpanie lub Latynosi	6%
	Inne ^a	3%
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

Kuter 2010			
Poprzednie leczenie (%)	GKS	97%	96%
	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 terapię 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 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	
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. <i>bleeding-related episodes</i>), 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, tj. 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.

C.2. RAISE

RAISE

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELT w porównaniu z SOC.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 30 tyg. (*cut-off*: bd).

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

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥18 lat; 2) Czas trwania ITP >6 mies.; 3) PLT <30 tys./mm³ (pomiar w 1. dniu badania); 4) ≥1 wcześniejsza terapia ITP; 5) Dopuszczano stosowanie leków i terapii dodatkowych, rozpoczętych przed włączeniem do badania, pod warunkiem stałej dawki przez ≥4 tyg. przed randomizacją (≥3 mies. dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu oraz danazolu) oraz braku zmian w sposobie dawkowania przez pierwsze 6 tyg. badania; 6) Zakończone terapie: IVIG ≥1 tyg. przed włączeniem do badania; SPL, rytuksymab, cyklofosfamid oraz ROM ≥4 tyg. przed włączeniem do badania

Kryteria wykluczenia

1) Zakażenie HIV, HBV, HCV; 2) Terapia ELT w przeszłości; 3) Choroba układu krążenia, arytmia; 4) Choroba nowotworowa w przeszłości; 5) Stosowanie chemoterapii lub radioterapii; 6) Zakrzepica (tętnicza lub żylna) lub ≥2 czynniki ryzyka (np. palenie papierosów, cukrzyca, hipercholesterolemia).

POPULACJA	ELT	SOC
Liczebność grup	135	62
Wiek pacjentów w latach, mediana (IQR)	47 (34–56)	52,5 (43–56)
Płeć (% kobiet)	69%	69%
Rasa (%)	Biała	71%
	Azjatycka	21%
	Inna	8%
Masa ciała w kg, mediana (zakres)	bd	bd
Czas trwania ITP w latach (czas od diagnozy), mediana (zakres)	bd	bd
Pacjenci nie poddani SPL (%)	63%	66%
≥1	100%	100%

RAISE			
Liczba poprzednich terapii (%)	≥2	78%	81%
	≥3	56%	52%
	≥4	38%	32%
	≥5	26%	18%
Poprzednie leczenie (%)	GKS	88%	90%
	Inne	bd	bd
Liczba płytek krwi, tys./mm ³ , mediana (zakres)		16 (8–22)	16 (9–24)
Stężenie trombopoetyny, pg/ml, mediana (zakres)		bd	bd
Stosowanie terapii standardowej (SOC) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu (%)		47% (42% w populacji pacjentów z zachowaną śledziona)	50% (44% w populacji pacjentów z zachowaną śledziona)
Stosowanie terapii ratunkowych w trakcie trwania badania (%)		18%	40%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ELT (ELT +/- SOC)	SOC (PLC +/- SOC)	
Dawkowanie	<p>ELT: doustnie w dawce 50 mg/dobę</p> <p>W celu osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi, dawki mogły być zmieniane zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka była zwiększana do 75 mg (w lub po 22. dniu terapii), jeżeli liczba płytek krwi wynosiła <50 tys./mm³, • dawka była zmniejszana do 25 mg, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła 200–400 tys./mm³, • leczenia zaprzestawano, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła >400 tys./mm³, • leczenie było wznawiane, jeżeli liczba płytek krwi wynosiła ≤100 tys./mm³. 	<p>PLC: doustnie raz na dobę</p>	
	<p>SOC: Dopuszczano stosowanie leków i terapii dodatkowych, rozpoczętych przed włączeniem do badania, pod warunkiem stałej dawki przez ≥4 tyg. przed randomizacją (≥3 mies. dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu oraz danazolu) oraz braku zmian w sposobie dawkowania przez pierwsze 6 tyg. badania</p> <p>Terapia ratunkowa obejmowała zwiększenie dawki SOC, zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi, przeprowadzenie transfuzji płytek krwi lub SPL</p> <p>SOC w momencie rozpoczęcia badania stosowano u 47% pacjentów (42% w populacji pacjentów z zachowaną śledziona) Terapie ratunkowe zastosowano u 18% pacjentów</p>	<p>SOC: Dopuszczano stosowanie leków i terapii dodatkowych, rozpoczętych przed włączeniem do badania, pod warunkiem stałej dawki przez ≥4 tyg. przed randomizacją (≥3 mies. dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu oraz danazolu) oraz braku zmian w sposobie dawkowania przez pierwsze 6 tyg. badania</p> <p>Terapia ratunkowa obejmowała zwiększenie dawki SOC, zastosowanie jakichkolwiek nowych leków w celu zwiększenia liczby płytek krwi, przeprowadzenie transfuzji płytek krwi lub SPL</p> <p>SOC w momencie rozpoczęcia badania stosowano u 50% pacjentów (44% w populacji pacjentów z zachowaną śledziona) Terapie ratunkowe zastosowano u 40% pacjentów</p>	
Okres leczenia	26 tyg. Pacjenci byli oceniani raz w tygodniu przez pierwsze 6 tyg. badania, a następnie co najmniej jeden raz na 4 tyg.		
Okres obserwacji	30 tyg. Po 26 tyg. zaprzestano terapii w ramach badania i przez kolejne 4 tyg. oceniano pacjentów; Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali ELT (badanie EXTEND)		

