AWATROMBOPAG (PRODUKT LECZNICZY DOPTELET®) W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA

ANALIZA KLINICZNA (AK)

– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ

[redacted]

Kraków, listopad-grudzień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	**Imię i nazwisko (inicjały)**	**Stanowisko**	**Wkład pracy**
	[redacted]		
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ 6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 8
STRESZCZENIE 9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 29
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 29
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 29
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH 30
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH 31
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO 32
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA 34
2.6. SELEKCJA INFORMACJI 35
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 36
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 39
2.9. SYNTEZA DANYCH 40
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO 43
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 50
4.1. WSTĘP 50
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 51
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA 54
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ INNE TERAPIE 55
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ INNE TERAPIE 58
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ INNE TERAPIE 67
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA 78
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) 85
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) 104
5.2.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZETRWAŁĄ/PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie Bussel i wsp. 2014 113
5.2.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZETRWAŁĄ/PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie Bussel i wsp. 2014 120

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA 124
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA 139
5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA 154
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI 160
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU 162
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU 163
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE 167
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 167
9. DYSKUSJA 169
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ 185
11. WNIOSKI KOŃCOWE 190
12. BIBLIOGRAFIA 193
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW 202
14. ANEKS 212
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 212
14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH 213
14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH 216
14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA) 217
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ 223
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO 224
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH 225
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA AWATROMBOPAGU 250
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU 256
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH 302
14.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE 315
14.9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA– dodatkowe analizy 325
14.9.1 WYNIKI DLA POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z ZASTOSOWANIEM MODELU EFEKTÓW LOSOWYCH 325
14.9.2. POZOSTAŁE DODATKOWE ANALIZY DLA POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH 330
14.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) 335
14.11. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS 337
14.12. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE 339
14.13. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 339

14.14. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 344
14.15. TABELE POMOCNICZE 344
14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” 350
14.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU 353

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AE	ang. *Adverse event;* Zdarzenie niepożądane
AESI	ang. *Adverse event of special interest;* Zdarzenie niepożądane stanowiące przedmiot szczególnego zainteresowania; zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu
AK	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews;* Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AVA	Awatrombopag
AVA-302	Akronim randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego zastosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną
AVA-305	Akronim randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego zastosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną
bd	Brak danych
BMI	ang. *Body mass index;* Wskaźnik masy ciała
CDSR	ang. *Cochrane Database of Systematic Reviews;* Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials;* Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. *Confidence Interval;* Przedział ufności
CrI	ang. *Credible interval*; Przedział wiarygodności
CRD	ang. *Center for Reviews and Dissemination;* Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CSR	ang. *Clinical study report;* Raport z badania klinicznego
CTCAE	ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych
EBM	ang. *Evidence Based Medicine;* Medycyna oparta na dowodach naukowych
ELT	Eltrombopag
EMA	ang. *European Medicines Agency;* Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. *Excerpta Medica dataBASE;* Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus;* Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. *European Public Assessment Report;* Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. *Food and Drug Administration;* Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOS	Fostamatynib
GGN	Górna granica normy
HCV	ang. *Hepatitis C Virus*; Wirus zapalenia wątroby typu C
HR	ang. *Hazard Ratio;*

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Ryzyko względne
HTA	ang. *Health Technology Assessment;* Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment;* Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITP	ang. *Primary immune thrombocytopenia [immune thrombocytopenic purpura];* Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
ITT	ang. *Intention to Treat;* Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IRR	ang. *Incidence rate ratio*; Współczynnik częstości
l	litr
LOR	ang. *Lost of response;* Utrata odpowiedzi na leczenie
MD	ang. *Mean Difference;* Średnia różnica
MEDLINE	ang. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online;* Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MELD	ang. *Model for End-Stage Liver Disease;* Skala punktowa pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby
MeSH	ang. *Medical Subject Headings;* Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
mITT	ang. *modified Intention To Treat;* Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
ml	Mililitr
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NE	ang. *Not estimable;* Niemożliwe do oszacowania/nie oszacowano
NICE	ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence;* Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. *Number Needed To Harm;* Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. *Number Needed To Treat;* Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. *Peto Odds Ratio;* Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome;* Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study;* Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PLC	Placebo
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;* Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. *Periodic Safety Update Reports;* Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
RB	ang. *Relative Benefit;* Korzyść względna
RCT	ang. *Randomized Clinical Trial;* Badanie kliniczne z randomizacją

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RF	Frakcja płytkowych odpowiedzi na leczenie
RMP	ang. *Risk Management Plan;* Plan zarządzania ryzykiem
ROM	Romiplostym
RR	ang. *Relative Risk;* Ryzyko względne
RR	ang. *Rate ratio;* Wskaźnik częstości
RTX	Rytuksymab
SAE	ang. *Serious adverse event*; Ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. *Standard Deviation;* Odchylenie standardowe
SE	ang. *Standard Error;* Błąd standardowy
SUCRA	ang. *Surface under the cumulative ranking*; Powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu
TEAE	ang. *Treatment-emergent adverse events;* Zdarzenia nieporządane zaistniałe w trakcie leczenia
TPO-RA	ang. *Thrombopoietin receptor agonist;* Agonista receptora doa trombopetyny
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. *World Health Organization;* Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [102]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, 20 mg tabletki powlekane) w leczeniu przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny i z przeciwwskazaniami do splenektomii lub po nieskutecznej splenektomii), zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)" [128].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [99], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [101] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [102];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed, EMBASE, Cochrane,* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną), NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Doptelet® (awatrombopag, tabletki powlekane) stosowanym w leczeniu przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary immune thrombocytopenia*, ITP), u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia, wybrano agonistów receptorów trombopoetyny (TPO-RA), refundowanych w ramach programu lekowego B.97 ,,Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)":

- eltrombopag – u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności,
- romiplostym – u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), po nieskutecznej splenektomii.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy badania pierwotne, przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, w tym opornych na glikokortykosteroidy/immunoglobuliny, spośród których w badaniach RCT około 1/3 poddana została splenektomii, a pozostali nie przeszli zabiegu usunięcia śledziony (nie podano przyczyny).

Ostatecznie włączono do analizy:

[redacted] randomizowane badanie kliniczne (RCT), III fazy, o akronimie AVA-305 [1]-[4] wraz z fazą przedłużoną, dotyczące porównania awatrombopagu z eltrombopagiem w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, oporną na inne metody leczenia [redacted]

[redacted]

- 2 randomizowane badania kliniczne, dotyczące zastosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo:
  - badanie III fazy AVA-302 - Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] (wraz z fazą przedłużoną), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia (w tym kortykosteroidy, immunoglobuliny; około 1/3 chorych przeszła również splenektomię);
  - badanie II fazy Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] (wraz z fazą przedłużoną), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na jedną wcześniejszą terapię (w tym kortykosteroidy; około 1/3 chorych przeszła również splenektomię); celem badania było ustalenie optymalnego dawkowania awatrombopagu;
- 4 badania o niższej wiarygodności dla awatrombopagu: Al-Samkari i wsp. 2018 [33] i Lee i wsp. 2020 [34], Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37], Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39];
- 6 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Doptelet® [57], streszczenie oraz pełną treść Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report*; EPAR) opracowanego przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) dla produktu leczniczego Doptelet® [58], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*; RMP) dla produktu leczniczego Doptelet® [59], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA), zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Doptelet® [60] oraz dwie analizy zbiorcze dotyczące istotnych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania awatrombopagu w ITP: Bussel i wsp. 2019 [61], Piątek i wsp. 2020 [62];
- 9 opracowań wtórnych, w tym:
  - 1 przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, dostarczony przez Zamawiającego, dotyczący porównania awatrombopagu z komparatorami (w tym eltrombopagiem i romiplostymem), w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, z niezadowalającą odpowiedzią na wcześniejsze terapie - Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41];
  - 4 inne przeglądy systematyczne z meta-analizą: Yang i wsp. 2019 [43], Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45], Li i wsp. 2019 [46], Deng i wsp. 2021 [42];
  - 3 przegląd systematyczne bez meta-analizy: Długosz-Danecka i wsp. 2019 [47], Markham 2021 [48], Parvu i wsp. 2021 [49];
  - 1 analizę zbiorczą: Birhiray i wsp. 2020 [50]-[51];
- 5 badań nieopublikowanych: NCT04638829 [52], NCT04993885 [53], NCT04890041 [54], NCT04949009 [55], NCT04943042 [56].

WYNIKI:

<u>Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w bezpośrednim porównaniu do eltrombopagu</u>

W podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AVA-305 [1]-[4] oceniano efekty stosowania awatrombopagu w bezpośrednim porównaniu z eltrombopagiem, dodanymi do standardowej terapii. [redacted]

W badaniu AVA-305 [1]-[4] pacjentów zrandomizowano do 2 grup:

[redacted]

[1] Celem było osiągnięcie liczby płytek krwi mieszczącej się w przedziale ≥50 x10^9/l do ≤150 x10^9/l, przy zastosowaniu minimalnej dawki ocenianych schematów terapeutycznych.

[redacted]

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z fazy RCT badania AVA-305

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie:**

- zmiany liczby płytek krwi po 5 i 8 dniach terapii oraz po 2, 3, 4, 6, 10, 12 i 16 tygodniach terapii;
- [redacted] w czasie 10-26 tygodnia badania nie odnotowano żadnego przypadku obniżenia liczby płytek krwi poniżej 10 x10^9/l, niemniej jednak analizie poddano w tym okresie zaledwie od 0 do 2 pacjentów; w trakcie fazy RCT wzrost liczby płytek krwi do wartości ≥400 x10^9/l odnotowano jedynie po 4 i 6 tygodniach terapii u jednego pacjenta (8,3%) z grupy leczonej awatrombopagiem;
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, tj. liczby płytek krwi ≥50 x10^9/l po 8 dniach terapii;
- skumulowanej liczby tygodni z płytkową odpowiedzią (liczba płytek krwi wynosząca ≥50 x10^9/l) na leczenie; niemniej jednak w przypadku analizowanego parametru odnotowano trend na korzyść awatrombopagu;
- ryzyka wystąpienia krwawienia, [redacted]

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05)** niższym ryzykiem przerwania terapii z powodu jej niezadowalających efektów.

Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – wyniki dla najważniejszych punktów końcowych (w tabeli przedstawiono wyniki dla okresów obserwacji, dla których w grupie badanej i kontrolnej dostępne były dane dla co najmniej jednego pacjenta w przypadku ciągłych punktów końcowych).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombo-pag	Grupa kontrolna Eltrombopag	MD [95% CI]*/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych					
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 5 dniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	12,85 (16,054) N=10	8,60 (17,312) N=10	MD=4,25 [-10,38; 18,88]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 8 dniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	47,00 (59,690) N=11	32,50 (44,519) N=11	MD=14,5 [-29,50; 58,50]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombo-pag	Grupa kontrolna Eltrombopag	MD [95% CI]*/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 2 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	171,71 (201,736) N=12	73,41 (79,885) N=11	MD=98,3 [-29,38; 225,98]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 3 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	114,21 (117,172) N=12	67,20 (95,536) N=10	MD=47,01 [-43,60; 137,62]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 4 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	108,79 (217,036) N=12	28,72 (38,437) N=9	MD=80,07 [-64,27; 224,41]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 6 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	150,68 (134,902) N=11	57,21 (57,718) N=7	MD=93,47 [-13,00; 199,94]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 8 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	121,31 (149,040) N=8	67,25 (46,055) N=4	MD=54,06 [-98,63; 206,76]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 10 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	126,25 (90,602) N=6	92,67 (34,649) N=3	MD=33,58 [-75,60; 142,76]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 12 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	185,10 (115,841) N=5	87,33 (72,616) N=3	MD=97,77 [-50,32; 245,86]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 14 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	159,38 (116,746) N=4	104,33 (77,114) N=3	MD=55,05 [-98,75; 208,85]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 16 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	123,88 (124,474) N=4	47,75 (2,475) N=2	MD=76,13 [-106,86; 259,12]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 18 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	46,50 (53,740) N=2	107,50 N=1	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 19 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	29,50 (22,627) N=2	13,50 N=1	-	-
Pacjenci z liczbą płytek krwi <10 x10^9/l:					
po 5 dniach terapii, n (%)	[1]	[redacted]			
po 8 dniach terapii, n (%)	[1]				
po 2 tygodniach terapii, n (%)	[1]				
po 3 tygodniach terapii, n (%)	[1]				
po 4 tygodniach terapii, n (%)	[1]				

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombo-pag	Grupa kontrolna Eltrombopag	MD [95% CI]*/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
po 6 tygodniach terapii, n (%)	[1]	[redacted]			
po 8 tygodniach terapii, n (%)	[1]				
Pacjenci z liczbą płytek krwi ≥50 x10^9/l					
po 8 dniach terapii, n (%)	[2]	5* (45,5%) N=11	4* (36,4%) N=11	RB=1,25 [0,46; 3,48]	>0,05
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową					
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, średnia (SD)	[2]	5,4 (4,4) N=12	4,3 (6,3) N=11	MD=1,1 [-3,31; 5,51]	>0,05
Przerwanie terapii					
Pacjenci którzy przerwali udział w badaniu z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego, n (%)	[1], [2], [3], [4]	1 (8,3%) N=12	5 (45,5%) N=11	RR=0,18 [0,03; 0,96]	**<0,05**
Krwawienia					
Pacjenci z krwawieniem o jakimkolwiek stopniu nasilenia w skali WHO, n (%)	[1], [2]	6 (46,2%)* N=13	9 (81,8%)* N=11	RR=0,56 [0,27; 1,06]	>0,05
Pacjenci z krwawieniem 1 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]	[redacted]			
Pacjenci z krwawieniem 2 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]				
Pacjenci z krwawieniem 3 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]				
Pacjenci z krwawieniem 4 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]				

CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; MD (ang. *mean difference*) – średnia różnica; Peto OR – iloraz szans liczony metodą Peto; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z fazy RCT badania AVA-305

Interpretując dane z zakresu bezpieczeństwa należy mieć na uwadze, że ekspozycja na awatrombopag w fazie RCT była znacznie dłuższa niż ekspozycja na eltrombopag.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w tracie leczenia (TEAE);

[redacted]

[redacted]iężkich TEAE, w tym: ciężkich TEAE innych niż zgony, [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń/działań niepożądanych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna Eltrombopag N=11	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	11 (91,7%)	11 (100%)	0,92 [0,67; 1,35]	>0,05
TEAE związane z zastosowanym leczeniem^, n (%)	[1]	[redacted]			
TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. wg CTCAE, n (%)	[1]				
Ciężkie TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	2 (16,7%)	0 (0%)	Peto OR=7,45 [0,44; 127,44]	>0,05
Ciężkie TEAE - zgony, n (%)	[1], [3], [4]	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Inne niż zgony ciężkie TEAE, n (%)	[1]	[redacted]			
TEAE wymagające dostosowywania dawkowania, n (%)	[1]				

CTCAE - *Common terminology criteria – adverse events*; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; Peto OR – iloraz szans liczony metodą Peto; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^oceniona jako związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badacza lub dla których nie było danych odnośnie związku z zastosowanym leczeniem.

Wyniki z zakresu skuteczności z fazy przedłużonej (w fazie tej uczestniczyło 6 pacjentów) z badania AVA-305

[redacted]

- jeden pacjent (16,7%) przerwał udział w badaniu z powodu niezadowalającej odpowiedzi terapeutycznej na leczenie [1], [3];

[redacted]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z fazy RCT oraz fazy przedłużonej z badania AVA-305

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona z uwzględnieniem pacjentów leczonych awatrombopagiem w fazie RCT oraz fazie przedłużonej (N=17) wykazała, że [1]:

- częstość występowania TEAE wynosiła około 94%, [redacted]

[redacted]

- częstość występowania ciężkich TEAE była ogólnie zgodna z obserwowaną w fazie RCT;

[redacted]

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń/działań niepożądanych; faza RCT+faza przedłużona.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=17
TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	16 (94,1%)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem^, n (%)	[1]	[redacted]
TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. wg CTCAE, n (%)	[1]	[redacted]
Ciężkie TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	4 (23,5%)
Ciężkie TEAE - zgony, n (%)	[1]	[redacted]
Inne niż zgony ciężkie TEAE, n (%)	[1]	[redacted]
TEAE wymagające dostosowywania dawkowania, n (%)	[1]	[redacted]

CTCAE - *Common terminology criteria – adverse events*; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; ^ocenione jako związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badacza lub dla których nie było danych odnośnie związku z zastosowanym leczeniem.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w bezpośrednim porównaniu do placebo

Zidentyfikowano 2 podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne oceniające efekty stosowania awatrombopagu w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością

immunologiczną, opornych na inne metody leczenia (głównie glikokortykosteroidy; około 1/3 chorych przeszła też splenektomię): AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] oraz Bussel i wsp. 2014 [25]-[32].

Celem badania II fazy Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] było określenie optymalnej dawki awatrombopagu w populacji dorosłych pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (tj. trwającą przez ≥3 miesiące), u których wystąpiło niepowodzenie leczenia bądź nawrót choroby po jednej wcześniejszej terapii. Kryterium kwalifikacji była ponadto liczba płytek krwi wynosząca $<30x10^9$/l w przypadku niestosowania steroidów w ciągu 96 godzin poprzedzających randomizację, lub $<50x10^9$/l w przypadku stosowania steroidów w ustabilizowanych dawkach przez ≥2 tygodnie. Z kolei celem badania III fazy Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] było porównanie efektywności awatrombopagu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (trwającą ≥12 miesięcy), wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią przeciw ITP. Kryterium kwalifikacji była średnia liczba płytek krwi z dwóch pomiarów wynosząca $<30x10^9$/l.

W badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] pacjentów zrandomizowano do 5 grup:

- grupy badanej I, stosującej awatrombopag w dawce 2,5 mg doustnie 1x dobę, N=15;
- grupy badanej II, stosującej awatrombopag w dawce 5 mg doustnie 1x dobę, N=15;
- grupy badanej III, stosującej awatrombopag w dawce 10 mg doustnie 1x dobę, N=14;
- grupy badanej IV, stosującej awatrombopag w dawce 20 mg doustnie 1x dobę, N=15;
- grupy kontrolnej, stosującej placebo, N=5;

przez 4 tygodnie. Po zakończeniu fazy randomizowanej, pacjenci mieli możliwość uczestniczenia w 24-tygodniowej fazie przedłużonej: chorzy z odpowiedzią na leczenie w fazie RCT mogli kontynuować terapię awatrombopagiem w sposób zaślepiony w dawkach, które uprzednio stosowali, natomiast chorzy bez zadowalającej odpowiedzi na leczenie (leczeni wcześniej placebo lub awatrombopagiem) stosowali awatrombopag w sposób niezaślepiony.

Badanie Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] składało się z fazy głównej (tj. randomizowanej) oraz fazy przedłużonej. Pacjentów zrandomizowano do:

- grupy badanej, stosującej awatrombopag, początkowo w dawce 20 mg doustnie 1x dobę; następnie możliwe było dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie (od 5-40 mg/dobę), N=32;
- grupy kontrolnej, otrzymującej placebo, N=17.

Okres aktywnego leczenia w fazie RCT wynosił do 30 tygodni (przez 4 ostatnie tygodnie obniżano dawkę), po których dodatkowo chorych obserwowano do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki przydzielonej terapii. Pacjenci, którzy ukończyli randomizowaną fazę podtrzymującą lub przerwali fazę RCT z powodu braku efektów terapii, bez istotnych zastrzeżeń co do profilu bezpieczeństwa czy tolerancji, mogli kontynuować udział w fazie przedłużonej, w ramach której stosowano awatrombopag początkowo w dawce 20 mg/dobę; w czasie 90 tygodni leczenia podtrzymującego dozwolone było dostosowywanie dawki awatrombopagu w zależności od liczby płytek krwi. Następnie w ciągu 4 tygodni obniżano dawkę awatrombopagu; dodatkowo pacjentów poddawano 30-dniowej obserwacji po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Z uwagi na:

- **różnice w kryteriach włączenia, tj. uwzględnienie w badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] nieokreślonego odsetka pacjentów z przetrwałą ITP;**
- **znaczne różnice w długości okresu leczenia w fazie RCT (30 tygodni vs 4 tygodnie [28 dni]);**
- **pewne różnice w sposobie dopasowywania dawki awatrombopagu (początkowa dawka 20 mg, następnie dopasowywanie dawki vs stała dawka awatrombopagu);**
- **różnice w definicjach większości ocenianych punktów końcowych w fazach RCT;**
- **różnice w zakresie odsetka pacjentów z wyjściowo niską liczbą płytek krwi (≤15 $x10^9$/l; 57,1% vs 28%);**

uznano, że przeprowadzenie meta-analizy badań Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] i Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] jest niewskazane.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] z fazy RCT

Średni czas trwania ekspozycji na awatrombopag (22,8 tygodnia) był około 2,6 razy dłuższy niż na placebo (8,9 tygodnia) w fazie RCT, a mediana wynosiła odpowiednio 26,0 i 6,0 tygodni, zatem była 4,3 razy dłuższa w grupie badanej, niż w kontrolnej [5].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05):**

- wyższą skumulowaną liczbą tygodni z odpowiedzią płytkową (definiowaną jako liczba płytek krwi ≥50x10^9/l przy jednoczesnym braku stosowania terapii ratunkowych);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:
  - odpowiedzi płytkowej w 8. dniu terapii;
  - trwałej odpowiedzi płytkowej w czasie okresu leczenia;
  - całkowitej odpowiedzi płytkowej wg. *International Working Group* w 8. dniu terapii (definiowanej jako liczba płytek krwi ≥100 x10^9/l przy jednoczesnym braku krwawienia);
  - płytkowej odpowiedzi na leczenie wg. *International Working Group* w 8. dniu terapii (definiowanej jako liczba płytek krwi ≥30 x10^9/l i 2-krotny wzrost względem wartości wyjściowych i brak krwawienia);
- niższym ryzykiem przerwania terapii z powodu jej nieskuteczności (niezadowalającego efektu terapeutycznego);
- większą szansą na zaprzestanie jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie:**

- szansy redukcji jednocześnie stosowanych leków przeciwko ITP;
- jakiegokolwiek krwawienia;
- konieczności zastosowania terapii ratunkowej; rzadsze stosowanie terapii ratunkowej przez pacjentów w grupie placebo jest prawdopodobnie artefaktyczne ze względu na 2,6-krotnie krótszy okres ekspozycji u osób otrzymujących placebo, wynikający z wysokiego wskaźnika wczesnego przerwania leczenia z powodu braku jego efektu.

Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia - najważniejsze oceniane punkty końcowe.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	MD [95% CI]/Peto OR/RR [95% CI]/Różnica w odpowiedzi [95% CI]	Wartość p
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, średnia (SD), mediana [min; max]	[5], [9], [12], [17], [18], [23], [24]	Średnia: 12,0 (8,75) Mediana: 12,4 [0; 25]	Średnia: 0,1 (0,49) Mediana: 0,0 [0; 2]	MD=11,9 [7,72; 16,08]*	**<0,05* <0,0001^**
Pacjenci z odpowiedzią płytkową# w 8. dniu terapii, n (%)	[5], [6], [9], [11], [12], [17], [18], [23], [24]	21 (65,6%)	0 (0%)	Peto OR=13,80 [4,26; 44,77]* Różnica^$: 65,63 [49,17; 82,08]	**<0,05* <0,0001^ NNT=2**
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową$, n (%)	[5], [6], [9], [12], [18]	11 (34,4%)	0 (0%)	Peto OR: 6,92 [1,71; 27,93]* Różnica^: 34,4 [17,92; 50,83]	**<0,05* =0,009^ NNT=3**
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową wg. *International Working Group* w dniu 8., n (%)	[5]	9* (28,1%)	0 (0%)	Peto OR=6,28 [1,40; 28,25]*	**<0,05* NNT=4**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	MD [95% CI]/Peto OR/RR [95% CI]/Różnica w odpowiedzi [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z odpowiedzią płytkową wg. *International Working Group* w dniu 8.; n (%)	[5]	18* (56,3%)	0 (0%)	Peto OR=10,71 [3,20; 35,82]*	**<0,05* NNT=2**
Liczba płytek krwi w 8. dniu terapii, mediana	[5]	80,5 x10^9/l	8 x10^9/l	-	**-**
Pacjenci, u których zredukowano jednoczesne stosowanie innych terapii przeciwko ITP, n/N (%)	[5], [12], [23], [24]	5/15 (33,3%)	0/7 (0%)	Peto OR*: 6,12 [0,76; 49,57] Różnica^: 33,33 [9,48; 57,19]	>0,05* =0,1348^
Pacjenci, u których wystąpiło jakiekolwiek krwawienie, n/N (%)	[5]	14* (43,8%)	9* (52,9%)	RR=0,83 [0,47; 1,56]*	>0,05* =0,5394^
Pacjenci, u których było konieczne zastosowanie terapii ratunkowej , n (%)	[5]	7* (21,9%)	2* (11,8%)	RR=1,86 [0,51; 7,47]*	>0,05* =0,4668^
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności, n/N (%)	[5]	7 (21,9%)*	15 (88,2%)*	RR=0,25 [0,12; 0,46]*	<0,05*

MD – średnia różnica; Peto OR – iloraz szans liczony metodą Peto; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej; #liczba płytek krwi ≥50x10^9/l przy jednoczesnym braku stosowania terapii ratunkowych; $odpowiedź płytkowa przez ≥6 z ostatnich 8 tygodni leczenia.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] z fazy przedłużonej

W fazie przedłużonej uczestniczyło 39 pacjentów; łącznie w fazie RCT i fazie przedłużonej średni czas trwania ekspozycji na awatrombopag wyniósł 43,9 tygodnia; najdłuższa ekspozycja na awatrombopag wynosiła 75,7 tygodnia. W całym badaniu podstawowym (fazie RCT) i fazie przedłużonej 72,3% pacjentów otrzymywało awatrombopag przez co najmniej 32 tygodnie, a 29,8% otrzymywało awatrombopag przez co najmniej 52 tygodnie [5].