RAISE		
Kointerwencje	Ujęte w ramach SOC	
Cross-over pacjentów	Brak	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Odpowiedź na leczenie definiowana jako liczba płytek krwi w zakresie 50 tys./mm ³ do 400 tys./mm ³ podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 26 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna, blokowa 2:1, z użyciem systemu odpowiedzi głosowej IVRS (listy generowane komputerowo), ze stratyfikacją ze względu na wartość wyjściową płytek krwi, stosowanie terapii w ramach SOC oraz status przeprowadzenia zabiegu SPL	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali zaplanowane leczenie)	
Utrata z badania n (%)	23/135 (17%), w tym z powodu AE 13/135 (10%), decyzji pacjenta 4/135 (3%), utraty z okresu <i>follow-up</i> 3/135 (2%), braku skuteczności 1/135 (1%), nie zachowania <i>compliance</i> 1/135 (1%), przyjęcia do szpitala i braku możliwości uczestniczenia w ocenie 1/135 (1%) 7/62 (11%), w tym z powodu AE 4/62 (6%), decyzji pacjenta 2/62 (3%), liczby płytek krwi >30 tys./mm ³ 1/62 (2%)	
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	GlaxoSmithKline	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (75 ośrodków w 23 krajach)	

RAISE	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, definiowana jako liczba płytek krwi w zakresie 50 tys./mm³ do 400 tys./mm³ podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 26 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej, • ogólna odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie trwałej (uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50–400 tys./mm³, utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. w trakcie 6 mies. okresu leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej) lub przejściowej odpowiedzi na leczenie (uzyskanie liczby płytek krwi ≥ 50–400 tys./mm³, utrzymujące się przez co najmniej 4 następujące po sobie tyg. w jakimkolwiek momencie 6 mies. okresu leczenia, bez konieczności zastosowania terapii ratunkowej),^a • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • częstość występowania krwawień, • odsetek pacjentów zmniejszających dawki lub zaprzestających stosowania terapii standardowej (SOC), • odsetek pacjentów stosujących terapie ratunkowe, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania krwawień ocenianych w skali WHO oraz CTCAE, • zdarzenia niepożądane oceniane w skali CTCAE, wersja 3, • jakość życia oceniana wg kwestionariuszy SF-36v2, FACIT-Fatigue, FACT-Th6, MEI-SF

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) Analiza post-hoc. Dane z raportu NICE 2012.

Aneks D. Ocena wiarygodności badań klinicznych

D.1. Kuter 2008a

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 klastrową 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
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 badacze 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 przypisanej 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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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, 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 niezaślepiene 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

D.2. Kuter 2010

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Kuter 2010
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	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...?	
<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 checked="" 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
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 niezaślepiene 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.3. RAISE

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RAISE
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	ELT
Komparator:	SOC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: 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 = 2,86 95%CI [1,89; 4,33]
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 checked="" 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
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

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?	Badanie zaślepienie. Pacjenci oraz badacz nie byli świadomi przydzielonej interwencji	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		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 w zakresie 50 tys./mm ³ do 400 tys./mm ³ podczas wszystkich ocen dokonywanych w trakcie 26 tyg. leczenia, bez konieczności zastosowania 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?	Zarówno pacjenci, badacze, jak i osoby oceniające wyniki były zaślepienie	N

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?	-	ND
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 1-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z określonym planem analizy, 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

Aneks E. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Komunikaty bezpieczeństwa odnalezione w ramach analiz klinicznych dla produktów leczniczych Nplate i Revolade przedstawiono w Rozdz. 6 (AKL Revolade [6]) i Rozdz. 7 i Aneksie G (AKL Nplate [5]).

W ramach aktualizacji poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla produktu Revolade:

- na stronie URPL odnaleziono 2 pilne notatki bezpieczeństwa firmy Ortho Clinical Diagnostics opublikowane w 2020 roku dotyczące możliwości wystąpienia interferencji ze strony eltrombopagu w oznaczeniach z użyciem określonych slajdów [65, 66];
- na stronie EMA odnaleziono 4 komunikaty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), które dotyczyły zmian w ChPL oraz ulotce dla pacjenta w związku z rozszerzeniem wskazania do stosowania eltrombopagu. Komunikaty zostały przedstawione opisane poniżej (Tabela 47),
- zaktualizowano dane odnośnie do częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych w EMA oraz WHO (Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 47.
Komunikaty PRAC dotyczące eltrombopagu zidentyfikowane na stronie EMA

Data opublikowania komunikatu PRAC	Treść komunikatu	Ref
Kwiecień 2022	Rozszerzenie wskazania o leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną odpornością małopłytkowości (ITP), którzy są oporni na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) niezależnie od czasu od początkowej diagnozy, na podstawie analizy ad hoc badania TAPER. W konsekwencji zaktualizowano odpowiednie sekcje w ChPL	[67]
Styczeń 2021	Aktualizacja punktów 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL w celu wyjaśnienia zaleceń dotyczących dawkowania, aby zapewnić dokładne leczenie pacjentów pochodzenia „wschodnio-południowo-azjatyckiego” Ponadto sekcja 4.4 ChPL została zaktualizowana w sekcji „Substancje pomocnicze w etykiecie i ulotce dołączonej do opakowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi”. Jednocześnie zaktualizowano także ulotkę dołączoną do opakowania oraz dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) dla produktu leczniczego Revolade	[68]
Lipiec 2019	Rozszerzenie wskazania o leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i więcej z ciężką niedokrwistością aplastyczną. W konsekwencji sekcje 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL zostały zaktualizowane. Zaktualizowana została także plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) dla produktu leczniczego Revolade	[69]
Marzec 2019*	Rozszerzenie wskazania o leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i więcej z ciężką niedokrwistością aplastyczną. W konsekwencji sekcje 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL zostały zaktualizowane. Zaktualizowana została także plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) dla produktu leczniczego Revolade	[70]

*Komunikat z marca 2019 miał taką samą treść jak komunikat z lipca 2019.

Tabela 48.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na kwiecień 2022 roku)

Zdarzenie niepożądane	Romiplostym	Eltrombopag
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	6667	6187

<http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>

Tabela 49.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na kwiecień 2022 roku)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Romiplostym	Eltrombopag
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2005	2008
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1631	1381
Zaburzenia serca	553	549
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	42	152
Zaburzenia słuchu i błędnika	74	202
Zaburzenia endokrynologiczne	53	62
Zaburzenia wzroku/oka	179	480
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	956	1837
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4647	6465
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	229	556
Zaburzenia układu immunologicznego	116	168
Infekcje i infestacje	997	1285
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1641	1920
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	2907	4247
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	328	420
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	936	1101
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1166	775
Zaburzenia układu nerwowego	1419	2035
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	52	47
Problemy z produktem	22	92
Zaburzenia psychiczne	420	591
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	336	427
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	93	97
Zaburzenia układu oddechowego	976	1077
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	729	1160
Okoliczności społeczne	81	41
Procedury chirurgiczne i medyczne	681	460
Zaburzenia naczyniowe	936	1137

<http://www.vigiaccess.org/>