Ogólny odsetek odpowiedzi płytkowych obserwowany w badaniu głównym (fazie RCT) utrzymywał się na ogół w fazie przedłużonej do około 36. tygodnia. Po 38. tygodniu odpowiedź płytkowa była mniejsza i bardziej zmienna, ale niewielka liczba pacjentów (N <15) w tych punktach czasowych utrudnia interpretację danych [5].
Ogółem 2/39 (5,1%) pacjentów przerwało terapię awatrombopagiem w fazie przedłużonej z powodu braku jej skuteczności [5].

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] z fazy RCT

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- TEAE o stopniu nasilenia 3 lub 4 wg. CTCAE;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych innych niż zgony;
- TEAE prowadzących do zmiany dawkowania ocenianego leku, w tym: prowadzących do utraty z badania, zwiększenia bądź obniżenia dawki leku;
- poszczególnych TEAE;

w okresie obserwacji do 30 dni po ostatniej dawce leku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:**

- TEAE;
- TEAE związanych z zastosowanym leczeniem;

w okresie obserwacji do 30 dni po ostatniej dawce leku.

Niemniej jednak interpretując te różnice, należy mieć na uwadze znaczne dysproporcje w czasie ekspozycji na awatrombopag i placebo, który był nawet kilkukrotnie dłuższy w grupie badanej (średnia 2,6x dłuższa, mediana 4,3x dłuższa). W związku z tym, w referencji obliczono współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję, zdefiniowany jako liczba zdarzeń podzielona przez całkowitą ekspozycję w pacjento-tygodniach pomnożona przez 100% [5].

Analiza współczynnika zapadalności skorygowanego o długość ekspozycji na daną terapię wykazała brak istotnych klinicznie różnic (tj. porównywalne wartości) pomiędzy grupą badaną leczoną awatrombopagiem a kontrolną, stosującą placebo w zakresie:

- współczynnika występowania TEAE w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania TEAE związanych z zastosowanym leczeniem w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania TEAE o stopniu nasilenia 3 lub 4 wg CTCAE w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania TEAE prowadzących do zmiany dawkowania w przeliczeniu na pacjento-tygodnie [5], [12].

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombo-pag, N=32	Grupa kontrolna Placebo N=17	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
TEAE, n (%)	[5], [6], [9], [12], [24]	31 (96,9%)	10 (58,8%)	1,65 [1,22; 2,70]	**<0,05 NNH=2**
TEAE związane z zastosowanym leczeniem#, n (%)	[5]	20 (62,5%)	3 (17,6%)	3,54 [1,43; 10,36]	**<0,05 NNH=2**
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, n (%)	[5]	6 (18,8%)	0 (0%)	Peto OR=5,53 [0,94; 32,63]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	[5], [23], [24]	9 (28,1%)	1 (5,9%)	4,78 [0,92; 28,36]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zgony, n (%)	[5], [23], [24]	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – inne niż zgony, n (%)	[5]	9 (28,1%)	1 (5,9%)	4,78 [0,92; 28,36]	>0,05
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku, n (%)	[5], [12]	5 (15,6%)	0 (0%)	Peto OR=5,31 [0,78; 36,37]	>0,05
TEAE prowadzące do utraty z badania, n (%)	[5]	3 (9,4%)	0 (0%)	Peto OR=4,94 [0,44; 56,05]	>0,05
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, n (%)	[5]	1 (3,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,62 [0,08; 283,97]	>0,05
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku, n (%)	[5]	1 (3,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,62 [0,08; 283,97]	>0,05
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku, n (%)	[5]	0 (0%)	0 (0%)	-	-

CTCAE – Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events);*
TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii

w wierszu, pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz; Peto OR – iloraz szans liczony metodą Peto; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; #TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

Punkt końcowy – współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień]	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=32	Grupa kontrolna Placebo N=17
TEAE, (%)	[5], [6]	4,3%	6,6%
TEAE związane z zastosowanym leczeniem#, (%)	[5], [6]	2,7%	2,0%
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, (%)	[5]	0,8%	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane, (%)	[5]	1,2%	0,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zgony, (%)	[5]	0%	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane – inne niż zgony, (%)	[5]	1,2%	0,7%
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku, (%)	[5]	0,7%	0%
TEAE prowadzące do utraty z badania, (%)	[5]	0,4%	0%
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, (%)	[5]	0,1%	0%
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku, (%)	[5]	0,1%	0%
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku, (%)	[5]	0%	0%

CTCAE – Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events);* TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii w wierszu, pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz; #TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] z fazy przedłużonej

W fazie przedłużonej, podobnie jak w fazie RCT nie odnotowano zgonów. Współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla wszystkich kategorii TEAE były porównywalne w fazie przedłużonej w stosunku do fazy RCT badania [5].

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych oraz współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=47, n (%)	Grupa badana Awatrombopag N=47, współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień] (%)
TEAE	[5], [6], [23], [24]	45 (95,7%)	2,2%

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=47, n (%)	Grupa badana Awatrombopag N=47, współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień] (%)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem#	[5], [6]	31 (66,0%)	1,5%
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE	[5], [6]	14 (29,8%)	0,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[5], [23], [24]	15 (31,9%)	0,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zgony	[5]	0 (0%)	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane – inne niż zgony	[5]	15 (31,9%)	0,7%
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku	[5]	11 (23,4%)	0,5%
TEAE prowadzące do utraty z badania	[5], [6]	6 (12,8%)	0,3%
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku	[5]	3 (6,4%)	0,1%
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku	[5]	2 (4,3%)	0,1%
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku	[5]	0 (0%)	0%

CTCAE – Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events);* TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii w wierszu, pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz; #TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.

Jedynymi dodatkowymi TEAE zgłoszonymi w otwartej fazie przedłużonej badania była trombocytopenia, nadciśnienie, zapalenie gardła i nosa i gardła występujące z niską częstością. Jedynym dodatkowym ciężkim zdarzeniem niepożądanym zgłoszonym w fazie przedłużonej, względem fazy RCT, była małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi [5].

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] z fazy RCT

W badaniu w fazie RCT oceniano 4 schematy dawkowania awatrombopagu: 2,5 mg/dobę, 5 mg/dobę, 10 mg/dobę i 20 mg/dobę; z uwagi na cel niniejszej analizy klinicznej, z referencji wyekstrahowano jedynie dane dla dawki początkowej rekomendowanej w ChPL Doptelet® [57], tj. 20 mg/dobę.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w dawce 20 mg w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05):**

- większą szansą na uzyskanie płytkowej odpowiedzi na leczenie w 7., 14., 21. i 28. dniu terapii;
- większą szansą na uzyskanie podwojenia liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych po 7, 14, 21 i 28 dniach terapii;
- większym prawdopodobieństwem uzyskania liczby płytek krwi ≥100 x10^9/l po 7, 14, 21 i 28 dniach terapii;
- większym prawdopodobieństwem uzyskania liczby płytek krwi ≥50 x10^9/l po 7, 14, 21 i 28 dniach terapii;
- wyższą liczbą płytek krwi po 7, 14 i 21 dniach terapii.

Po 28 dniach terapii wykazano **natomiast brak istotnej statystycznie różnicy (p>0,05)** pomiędzy grupą badaną a kontrolną pod względem liczby płytek krwi, niemniej jednak widoczny był wyraźny trend na korzyść awatrombopagu (brak istotnej różnicy wynikał z niewielkiej liczby pacjentów w obu grupach, co utrudniało uzyskanie poziomu istotności statystycznej).

W 28 dniu terapii odsetek pacjentów bez splenektomii z odpowiedzią na leczenie wynosił 88,9% w grupie leczonej awatrombopagiem w dawce 20 mg/dobę, natomiast w subpopulacji pacjentów po splenektomii- 66,7% [26].

Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – najważniejsze punkty końcowe.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg, N=15	Grupa kontrolna Placebo, N=5	Peto OR/RB [95% CI]/MD [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 7 dniu terapii, n (%)	[25], [26], [28], [31]	14* (93,3%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 14 dniu terapii, n (%)	[25], [31]	14* (93%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 21 dniu terapii, n (%)	[25], [31]	13* (87%)	0 (0%)	Peto OR=37,30 [4,72; 295,10]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii – główny punkt końcowy, n (%)	[25], [26], [28], [31]	12* (80%)	0 (0%)	Peto OR=23,73 [3,17; 177,74]	**<0,05* 0,0036^ NNT=2**
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 7 dniach terapii, n (%)	[31]	14* (93%)	1* (20%)	RB=4,68 [1,46; 25,85]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 14 dniach terapii, n (%)	[31]	14* (93%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 21 dniach terapii, n (%)	[31]	13* (87%)	1* (20%)	RB=4,33 [1,32; 24,09]	**0,0139^ <0,05* NNT=2**
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 28 dniach terapii, n (%)	[25], [31]	13* (87%)	1* (20%)	RB=4,33 [1,32; 24,09]	**0,0139^ <0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 7 dniu terapii, n (%)	[31]	12*(80,0%)	0 (0%)	Peto OR=23,73 [3,17; 177,74]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 14 dniu terapii, n (%)	[31]	13* (86,7%)	0 (0%)	Peto OR=37,30 [4,72; 295,10]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 21 dniu terapii, n (%)	[31]	11* (73,3%)	0 (0%)	Peto OR=16,69 [2,30; 121,24]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 28 dniu terapii, n (%)	[25]	8 (53,3%)	0 (0%)	Peto OR=8,26 [1,10; 61,85]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 7 dniu terapii, n (%)	[31]	14* (93,3%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 14 dniu terapii, n (%)	[31]	14* (93,3%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 21 dniu terapii, n (%)	[31]	13* (87%)	0 (0%)	Peto OR=37,30 [4,72; 295,10]	**<0,05* NNT=2**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 28 dniu terapii, n (%)	[31]	12* (80%)	0 (0%)	Peto OR=23,73 [3,17; 177,74]	**<0,05* NNT=2**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg, N=15	Grupa kontrolna Placebo, N=5	Peto OR/RB [95% CI]/MD [95% CI]	Wartość p
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 28 dniach, mediana	[26], [28]	76 N=13	-2 N=5	MD=78	bd
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 7 dniach, średnia (SD)	[31]	168,8 (114,59) N=15	5,0 (9,45) N=5	MD=163,8 [61,42; 266,18]	**<0,05***
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 14 dniach, średnia (SD)	[31]	332,4 (278,96) N=15	-1,4 (4,16) N=5	MD=333,8 [84,79; 582,81]	**<0,05***
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 21 dniach, średnia (SD)	[31]	261,3 (278,17) N=15	8,4 (13,72) N=5	MD=252,9 [4,52; 501,28]	**<0,05***
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 28 dniach, średnia (SD)	[31]	200,2 (292,36) N=15	-1,8 (7,73) N=5	MD=202 [-58,99; 462,99]	>0,05*

Peto OR – iloraz szans liczony metodą Peto; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne, RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] z fazy przedłużonej

Spośród 53 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej, 25 uzyskało płytkową odpowiedź na leczenie w fazie RCT, a 28 nie uzyskało odpowiedzi w fazie RCT. W fazie przedłużonej:

- odpowiednio 40 z 53 pacjentów (76%) i 28 z 53 pacjentów (53%) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie i trwałą odpowiedź na leczenie;
- większość osób z odpowiedzią na leczenie w fazie RCT (18/25; 72%) osiągnęła trwałą odpowiedź płytkową w fazie przedłużonej;
- wśród osób, które nie uzyskały odpowiedzi na leczenie w fazie RCT, w fazie przedłużonej tylko 10 z 28 (36%) uzyskało trwałą odpowiedź na leczenie.

Eksploracyjne analizy w podgrupach wykazały wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi na leczenie wśród osób z wyjściową liczbą płytek krwi >15 x10^9/l (w porównaniu z ≤15 x10^9/l) a także osób bez wcześniejszej splenektomii. Dwudziestu czterech uczestników stosowało steroidy w momencie włączenia do fazy przedłużonej, z których u 13 (54,2%) zmniejszono dawkę steroidów o ≥ 50%, a 8 (33,3%) na stałe zaprzestało jednoczesnego leczenia steroidami (brak stosowania steroidów w ciągu ostatnich 8 tygodni przedłużonego badania) [25], [27], [29], [30]

W fazie przedłużonej mediana liczby płytek krwi u wszystkich badanych wzrosła z wyjściowo 22 x10^9/ do 56 x10^9/l w 4 tygodniu (n=51) i do 112,5 x10^9/l w 24. tygodniu terapii (n=38) [25]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] z fazy RCT

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w fazie RCT (występujących z częstością >10%) w grupie stosującej awatrombopag w dawce 20 mg/dobę należały zmęczenie, ból głowy, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, wzrost liczby płytek krwi, migrena, wybroczyny. Zarówno w fazie RCT jak i w fazie przedłużonej, niezależnie od dawki awatrombopagu, nie odnotowano zgonów [25].

Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych jak i zgonów zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej w fazie RCT [31].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w dawce 20 mg w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię, w porównaniu z placebo **wiąże się z brakiem istotnych różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego;
- utraty z badania;
- utraty z badania z powodu zwiększonej liczby płytek krwi;
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg/dobę, N=15	Grupa kontrolna Placebo, N=5	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, n (%)	[25], [31]	14 (93%)	4 (80%)	RR=1,17 [0,82; 2,50]	>0,05
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	[31]	0 (0%)	0 (0%)	-	--
Zgony, n (%)	[31]	0 (0%)	0 (0%)	-	--
Utrata z badania, n (%)	[25]	2 (13%)	0 (0%)	Peto OR=4,09 [0,15; 109,48]	>0,05
Utrata z badania z powodu zwiększonej liczby płytek krwi, n (%)	[25], [28]	2 (13%)	0 (0%)	Peto OR=4,09 [0,15; 109,48]	>0,05

Peto OR – iloraz szans liczony metodą Peto; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Analiza efektywności klinicznej awatrombopagu w porównaniu do eltrombopagu i romiplostymu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niezadowalającą odpowiedzią na inne metody leczenia – meta-analiza sieciowa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie awatrombopagu względem romiplostymu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia. Od Zamawiającego otrzymano natomiast dwie referencje zawierające przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA): Wilson 2020 [40] oraz Wojciechowski 2021 [41], w których przedstawiono między innymi porównanie awatrombopagu z romiplostymem i eltrombopagiem w rozpatrywanej populacji pacjentów.

Z uwagi na:

- tych samych autorów;
- tego samego sponsora;
- identyczną metodykę (jedyną różnicę stanowiło dodatkowe uwzględnienie w referencji Wilson 2020 [40] rytuksymabu);
- włączenie tych samych badań dla awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu, fostamatynibu;
- sposób oceny punktów końcowych i wyniki dla punktów końcowych, w przypadku gdy w sieci NMA nie uwzględniano badań dla rytuksymabu;

obie referencje opisano i oceniono razem; w sytuacji gdy wyniki pomiędzy referencjami różniły się z uwagi na uwzględnienie rytuksymabu w diagramie sieciowym dla danego puntu końcowego wyniki przedstawiano oddzielnie.

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową, Wilson 2020 [40]/ Wojciechowski 2021 [41] było porównanie skuteczności awatrombopagu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu przewlekłej ITP, opornej na inne metody leczenia (głównie glikokortykosteroidy), u dorosłych pacjentów.

Finalnie w sieci przedstawionej w referencji [41] uwzględniono 7 badań (5 głównych publikacji):

- 1 RCT uwzględniające porównanie awatrombopagu względem placebo (AVA-302 czyli badanie Jurczak i wsp. [5]-[24]);
- 1 RCT uwzględniające porównanie awatrombopagu względem eltrombopagu (przedwcześnie zakończone; AVA-305 [1]-[4]);
- 1 RCT uwzględniające porównanie eltrombopagu względem placebo (Cheng 2011 – badanie RAISE);
- 2 RCT uwzględniające porównanie romiplostymu względem placebo (Kuter 2008);
- 2 RCT uwzględniające porównanie fostamatynibu względem placebo (Bussel 2018 – FIT1 i FIT2).

[redacted]

Wyniki meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Przeprowadzona meta-analiza wykazała (niezależnie od uwzględnienia bądź nie badań dla rytuksymabu w sieci), że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z placebo wiąże się z **istotnym/istotnie statystycznie (p<0,05)**:

- zwiększeniem szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie;
- zwiększeniem szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP;
- niższą częstością jakichkolwiek krwawień.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała (niezależnie od uwzględnienia bądź nie badań dla rytuksymabu w sieci), że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z placebo wiąże się **z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie:**

- częstości konieczności stosowania terapii ratunkowej;
- częstości krwawień 2-4 stopnia nasilenia wg klasyfikacji WHO;
- częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała (niezależnie od uwzględnienia bądź nie badań dla rytuksymabu w sieci), że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem i romiplostymem, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie**:

- szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie;
- częstości konieczności stosowania terapii ratunkowej;
- redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP;
- częstości krwawień 2-4 stopnia nasilenia wg klasyfikacji WHO;
- w zakresie częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała (niezależnie od uwzględnienia bądź nie badań dla rytuksymabu w sieci), że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem i romiplostymem **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższą częstością krwawień niezależnie od stopnia nasilenia.**

Zestawienie wyników porównania awatrombopagu względem komparatorów – eltrombopagu i romiplostymu, jak również placebo, w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, z niezadowalającą odpowiedzią na wcześniejsze terapie (model efektów stałych; kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść awatrombopagu) [40], [41]*.

Punkt końcowy	Ocenian a miara efektu	Ref.	Wynik [95% CrI] dla porównania awatrombopagu vs		
			Placebo	Eltrombopag	Romiplostym
Trwała płytkowa odpowiedź na leczenie	**OR**				
		[41]	102,80 [3,87; NE]	7,06 [0,21; NE]	2,16 [0,03; NE]
Konieczność stosowania terapii ratunkowej	**IRR**				
		[41]	0,73 [0,15; 3,52]	1,61 [0,30; 8,57]	2,10 [0,39; 11,43]
Redukcja jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP	**OR**				
		[41]	48,75 [1,34; NE]	16,08 [0,37; NE]	3,71 [0,06; NE]
Krwawienia niezależnie od stopnia nasilenia	**IRR**	[40], [41]	**0,34 [0,18; 0,66]**	**0,38 [0,19; 0,75]**	**0,38 [0,17; 0,86]**
Krwawienia stopnia 2-4 wg skali WHO	**IRR**				
		[41]	0,50 [0,12; 2,02]	0,74 [0,20; 2,83]	1,13 [0,23; 5,63]
Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane	**IRR**	[40], [41]	0,63 [0,36; 1,10]	0,64 [0,36; 1,13]	0,63 [0,32; 1,25]

*W referencji [41], w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu; CrI (ang. *credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *incidence rate ratio*) – współczynnik częstości; NE – nie oszacowano; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia.

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności Al-Samkari i wsp. 2018 [33] (opis pojedynczego przypadku), Lee i wsp. 2020 [34]-[35] (opis 8 pacjentów) oraz Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] (badanie jednoramienne), wskazują, że awatrombopag pozwala znacznie zwiększyć liczbę płytek krwi, u pacjentów z przewlekłą ITP oporną na wcześniejsze linie terapii, w tym u chorych leczonych wcześniej innymi TPO-RA. Odpowiedź na leczenie była bardzo dobra dla wszystkich trzech TPO-RA (awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu), bez wyraźnej przewagi jednego względem innych, a utrata odpowiedzi na leczenie na jeden TPO-RA nie powinna wykluczać możliwości podjęcia terapii innym lekiem z tej grupy w badaniach [33], [34]-[35], przy czym w badaniu [38]-[39] mediana liczby płytek krwi uległa istotnemu statystycznie zwiększeniu ($p<0,0001$), w porównaniu z wartością podczas stosowania eltrombopagu/romiplostymu, w tym w subpopulacji pacjentów ($p=0,025$), którzy przerwali stosowanie wcześniejszych TRO-RA z powodu nieskuteczności. W kohortowym badaniu Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37], oceniającym czas pozostania na terapii dla 3 zarejestrowanych TRO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu, na podstawie danych z baz rejestrujących zamówienia na ww. leki we wskazaniu obejmującym ITP., wykazano, że czas pozostania na terapii był dłuższy w przypadku awatrombopagu (7,7 miesiąca) niż eltrombopagu (6,5 miesiąca) czy romiplostymu (5,5 miesiąca). Większy odsetek pacjentów leczonych awatrombopagiem (43%) niż eltrombopagiem (29%) i romiplostymem (28%) kontynuował terapię po 12 miesiącach.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa awatrombopagu:

Wyniki analizy referencji [25]-[32], [57]-[62] uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w formie tabletek powlekanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku - charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zgodne z przewidywanymi po leczeniu agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA) w omawianej grupie. Pomimo, iż TRO-RA są na ogół dobrze tolerowane należy zwrócić uwagę, iż stosowanie eltrombopagu może się wiązać ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i bilirubiny, a tym samym, z ryzykiem ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu hepatotoksyczności [124]. W przypadku awatrombopagu w analizie zbiorczej [61] uwzględniającej 128 pacjentów z ITP leczonych awatrombopagiem nie stwierdzono występowania istotnej klinicznie hepatotoksyczności. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Doptelet®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku pacjentów z chorobą wątroby klasy C (według skali Child-Pugh) oraz czynnikami ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych [43]-[49] są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają głównie się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, w tym chorych opornych na poprzednie terapie. Wyniki porównań pośrednich wskazują, że skuteczność awatrombopagu jest porównywalna z eltrombopagiem i romiplostymem, w zakresie osiągnięcia ogólnej i wczesnej odpowiedzi na leczenie [43].

WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ:

Przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest rzadkim schorzeniem, objawiającym się znacznym obniżeniem liczby pytek krwi, uczestniczących w procesie krzepnięcia. Jednym z najczęstszych objawów przewlekłej ITP są między innymi widoczne krwiaki, które mogą powstawać samoistnie lub pod wpływem nawet niewielkiego bodźca fizycznego i stanowić przyczynę konieczności ograniczenia aktywności fizycznej, zawodowej czy dyskomfort w kontaktach towarzyskich. Chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, w szczególności objawową, o poważnym przebiegu (tj. z liczbą płytek krwi <30 x 10^9/l) są narażeni na znaczne ryzyko krwawień, w tym zagrażających życiu i wymagających hospitalizacji, w związku z czym w tej grupie chorych konieczne jest wdrożenie odpowiedniej terapii.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że awatrombopag, należący do agonistów receptora trombopoetyny, jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, opornych na wcześniejsze terapie. Dzięki dogodnej, doustnej formie podania (tabletki powlekane) awatrombopag może być stosowany w domu, co podnosi komfort terapii. Lek ten stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego i działa addytywnie z trombopoetyną, powodując zwiększoną produkcję płytek krwi. Wyniki porównania z placebo wskazują, że zastosowanie analizowanej interwencji wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem skumulowanej liczby tygodni z płytkową odpowiedzią na leczenie jak również szansą na uzyskanie płytkowej odpowiedzi na leczenie, niezależnie od sposobu jej zdefiniowania. Awatrombopag cechuje się ponadto porównywalną skutecznością do innych leków z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny, stanowiących komparatory w niniejszej analizie, tj. eltrombopagu i romiplostymu, w zakresie szansy uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie, konieczności stosowania terapii ratunkowej, szansy na redukcję stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP, czy krwawień 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych pomiędzy stosowaniem awatrombopagu i komparatorów.
Niemniej jednak, jak wskazują dane z charakterystyki produktu leczniczego, zastosowanie komparatora - eltrombopagu może wiązać się z ryzykiem ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu hepatotoksyczności.

W przypadku awatrombopagu w analizie zbiorczej uwzględniającej pacjentów z ITP leczonych analizowaną interwencją nie stwierdzono występowania istotnej klinicznie hepatotoksyczności.

Biorąc pod uwagę korzystny stosunek skuteczności klinicznej do bezpieczeństwa, refundacja awatrombopagu jako kolejnej w Polsce terapii farmakologicznej możliwej do zastosowywania w grupie chorych z przewlekłą ITP, pozwoli zaspokoić potrzebę tej grupy pacjentów na zwiększenie dostępnych terapii pozwalających na bezpieczne zwiększenie liczby płytek krwi.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, 20 mg tabletki powlekane) w leczeniu przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (glikokortykosteroidy/immunoglobuliny, z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku nieskuteczności splenektomii), zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)" [128].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych" opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [99], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [102].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome)*, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);

- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [99] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment)* dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted] W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase®*;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA);
- *European Medicines Agency* (EMA);

- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach dnia 29.11.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.
Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted] W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase®*;

- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach dnia 29.11.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów (ang. *population*),** którą stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni (tj. u których odpowiedź na inne metody leczenia jest niedostateczna) na inne metody leczenia, takie jak kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny, z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku nieskuteczności splenektomii (liczba płytek krwi poniżej 30 000/µl lub objawy skazy krwotocznej), zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)" [128];
- **(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*):** którą stanowi podawanie awatrombopagu (produkt leczniczy Doptelet®, 20 mg, tabletki powlekane), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [57] oraz proponowanym programem lekowym [128];
- **(C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*), które stanowią inne refundowane w Polsce leki z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO-RA):

- eltrombopag – u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności,
- romiplostym - u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), po nieskutecznej splenektomii.

- **(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) w zakresie skuteczności klinicznej obejmują:** liczbę płytek krwi, w tym zmianę liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowej; liczbę, czas trwania i nasilenie odnotowanych krwawień; odsetek pacjentów z całkowitą i/lub częściową odpowiedzią na leczenie, wraz z oceną czasu trwania odpowiedzi; odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie, wraz z oceną czasu do utraty odpowiedzi; odsetek pacjentów z remisją choroby, w tym remisją stałą/ długoterminową; czas do uzyskania odpowiedzi częściowej, całkowitej oraz remisji ITP; ocenę konieczności zastosowania leczenia doraźnego ratunkowego; ocenę konieczności zastosowania innych, stosowanych jednocześnie terapii ITP; ocenę jakości życia w oparciu o skale stosowane w populacji ogólnej i/lub skale dedykowane do oceny jakości życia w ITP; **w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa punkty końcowe obejmują ryzyko**: wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem oraz wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
- **(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) –** randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa awatrombopagu, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych dla awatrombopagu do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- [redacted] adania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na inne metody leczenia

[redacted]

- randomizowane badania kliniczne (w tym uwzględniające porównanie z komparatorami lub placebo), a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego (tj. przeprowadzenie przeszukania baz danych w celu znalezienia badań RCT dla komparatorów, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, użytecznych do porównania pośredniego) lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których awatrombopag stosowano:
  - w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym;
  - w populacji pacjentów z małopłytkowością o podłożu innym niż immunologiczne;
  - w populacji pacjentów, co do których nie podano informacji o podłożu małopłytkowości;
  - w populacji pediatrycznej;
- badań:
  - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
  - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
  - oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
  - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej głównie w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

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

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted] W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [redacted]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (99%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [99].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [99], [101]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda

z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [101].

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [99] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence)*. Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [140].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [99]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [99], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [127] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak" lub „nie", a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak". W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak" lub „częściowo tak", należy przydzielić odpowiedź „nie".

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [127].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [127].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.15, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [redacted] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
  - charakterystykę interwencji;
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
  - okres obserwacji;
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
  - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit,* RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [103].
W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

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

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami <0,05).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych

przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie (p<0,05).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych;
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji;
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego;
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 (p≥0,1). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość p<0,1), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects.* W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects.*

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016;
- StatsDirect®.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [109]-[113].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [110] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [112]-[114].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.
Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j.

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [104].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni (tj. u których odpowiedź na inne metody leczenia jest niedostateczna) na inne metody leczenia (takie jak kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do splenektomii lub po nieskutecznej splenektomii, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)" [128];

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *primary immune trombocytopenia* [*immune thrombocytopenic purpura*], ITP) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się liczbą płytek krwi poniżej 100 × 10^9/l. Objawy kliniczne obejmują występowanie wybroczyn, plamicy, krwiaków podskórnych i krwawień. Postaci ITP dzieli się w oparciu o czas trwania choroby na:

- nowo zdiagnozowaną (ang. *newly diagnosed*) – od diagnozy do 3 miesięcy;
- przetrwałą (ang. *persistent*) – utrzymującą się 3-12 miesięcy od diagnozy;
- **przewlekłą (ang. *chronic*) – trwającą dłużej niż 12 miesięcy od momentu diagnozy [107], [115].**

Zgodnie z danymi opublikowanymi w roku 2019, w dokumencie wydanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji **zapadalność na ITP w Polsce wynosi 3-3,5/ 100 000 osób na rok, a chorobowość - 9,5-12/100 000** [116]. Wskaźniki te, w populacjach innych krajów wahają

się od 1,8 do 3,9/ 100 000 osób rocznie w przypadku zapadalności i 1-12/100 000 osób w zakresie chorobowości [120], [116], [117], [118]. Biorąc pod uwagę przedstawione wskaźniki chorobowości **pierwotna małopłytkowość immunologiczna stanowi chorobę rzadką** [122]. Szacuje się także, iż **przetrwała (utrzymująca się 3-6 miesięcy) lub przewlekła (utrzymująca się powyżej 12 miesięcy) postać choroby dotyczy około 70% dorosłych z ITP** [118]. Według najnowszych danych podanych przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT, **liczba dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną po nieskutecznej splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. glikokortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny) w Polsce wynosi około 6 000** [116]. **Liczba chorych leczonych w latach 2018-2019 w programie lekowym B.97. wynosiła, kolejno, 62 i 115 osób** [121]. **Kolei w 2020 roku, w programie lekowym B.97 leczonych było ogółem 125 pacjentów, w tym 118 eltrombopagiem i zaledwie 7 romiplostymem [104]. Oporność na glikokortykosteroidy oraz immunoglobuliny dotyczy 20-60% chorych na ITP** [119]**.**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie awatrombopagu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Doptelet®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [57] oraz proponowanym programem lekowym [128].

Awatrombopag, należy do grupy agonistów receptora trombopoetyny; naśladuje działanie biologiczne trombopoetyny w stymulowaniu rozwoju i dojrzewania megakariocytów, co skutkuje zwiększeniem liczby płytek krwi [57].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Doptelet® [57] oraz proponowanym programem lekowym [128], we wnioskowanej populacji leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Produkt leczniczy Doptelet® należy przyjmować o tej samej porze dnia (np. rano lub wieczorem) z pokarmem, w tym również w przypadku przyjmowania dawki rzadziej niż raz na dobę.

Dawkowanie produktu leczniczego Doptelet® w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej
Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet® potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi ≥ 50 x 10^9 /l koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie należy stosować awatrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek krwi ogólnie wzrastała w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania awatrombopagu i zmniejszała się w okresie 1 do 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Schemat dawki początkowej
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doptelet® to 20 mg (1 tabletka) raz na dobę z pokarmem.

Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia należy oceniać liczbę płytek krwi co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi w zakresie ≥ 50 x 10^9 /l i ≤ 150 x 10^9 /l. Podczas pierwszych tygodni leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień u pacjentów otrzymujących awatrombopag tylko raz lub dwa razy w tygodniu. Po dostosowaniu dawki w trakcie leczenia również należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień.

Ze względu na potencjalne ryzyko wzrostu liczby płytek krwi powyżej 400 x 10^9 /l w ciągu pierwszych tygodni leczenia pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadpłytkowości. Po przywróceniu stabilnej liczby płytek krwi należy oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na miesiąc. Po zaprzestaniu stosowania awatrombopagu należy oznaczać liczbę płytek krwi raz na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.

Dostosowanie dawki (tabela poniżej) jest oparte na odpowiedzi liczby płytek krwi. Nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 40 mg (2 tabletki).

Tabela 1. Dostosowanie dawki awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [57].

Liczba płytek krwi [tys. /µl]	Dostosowanie dawki lub działanie
< 50 po co najmniej 2 tygodniach leczenia awatrombopagiem	Zwiększyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
> 150 i ≤ 250	Zmniejszyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
> 250	Przerwać podawanie awatrombopagu. Zwiększyć częstość monitorowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 100 x 10^9 /l, zmniejszyć o jeden poziom dawki zgodnie z tabelą poniżej i wznowić leczenie.
< 50 po 4 tygodniach stosowania awatrombopagu 40 mg raz na dobę	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.
> 250 po 2 tygodniach stosowania awatrombopagu 20 mg co tydzień	Zaprzestać leczenia awatrombopagiem.

Tabela 2. Poziomy dawki awatrombopagu w celu dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [57].

Poziom dawki	Dawka[#]
6	40 mg raz na dobę
5	40 mg trzy razy w tygodniu ORAZ 20 mg w cztery pozostałe dni każdego tygodnia
4	20 mg raz na dobę*
3	20 mg trzy razy w tygodniu
2	20 mg dwa razy w tygodniu LUB 40 mg raz w tygodniu
1	20 mg raz w tygodniu

*Schemat dawki początkowej w przypadku wszystkich pacjentów z wyjątkiem przyjmujących leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność lub umiarkowane lub silne podwójne inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9. [#]Pacjenci przyjmujący awatrombopag rzadziej niż raz na dobę powinni przyjmować lek w sposób spójny z tygodnia na tydzień. Poziom dawki 3: trzy nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek, środa i piątek Poziom dawki 2: dwa nie

następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek i piątek Poziom dawki 1: ten sam dzień w każdym tygodniu, np. poniedziałek.

W przypadku pominięcia dawki pacjenci powinni przyjąć pominiętą dawkę awatrombopagu, jak tylko sobie o tym przypomną. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek naraz w celu uzupełnienia pominiętej dawki i powinni przyjąć następną dawkę zgodnie z aktualnym schematem.

Awatrombopag można podawać dodatkowo do innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ITP. W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu pierwotnej ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem i określenia, czy należy zmniejszyć dawkę któregokolwiek z leków.

Zaprzestanie leczenia

Należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do ≥ 50 x 10^9 /l po 4 tygodniach podawania maksymalnej dawki 40 mg raz na dobę. Należy zaprzestać 5 leczenia produktem leczniczym Doptelet®, jeśli liczba płytek krwi jest większa niż 250 x 10^9 /l po 2 tygodniach podawania dawki 20 mg raz w tygodniu.

Zalecane dawkowanie w przypadku jednoczesnego stosowania leków umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujących aktywność lub umiarkowanych lub silnych podwójnych inhibitorów aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną

Zalecane dawki początkowe awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną otrzymujących jednocześnie inne leki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zalecana dawka początkowa awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w zależności od jednocześnie stosowanych leków [57].

Jednocześnie stosowane leki	Zalecana dawka początkowa
Leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. flukonazol)	20 mg (1 tabletka) trzy razy w tygodniu
Umiarkowane lub silne podwójne inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid)	40 mg (2 tabletki) raz na dobę

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią inne refundowane w Polsce leki z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO-RA): eltrombopag i romiplostym.

W leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opornej na inne terapie (w tym glikokortykosteroidy i immunoglobuliny), zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendowane jest zastosowanie [105], [106], [107], [108]:

- **agonistów receptora trombopoetyny (romiplostymu, awatrombopagu, eltrombopagu);**

- rytuksymabu;
- fostamatynibu;
- leków immunosupresyjnych (mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu i azatiopryny);
- danazolu i dapsonu;
- cyklosporyny w monoterapii lub skojarzeniu z glikokortykosteroidami;
- metyloprednizolonu lub immunoglobulin w dużych dawkach;
- alkaloidów *Vinca*;
- splenektomii.

Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla awatrombopagu przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowe omówienie wytycznych znajduje się w APD [104]).

Tabela 4. Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla awatrombopagu w rozpatrywanym wskazaniu, tj. pacjentów z przewlekłą ITP, oporna na inne metody leczenia [104], [105], [106], [107], [108], [129].

Leki/interwencja wykluczone z grona komparatorów dla awatrombopagu	Leki uwzględnione jako komparatory dla awatrombopagu
Glikokortykosteroidy, immunoglobuliny, splenektomia: – interwencje te stosowane są, zgodnie z treścią wnioskowanego wskazania, przed zastosowaniem analizowanej interwencji, nie stanowią więc komparatorów	**Eltrombopag i romiplostym:** - rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej; - refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu; - podobny mechanizm działania do awatrombopagu (TPO-RA)
Fostamatynib - lek nierefundowany w Polsce	
Mykofenolan mofetylu, danazol i dapson, alkaloidy *Vinca*: - brak dostępności i/ lub finansowania w Polsce ze środków publicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej; - inny mechanizm działania niż awatrombopag	
Cyklosporyna: - stosowanie w praktyce klinicznej jest ograniczone ze względu na możliwość wystąpienia istotnych działań niepożądanych; - inny mechanizm działania niż awatrombopag	
Rytuksymab: - finansowany jest w Polsce jedynie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, - w części wytycznych praktyki klinicznej wymieniany jest on do zastosowania dopiero po niepowodzeniu leczenia II rzutu (w tym TPO-RA)	
Leki immunosupresyjne (cyklofosfamid i azatiopryna): - wytyczne praktyki klinicznej zalecają ich zastosowanie dopiero po niepowodzeniu innych terapii (w tym TPO-RA) lub w specyficznych populacjach chorych (np. pacjentów w podeszłym wieku i z przeciwwskazaniami do splenektomii); - cechują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, stąd też są one stosowane coraz rzadziej w praktyce klinicznej; - inny mechanizm działania niż awatrombopag	

Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce za najbardziej adekwatne komparatory

dla produktu leczniczego Doptelet® stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, opornych na inne metody leczenia, uznano preparaty z grupy agonistów receptora trombopoetyny refundowane w ramach programu lekowego B.97 ,,Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)":

- eltrombopag – u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii albo w przypadku jej nieskuteczności,
- romiplostym - u pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), po nieskutecznej splenektomii.

Tabela 5. Sposób refundacji komparatorów dla awatrombopagu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na listopad 2021) [129].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Eltrombopagum	Revolade®, tabl. powl., 25 mg	1172.0, Eltrombopag	3218,23	3379,14	3379,14	bezpłatny
Eltrombopagum	Revolade®, tabl. powl., 50 mg	1172.0, Eltrombopag	6436,45	6758,27	6758,27	bezpłatny
Romiplostimum	Nplate®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 125 mcg	1206.0, Romiplostym	1266,49	1329,81	1329,81	bezpłatny
Romiplostimum	Nplate®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	1206.0, Romiplostym	2532,99	2659,64	2659,62	bezpłatny

Tabl. powl. – tabletki powlekane.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- <u>w zakresie skuteczności klinicznej:</u>
  - liczba płytek krwi, w tym zmiana liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowej oraz czas do osiągnięcia hemostatycznie efektywnej liczby trombocytów;
  - liczba, czas trwania i nasilenie odnotowanych krwawień;
  - odsetek pacjentów z całkowitą i/lub częściową odpowiedzią na leczenie, wraz z oceną czasu jej trwania;
  - odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie, wraz z oceną czasu do utraty odpowiedzi,
  - odsetek pacjentów z remisją choroby, w tym remisją stałą/ długoterminową;
  - czas do uzyskania odpowiedzi częściowej, całkowitej oraz remisji ITP;

  - ocena konieczności zastosowania leczenia doraźnego/ ratunkowego;
  - ocena możliwości redukcji dawki lub odstawienia stosowanych jednocześnie terapii ITP;
  - ocena jakości życia w oparciu o skale stosowane w populacji ogólnej i/lub skale dedykowane do oceny jakości życia w ITP;
- <u>w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, ocena ryzyka:</u>
  - wystąpienia poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych);
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych (w tym zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych);
  - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [redacted]
W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([redacted]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3). Wyniki zidentyfikowanych:

- badań randomizowanych: AVA-305 [1]-[4], AVA-302 - Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] i Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] oraz najbardziej wiarygodnego przeglądu systematycznego z meta-analiza sieciową Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41] przedstawiono w rozdziale 5;
- badań o niższej wiarygodności Al-Samkari i wsp. 2018 [33], Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35], Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37], Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] przedstawiono w rozdziale 6;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 7;
- pozostałych opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych i analiz zbiorczych) przedstawiono w rozdziale 8.

Tabela 6. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania awatrombopagu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na inne metody leczenia	Awatrombopag początkowo 20 mg/dobę (następnie 5-40 mg /dobę) vs eltrombopag początkowo 50 mg/dobę (następnie 25-75 mg/dobę)	bezpośrednie	Badanie RCT wraz z fazą przedłużoną: AVA-305 [1]-[4]*
Dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na inne metody leczenia	Awatrombopag początkowo 20 mg/dobę (następnie 5-40 mg /dobę) vs placebo	bezpośrednie	Badanie RCT wraz z fazą przedłużoną: AVA-302 - Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24]
Dorośli pacjenci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na jedną wcześniejszą terapię	Awatrombopag (różne dawki 2,5; 5; 10 i 20 mg/dobę) mg/dobę vs placebo	bezpośrednie	Badanie RCT wraz z fazą przedłużoną: Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]
Badania o niższej wiarygodności			

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dorosła pacjentka z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporną na inne metody leczenia	Awatrombopag 10-30 mg/dobę, następnie eltrombopag (50-75 mg/dobę), romiplostym (1-3 µg/kg)	-	Al-Samkari i wsp. 2018 [33]
Opis 8 dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporną na inne metody leczenia	Awatrombopag (20-40 mg), wcześniej eltrombopag (50-100 mg), romiplostym (0,5-15 µg/kg)	Forma porównania bezpośredniego (wyniki leczenia tych samych pacjentów różnymi lekami)	Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35]
Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną	Awtrombopag vs eltrombopag vs romiplostym	Bezpośrednie	Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37]
Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczenii innymi TPO-RA	Awatrombopag (20-40 mg), wcześniej eltrombopag, romiplostym	Forma porównania bezpośredniego (wyniki leczenia tych samych pacjentów różnymi lekami)	Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39]

Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Dorośli pacjenci z małopłytkowością o różnym podłożu, w tym przewlekłą ITP	*European Medicines Agency* (EMA)	Awatrombopag	ChPL Doptelet® [57]
Dorośli pacjenci z małopłytkowością o różnym podłożu, w tym przewlekłą ITP			Streszczenie oraz pełny EPAR dla produktu leczniczego Doptelet® [58]
Pacjenci leczeni awatrombopagiem, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami			Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) dla awatrombopagu (produkt leczniczy Doptelet®) [59]
Dorośli pacjenci z małopłytkowością o różnym podłożu, w tym przewlekłą ITP	*Food and Drug Administration (FDA)*	Awatrombopag	Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu leczniczego Doptelet® [60]
Pacjenci z przewlekłą ITP	*Analiza zbiorcza*	Awatrombopag	Bussel i wsp. 2019 [61] – ocena ryzyka hepatotoksyczności
Pacjenci z przewlekłą ITP	*Analiza zbiorcza*	Awatrombopag	Piątek i wsp. 2020 [62] – ocena ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych
Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową			

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niezadowalającą odpowiedzią na wcześniejsze terapie		Awatrombopag vs inne terapie (w tym romiplostym, eltrombopag)		Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41]
Dorośli pacjenci z małopłytkowością/pierwotną małopłytkowością immunologiczną		Awatrombopag vs inne terapie (w tym romiplostym, eltrombopag)		Deng i wsp. 2021 [42]
Pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na leczenie I linii		Terapie stosowane po niepowodzeniu I linii leczenia (w tym awatrombopag)		Yang i wsp. 2019 [43]
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				
Dorośli i dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną		Romiplostym, eltrombopag i awatrombopag		Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45]
Dorośli pacjenci z małopłytkowością o dowolnej przyczynie (w tym ITP)		Awatrombopag		Li i wsp. 2019 [46]
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
Pacjenci z małopłytkowością immunologiczną		Awatrombopag		Długosz-Danecka i wsp. 2019 [47]
Pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub pacjenci z małopłytkowością spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby, u których zaplanowano przeprowadzenie inwazyjnego zabiegu		Awatrombopag		Markham 2021 [48]
Pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w tym przewlekłą		Awatrombopag, eltrombopag, romiplostym		Parvu i wsp. 2021 [49]
Analizy zbiorcze				
Pacjenci z małopłytkowością (w tym ITP)		Awatrombopag (w tym porównanie z placebo i eltrombopagiem)		Birhiray i wsp. 2020 [50]-[51]
Badania nieopublikowane/w toku				
Dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną	*www.clinicaltrials.gov, https://www.clinicaltrialsregister.eu/*	Awatrombopag, [20 mg/dobę]		NCT04638829 [52] NCT04993885 [53] NCT04890041 [54] NCT04949009 [55] NCT04943042 [56]

*badanie przedwcześnie zakończone przez Sponsora z uwagi na istotne problemy związane z rekrutacją; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA - Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*); EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration)*; ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *Primary immune thrombocytopenia*), TPO-RA – agoniści receptora dla trombopoetyny.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa awatrombopagu (produkt leczniczy Doptelet®) względem stosowania eltrombopagu lub romiplostymu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia (glikokortykosteroidy/immunoglobuliny, bez splenektomii lub po splenektomii). W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z badań o najwyższej wiarygodności:

- 1 randomizowanego badania klinicznego o akronimie AVA-305 [1]-[4], uwzględniającego porównanie awatrombopagu względem eltrombopagu (wraz z fazą przedłużoną);
- 2 randomizowanych badań klinicznych uwzględniających porównanie awatrombopagu względem placebo (wraz z fazą przedłużoną):
    - AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24], w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na inne metody leczenia;
    - Bussel i wsp. 2014 [25]-[32], w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporni na jedną wcześniejszą terapię.

Omówiono także wyniki aktualnego i najbardziej wiarygodnego (w porównaniu z innymi zidentyfikowanymi opracowaniami z meta-analizą sieciową: Yang i wsp. 2019 [43] i Deng i wsp. 2021 [42]) przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową (NMA) Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41] dostarczonego przez Zamawiającego, uwzględniającego porównanie awatrombopagu z eltrombopagiem i romiplostymem.

Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4;
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.10;
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.14.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ INNE TERAPIE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne o akronimie AVA-305 [1]-[4] przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania awatrombopagu w bezpośrednim porównaniu z eltrombopagiem, dodanych do standardowej terapii. [redacted]

W badaniu AVA-305 [1]-[4] pacjentów zrandomizowano do 2 grup:

- grupy badanej, stosującej awatrombopag w początkowej dawce 20 mg/dobę (dawka mogła być następnie dostosowywana w zależności od odpowiedzi na leczenie w zakresie 5-40 mg/dobę), N=12;
- grupy kontrolnej, stosującej eltrombopag, w początkowej dawce 50 mg/dobę (dawka mogła być następnie dostosowywana w zależności od odpowiedzi na leczenie w zakresie 25-75 mg/dobę), N=11.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w Tabela 22.

Tabela 7. Podsumowanie metodyki badania o akronimie AVA-305 [1]-[4].

Opis metodyki badania	AVA-305 [1]-[4]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe Dodatkowo po fazie RCT możliwość uczestnictwa w fazie przedłużonej
Populacja	[redacted]
Grupa badana (faza RCT)	
Grupa kontrolna (faza RCT)	
Faza przedłużona	
Okres leczenia/obserwacji	

Opis metodyki badania	AVA-305 [1]-[4]
	[redacted]
Oceniane punkty końcowe (w fazie RCT i fazie przedłużonej łącznie)	
Zastosowane w referencji metody statystyczne	
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	

Opis metodyki badania	[redacted]

*w dostępnych referencjach nie przedstawiono danych dla wymienionych punktów końcowych.

[redacted]

Szczegółowe dane na ten temat przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.4.

Wyniki badania AVA-305 opisano przede wszystkim na podstawie Raportu z badania (ang. *Clinical Study Report*; CSR) [1], dostarczonego przez Zamawiającego i uzupełniono danymi z abstraktu konferencyjnego [2] oraz rejestrów badań klinicznych [3], [4].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ INNE TERAPIE

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniu AVA-305 [1]-[4] [redacted]

Ogółem w fazie RCT średni czas ekspozycji na awatrombopag wynosił 15,63 tygodnia (SD=11,4 tygodnia; mediana 13,07 tygodnia; 188 pacjento-tygodni) i był dłuższy niż w grupie leczonej

eltrombopagiem 10,51 tygodnia (SD=10,1 tygodnia, mediana 6,86 tygodnia; 116 pacjento-tygodni) [1], [2].

[redacted]

Wyniki z fazy RCT badania AVA-305

Zmiana liczby płytek krwi

[redacted]

[redacted]

Tabela 8. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag	Grupa kontrolna Eltrombopag	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 5 dniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	12,85 (16,054) N=10	8,60 (17,312) N=10	4,25 [-10,38; 18,88]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 8 dniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	47,00 (59,690) N=11	32,50 (44,519) N=11	14,5 [-29,50; 58,50]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 8 dniach, mediana	[2]	27,5 N=11	11,5 N=11	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 2 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	171,71 (201,736) N=12	73,41 (79,885) N=11	98,3 [-29,38; 225,98]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 2 tygodniach, mediana	[2]	134,3 N=12	65,6 N=11	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 3 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	114,21 (117,172) N=12	67,20 (95,536) N=10	47,01 [-43,60; 137,62]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 3 tygodniach, mediana	[2]	102,8 N=12	28,3 N=10	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 4 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	108,79 (217,036) N=12	28,72 (38,437) N=9	80,07 [-64,27; 224,41]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 4 tygodniach, mediana	[2]	41,5 N=12	9,0 N=9	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 6 tygodniach, średnia (SD)	[1], [2], [3], [4]	150,68 (134,902) N=11	57,21 (57,718) N=7	93,47 [-13,00; 199,94]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 6 tygodniach, mediana	[2]	100,5 N=11	39,0 N=7	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 8 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	121,31 (149,040) N=8	67,25 (46,055) N=4	54,06 [-98,63; 206,76]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 10 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	126,25 (90,602) N=6	92,67 (34,649) N=3	33,58 [-75,60; 142,76]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 12 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	185,10 (115,841) N=5	87,33 (72,616) N=3	97,77 [-50,32; 245,86]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag	Grupa kontrolna Eltrombopag	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 14 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	159,38 (116,746) N=4	104,33 (77,114) N=3	55,05 [-98,75; 208,85]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 16 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	123,88 (124,474) N=4	47,75 (2,475) N=2	76,13 [-106,86; 259,12]	>0,05
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 18 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	46,50 (53,740) N=2	107,50 N=1	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 19 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	29,50 (22,627) N=2	13,50 N=1	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 20 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	50,50 N=1	0	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 22 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	75,50 N=1	0	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 23 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	104,50 N=1	0	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 24 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	106,50 N=1	0	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 25 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	120,50 N=1	0	-	-
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 26 tygodniach, średnia (SD)	[1], [3], [4]	58,50 N=1	0	-	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie zmiany** liczby płytek krwi po 5 i 8 dniach terapii oraz po 2, 3, 4, 6, 10, 12 i 16 tygodniach terapii.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – pacjenci z liczbą płytek krwi <10 x10^9/l oraz pacjenci z liczbą płytek krwi ≥50 x10^9/l.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag	Grupa kontrolna Eltrombopag	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Pacjenci z liczbą płytek krwi <10 x10^9/l:						
po 5 dniach terapii, n (%)	[1]	[redacted]				
po 8 dniach terapii, n (%)	[1]					
po 2 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 3 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 4 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 6 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 8 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 10 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 12 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 14 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 16 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 18 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 19 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 20 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 22 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 23 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 24 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 25 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
po 26 tygodniach terapii, n (%)	[1]					
Pacjenci z liczbą płytek krwi ≥50 x10^9/l:						
po 8 dniach terapii, n (%)	[2]	5* (45,5%) N=11	4* (36,4%) N=11	1,25 [0,46; 3,48]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

[redacted]

Odpowiedź na leczenie

W abstrakcie [2] przedstawiono dane dotyczące czasu trwania skumulowanej odpowiedzi na leczenie (tj. skumulowanej średniej liczby tygodni z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako liczba płytek krwi wynoszącą ≥50 x10^9/l).

Tabela 10. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna eltrombopag, N=11	MD [95% CI]*	Wartość p*
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, średnia (SD)	[2]	5,4 (4,4)	4,3 (6,3)	1,1 [-3,31; 5,51]	>0,05
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, mediana	[2]	5,1	0,0	-	**-**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie skumulowanej liczby tygodni z płytkową odpowiedzią na leczenie. Niemniej jednak w przypadku analizowanego parametru odnotowano trend na korzyść awatrombopagu.

Przerwanie udziału w badaniu z powodu niezadowalającej odpowiedzi na leczenie

Tabela 11. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna Eltrombopag, N=11	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci którzy przerwali udział w badaniu z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego, n (%)	[1], [2], [3], [4]	1 (8,3%)	5 (45,5%)	0,18 [0,03; 0,96]	**<0,05**	**NNT=3 [2; 236]**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem przerwania terapii z powodu jej niezadowalających efektów.**

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast eltrombopagu spowoduje, że 1 pacjent na 3 chorych nie przerwie terapii z powodu jej niezadowalających efektów w okresie leczenia wynoszącym 26 tygodni.

Krwawienia

W fazie RCT zgłoszono łącznie 9 przypadków krwawienia w grupie leczonej eltrombopagiem i 6 przypadków krwawienia w grupie leczonej awatrombopagiem; wszystkie odnotowane krwawienia były stopnia 1. lub 2. według skali WHO.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek pacjentów z krwawieniami.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=13	Grupa kontrolna Eltrombopag, N=11	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z krwawieniem o jakimkolwiek stopniu nasilenia w skali WHO, n (%)	[1], [2]	6 (46,2%)*	9 (81,8%)*	0,56 [0,27; 1,06]	>0,05	-
Pacjenci z krwawieniem 1 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]	[redacted]				
Pacjenci z krwawieniem 2 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]					
Pacjenci z krwawieniem 3 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]					
Pacjenci z krwawieniem 4 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]					

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) w zakresie ryzyka** wystąpienia krwawienia, [redacted]

Wyniki z fazy przedłużonej badania AVA-305

Zmiana liczby płytek krwi

[redacted]

[redacted]

Tabela 13. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych w fazie przedłużonej badania AVA-305.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 1 dniach, średnia (SD)	[1]	[redacted]
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 5 dniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 8 dniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 2 tygodniach, średnia (SD)	[1]	

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 3 tygodniach, średnia (SD)	[1]	[redacted]
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 4 tygodniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 5 tygodniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 6 tygodniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 8 tygodniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 12 tygodniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 16 tygodniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 20 tygodniach, średnia (SD)	[1]	
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l w momencie zakończenia leczenia średnia (SD)	[1]	

Tabela 14. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – pacjenci z liczbą płytek krwi <10 x10^9/l w fazie przedłużonej badania AVA-305.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag
Pacjenci z liczbą płytek krwi <10 x10^9/l:		
wyjściowo	[1]	[redacted]
po 1 dniu terapii, n (%)	[1]	
po 5 dniach terapii, n (%)	[1]	
po 8 dniach terapii, n (%)	[1]	
po 2 tygodniach terapii, n (%)	[1]	
po 3 tygodniach terapii, n (%)	[1]	
po 4 tygodniach terapii, n (%)	[1]	
po 5 tygodniach terapii, n (%)	[1]	
po 6 tygodniach terapii, n (%)	[1]	
po 8 tygodniach terapii, n (%)	[1]	
po 12 tygodniach terapii, n (%)	[1]	
po 16 tygodniach terapii, n (%)	[1]	

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag
po 20 tygodniach terapii, n (%)	[1]	[redacted]
w momencie zakończenia terapii, n (%)	[1]	

[redacted]

Przerwanie udziału w badaniu z powodu niezadowalającej odpowiedzi na leczenie

Jeden pacjent (16,7%) przerwał udział w fazie przedłużonej z powodu niezadowalającej odpowiedzi terapeutycznej na leczenie [1], [3].

Krwawienia

W fazie przedłużonej łącznie 5 pacjentów zgłosiło krwawienia, o stopniu nasilenia stopnia 1. lub 2. według skali WHO; zatem nie były to klinicznie istotne krwawienia (tj. stopnia 3. lub 4. wg WHO).

Tabela 15. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek pacjentów z krwawieniami w fazie przedłużonej badania AVA-305.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=6
Pacjenci z krwawieniem 1 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]	[redacted]
Pacjenci z krwawieniem 2 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]	
Pacjenci z krwawieniem 3 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]	
Pacjenci z krwawieniem 4 stopnia w skali WHO, n (%)	[1]	

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ INNE TERAPIE

[redacted]

Wyniki z fazy RCT badania AVA-305

[redacted]

Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń/działań niepożądanych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna eltrombopag N=11	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	11 (91,7%)	11 (100%)	0,92 [0,67; 1,35]	>0,05	-
TEAE związane z zastosowanym leczeniem^, n (%)	[1]	[redacted]				
TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. wg CTCAE, n (%)	[1]					
Ciężkie TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	2 (16,7%)	0 (0%)	Peto OR=7,45 [0,44; 127,44]	>0,05	-
Ciężkie TEAE - zgony, n (%)	[1], [3], [4]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Inne niż zgony ciężkie TEAE, n (%)	[1]	[redacted]				
-zagrażające życiu, n (%)	[1]					
- wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, n (%)	[1]					
- powodujące trwałą lub znaczną niepełnospra-wność lub niezdolność do funkcjonowania [ang. *incapacity*], n (%)	[1]					
- uszkodzenie płodu/wady wrodzone, n (%)	[1]					
- istotne zdarzenia medyczne, n (%)	[1]					

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna eltrombopag N=11	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
TEAE wymagające dostosowywania dawkowania, n (%)	[1]	[redacted]				
- TEAE prowadzące do utraty z badania, n (%)	[1]					
- TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, n (%)	[1]					
- TEAE prowadzące do redukcji dawki leku, n (%)	[1]					
- TEAE prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku, n (%)	[1]					

CTCAE - *Common terminology criteria – adverse events*; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^oceniona jako związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badacza lub dla których nie było danych odnośnie związku z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- TEAE;

[redacted]

ężkich TEAE, w tym: [redacted]

W fazie RCT nie odnotowano w żadnej z grup zgonów [redacted]

Poszczególne zdarzenia niepożądane

[redacted]

[redacted]

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u >1 chorego) klasyfikowanymi według słownika MedDRA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna Eltrombopag N=11	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- biegunka, n (%)	[1], [3], [4]	2 (16,7%)	3 (27,3%)	0,61 [0,14; 2,61]	>0,05	-
- choroba refluksowa żołądka, n (%)	[1], [3], [4]	2 (16,7%)	1 (9,1%)	1,83 [0,27; 13,08]	>0,05	-
- nudności, n (%)	[1], [3], [4]	3 (25,0%)	2 (18,2%)	1,38 [0,32; 6,11]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- zmęczenie, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	5 (45,5%)	0,18 [0,03; 0,96]	**<0,05**	**NNT=3 [2; 236]**
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- zapalenie jamy nosowej i gardła, n (%)	[1], [3], [4]	2 (16,7%)	3 (27,3%)	0,61 [0,14; 2,61]	>0,05	-
Zranienia, zatrucia i komplikacje związane z zabiegami, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- stłuczenia/ kontuzje, n (%)	[1], [3], [4]	0 (0%)	2 (18,2%)	Peto OR=0,11 [0,01; 1,91]	>0,05	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- artralgia, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	2 (18,2%)	0,46 [0,06; 3,12]	>0,05	-
- ból mięśniowo-szkieletowy, n (%)	[1], [3], [4]	3 (25,0%)	0 (0%)	Peto OR=8,23 [0,77; 88,61]	>0,05	-
- mialgia, n (%)	[1], [3], [4]	2 (16,7%)	0 (0%)	Peto OR=7,45 [0,44; 127,44]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna Eltrombopag N=11	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zaburzenia ze strony układu nerwowego, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- zawroty głowy, n (%)	[1], [3], [4]	3 (25,0%)	2 (18,3%)	1,38 [0,32; 6,11]	>0,05	-
- ból głowy, n (%)	[1], [3], [4]	3 (25,0%)	3 (27,3%)	0,92 [0,25; 3,39]	>0,05	-
- parestezje, n (%)	[1], [3], [4]	2 (16,7%)	0 (0%)	Peto OR=7,45 [0,44; 127,44]	>0,05	-
Zaburzenia psychiczne, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- bezsenność, n (%)	[1], [3], [4]	3 (25,0%)	1 (9,1%)	2,75 [0,46; 17,94]	>0,05	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- krwotok miesiączkowy, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	2 (18,2%)	0,46 [0,06; 3,12]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- kaszel, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	2 (18,2%)	0,46 [0,06; 3,12]	>0,05	-
- krwawienie z nosa, n (%)	[1], [3], [4]	0 (0%)	2 (18,2%)	Peto OR=0,11 [0,01; 1,91]	>0,05	-
Zaburzenia okulistyczne, n (%)	[redacted]					
Nieprawidłowe wyniki badań laborarotyjnych, n (%)						
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, n (%)						
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, n (%)						

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

[redacted] w tym biegunki, choroby refluksowej żołądka, nudności;

- [redacted] w tym zapalenia jamy nosowej i gardła;
- [redacted] w tym stłuczeń/kontuzji;
- [redacted] w tym: artralgii, bólu mięśniowo-szkieletowego, mialgii;
- [redacted] zawrotów głowy, bólu głowy, parestezji;
- [redacted] w tym bezsenności;
- [redacted] w tym krwotoku miesiączkowego;
- [redacted] w tym: kaszlu, krwawienia z nosa;

[redacted]

[redacted]

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast eltrombopagu spowoduje, że u 1 pacjenta na:

[redacted]

- 3 nie wystąpi zmęczenie;

w analizowanym okresie obserwacji.

[redacted]

<u>Ciężkie zdarzenia niepożądane</u>

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (TEAE) klasyfikowanymi według słownika MedDRA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=12	Grupa kontrolna Eltrombopag N=11	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego, n (%)	[1]	[redacted]				
- ITP, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	0 (0%)	Peto OR=6,80 [0,13; 343,88]	>0,05	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, n (%)	[1]	[redacted]				
- zakrzepica żyły wrotnej, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	0 (0%)	Peto OR=6,80 [0,13; 343,88]	>0,05	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, n (%)	[1]	[redacted]				
- zapalenie oskrzeli spowodowane Morraxella, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	0 (0%)	Peto OR=6,80 [0,13; 343,88]	>0,05	-
- septyczne zakrzepowe zapalenie żył, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	0 (0%)	Peto OR=6,80 [0,13; 343,88]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	[1]	[redacted]				
- przewlekła, obturacyjna choroba płuc, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	0 (0%)	Peto OR=6,80 [0,13; 343,88]	>0,05	-
- odma płucna, n (%)	[1], [3], [4]	1 (8,3%)	0 (0%)	Peto OR=6,80 [0,13; 343,88]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie, w porównaniu z eltrombopagiem **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie różnicy (p<0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących <u>ciężkich</u> zdarzeń niepożądanych:**

[redacted] w tym ITP;

tym zakrzepicy żyły wrotnej;

w tym zapalenia oskrzeli spowodowanego *Morraxella* i septycznego zakrzepowego zapalenia żył;

[redacted] klatki piersiowej i śródpiersia, w tym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i odmy płucnej.

[redacted]

Wyniki badań laboratoryjnych

[redacted]

Wyniki z fazy RCT oraz fazy przedłużonej badania AVA-305

[redacted]

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń/działań niepożądanych; faza RCT+faza przedłużona.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=17
TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	16 (94,1%)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem^, n (%)	[1]	[redacted]
TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. wg CTCAE, n (%)	[1]	
Ciężkie TEAE, n (%)	[1], [3], [4]	4 (23,5%)
Ciężkie TEAE - zgony, n (%)	[1]	[redacted]
Inne niż zgony ciężkie TEAE, n (%)	[1]	
-zagrażające życiu, n (%)	[1]	
- wymagające hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacja, n (%)	[1]	
- powodujące trwałą lub znaczną niepełnosprawność lub niezdolność do funkcjonowania [ang. *incapacity*], n (%)	[1]	
- uszkodzenie płodu/wady wrodzone, n (%)	[1]	
- istotne zdarzenia medyczne, n (%)	[1]	
TEAE wymagających dostosowywania dawkowania, n (%)	[1]	
- TEAE prowadzące do utraty z badania, n (%)	[1]	

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=17
- TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, n (%)	[1]	[redacted]
- TEAE prowadzące do redukcji dawki leku, n (%)	[1]	
- TEAE prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku, n (%)	[1]	

CTCAE - *Common terminology criteria – adverse events*; ^ocenione jako związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badacza lub dla których nie było danych odnośnie związku z zastosowanym leczeniem.

[redacted]

[redacted]

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u >1 chorego) klasyfikowanymi według słownika MedDRA, faza RCT+faza przedłużona.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=17
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	[1]	[redacted]
- dyskomfort w jamie brzusznej, n (%)	[1], [3], [4]	3 (17,6%)
- biegunka, n (%)	[1], [3], [4]	2 (11,8%)
- choroba refluksowa żołądka, n (%)	[1], [3], [4]	2 (11,8%)
- nudności, n (%)	[1], [3], [4]	3 (17,6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku, n (%)	[1]	[redacted]
- zmęczenie, n (%)	[1], [3], [4]	5 (29,4%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, n (%)	[1]	[redacted]
- zapalenie jamy nosowej i gardła, n (%)	[1], [3], [4]	4 (23,5%)
- zapalenie górnych dróg oddechowych, n (%)	[1], [3], [4]	2 (11,8%)

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=17
Nieprawidłowe wyniki badań, n (%)	[1]	[redacted]
- wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej we krwi, n (%)	[1], [3], [4]	2 (11,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)	[1]	[redacted]
- artralgia, n (%)	[1], [3], [4]	2 (11,8%)
- ból mięśniowo-szkieletowy, n (%)	[1], [3], [4]	3 (17,6%)
- mialgia, n (%)	[1], [3], [4]	3 (17,6%)
- ból kończyn, n (%)	[1], [3], [4]	3 (17,6%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego, n (%)	[1]	[redacted]
- zawroty głowy, n (%)	[1], [3], [4]	4 (23,5%)
- ból głowy, n (%)	[1], [3], [4]	5 (29,4%)
- parestezje, n (%)	[1], [3], [4]	2 (11,8%)
Zaburzenia psychiczne, n (%)	[1]	[redacted]
- bezsenność, n (%)	[1], [3], [4]	4 (23,5%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n (%)	[1]	[redacted]
- świąd, n (%)	[1], [3], [4]	2 (11,8%)

[redacted]

Tabela 21. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (TEAE) klasyfikowanymi według słownika MedDRA; faza RCT+faza przedłużona.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=17
Jakiekolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	[1], [3], [4]	4 (23,5%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego, n (%)	[1]	[redacted]
- ITP, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, n (%)	[1]	[redacted]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=17
- zakrzepica żyły wrotnej, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, n (%)	[1]	[redacted]
- zapalenie oskrzeli spowodowane *Morraxella*, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)
- septyczne zakrzepowe zapalenie żył, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)
- grypa, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)
Nowotwory łagodne, złośliwe lub nieokreślone, n (%)	[1]	[redacted]
- przewlekła białaczka limfatyczna, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	[1]	[redacted]
- przewlekła, obturacyjna choroba płuc, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)
- odma płucna, n (%)	[1], [3], [4]	1 (5,9%)

[redacted]

Wyniki badań laboratoryjnych i parametry funkcji życiowych

[redacted]

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania awatrombopagu w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia: AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] oraz Bussel i wsp. 2014 [25]-[32].

Celem badania II fazy Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] było określenie optymalnej dawki awatrombopagu w populacji dorosłych pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (tj. trwającą przez ≥3 miesiące), u których wystąpiło niepowodzenie bądź nawrót choroby po jednej wcześniejszej terapii. Kryterium kwalifikacji była ponadto liczba płytek krwi wynosząca $<30x10^9$/l w przypadku niestosowania steroidów w ciągu 96 godzin poprzedzających randomizację, lub $<50x10^9$/l w przypadku stosowania steroidów w ustabilizowanych dawkach przez ≥2 tygodnie. Z kolei celem badania III fazy Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] było porównanie efektywności awatrombopagu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (trwającą ≥12 miesięcy), wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią przeciw ITP. Kryterium kwalifikacji była średnia liczba płytek krwi z dwóch pomiarów wynosząca $<30x10^9$/l.

W badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] pacjentów zrandomizowano do 5 grup:

- grupy badanej I, stosującej awatrombopag w dawce 2,5 mg doustnie 1x dobę, N=15;
- grupy badanej II, stosującej awatrombopag w dawce 5 mg doustnie 1x dobę, N=15;
- grupy badanej III, stosującej awatrombopag w dawce 10 mg doustnie 1x dobę, N=14;
- grupy badanej IV, stosującej awatrombopag w dawce 20 mg doustnie 1x dobę, N=15;
- grupy kontrolnej, stosującej placebo, N=5;

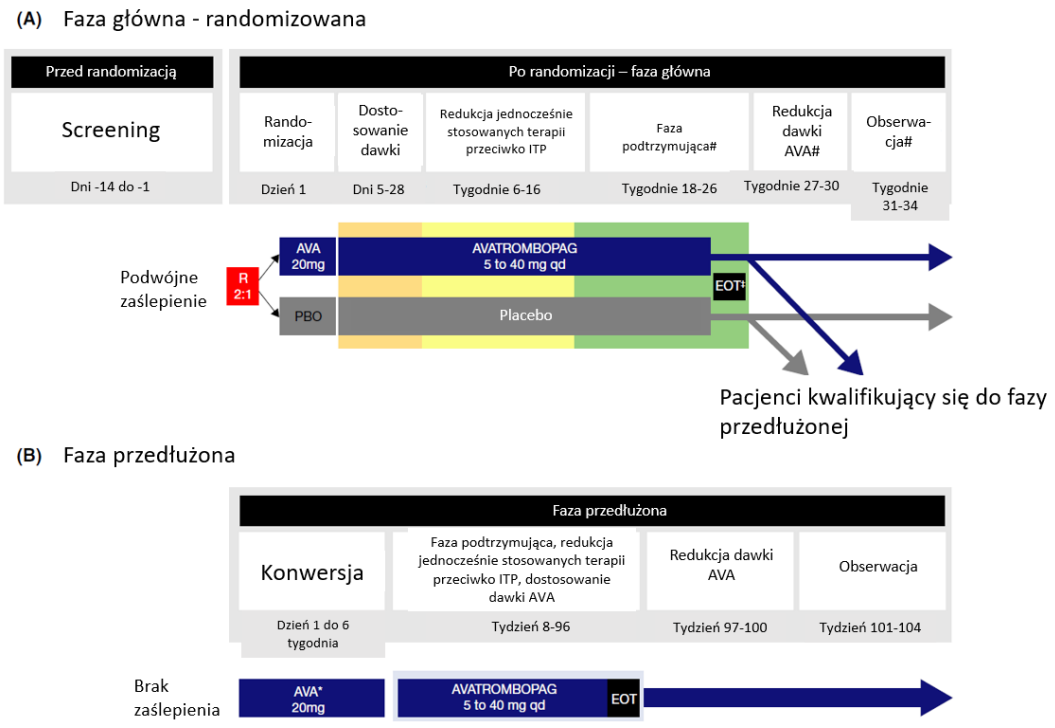
przez 4 tygodnie.

Po zakończeniu fazy randomizowanej, pacjenci mieli możliwość uczestniczenia w 24-tygodniowej fazie przedłużonej: chorzy z odpowiedzią na leczenie w fazie RCT mogli kontynuować terapię awatrombopagiem w sposób zaślepiony w dawkach, które uprzednio stosowali, natomiast chorzy bez zadowalającej odpowiedzi na leczenie (leczeni wcześniej placebo lub awatrombopagiem) stosowali awatrombopag w sposób niezaślepiony.

Badanie Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] składało się z fazy głównej (tj. randomizowanej) oraz fazy przedłużonej. Pacjentów zrandomizowano do:

- grupy badanej, stosującej awatrombopag, początkowo w dawce 20 mg doustnie 1x dobę; następnie możliwe było dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie (od 5-40 mg/dobę), N=32;
- grupy kontrolnej, otrzymującej placebo, N=17.

Okres aktywnego leczenia w fazie RCT wynosił do 30 tygodni (przez 4 ostatnie tygodnie obniżano dawkę), po których dodatkowo chorych obserwowano do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki przydzielonej terapii. Pacjenci, którzy ukończyli randomizowaną fazę podtrzymującą lub przerwali fazę RCT z powodu braku efektów terapii, bez istotnych zastrzeżeń co do profilu bezpieczeństwa czy tolerancji przyjmowanego leczenia, mogli kontynuować udział w fazie przedłużonej, w ramach której stosowano awatrombopag początkowo w dawce 20 mg/dobę; w czasie 90 tygodni leczenia podtrzymującego dozwolone było dostosowywanie dawki awatrombopagu w zależności od liczby płytek krwi. Następnie w ciągu 4 tygodni obniżano dawkę awatrombopagu; dodatkowo pacjentów poddawano 30-dniowej obserwacji po przyjęciu ostatniej dawki leku.
Schemat przebiegu badania Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 3. Schemat przebiegu badania Jurczak i wsp. 2018. przedstawiony w referencji [5] (faza główna – RCT oraz faza przedłużona). AVA – awatrombopag, PBO – placebo, EOT – koniec leczenia, ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna, R – randomizacja, qd – raz dziennie. #Podczas wizyty EOT (wizyta 22) pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej i otrzymać terapię awatrombopagiem w sposób niezaślepiony. Pacjentom, którzy nie przeszli do fazy przedłużonej, zmniejszano dawkę i poddano dodatkowej obserwacji. *Pacjenci, którzy

przerwali leczenie przedwcześnie, którzy spełnili kryteria braku efektu leczenia, mogli przejść bezpośrednio do otwartej fazy przedłużonej.

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanych badań RCT przedstawiono w Tabela 22.

Tabela 22. Podsumowanie metodyki badań Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] oraz Bussel i wsp. 2014 [25]-[32].

Opis metodyki badania	Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] (AVA-302)	Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe Dodatkowo po fazie RCT możliwość uczestnictwa w fazie przedłużonej	Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe Dodatkowo po fazie RCT możliwość uczestnictwa w fazie przedłużonej
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczeni co najmniej jedną terapią, N=49	Dorośli pacjenci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczeni jedną terapią, N=64
Grupa badana (faza RCT)	awatrombopag, 20-40 mg doustnie 1x dobę, N=32 Stosowanie awatrombopagu rozpoczynano od dawki 20 mg/dobę, następnie w dniach 5-28 dawka była dopasowywana (w zakresie 5-40 mg/dobę) w zależności od określonych w protokole badania wyników i indywidualnej odpowiedzi pacjenta; w tygodniach 6-16 możliwa była redukcja jednocześnie stosowanych terapii, a w tygodniach 18-26 pacjenci stosowali ustabilizowane dawki awatrombopagu [faza podtrzymująca - pod koniec tego okresu przeprowadzano ocenę kliniczną] – po tym czasie pacjenci spełniający odpowiednie kryteria mogli przejść do otwartej fazy przedłużonej, w której stosowano awatrombopag, lub kontynuować terapię w ramach fazy RCT (obniżanie dawkowania w tygodniach 27-30, a następnie dodatkowy okres obserwacji do 34. tygodnia)	Grupa badana I: awatrombopag, 2,5 mg doustnie 1x dobę, N=15; Grupa badana II: awatrombopag, 5 mg doustnie 1x dobę, N=15; Grupa badana III: awatrombopag, 10 mg doustnie 1x dobę, N=14; Grupa badana IV: awatrombopag, 20 mg doustnie 1x dobę, N=15; (dawkowanie w największym stopniu odpowiadające rekomendowanemu w ChPL Doptelet®)
Grupa kontrolna (faza RCT)	placebo imitujące awatrombopag, N=17	placebo, N=5
Faza przedłużona	awatrombopag początkowo w dawce 20 mg/dobę; w czasie 90 tygodni leczenia podtrzymującego dozwolone było dostosowywanie dawki awatrombopagu jak również redukcja jednocześnie stosowanych innych terapii. Następnie w ciągu 4 tygodni obniżano dawkę awatrombopagu, N=39	pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu kontynuowali terapię według stałego schematu zaślepionego, przyjmując taką samą dzienną dawkę awatrombopagu (lub placebo). Osoby bez odpowiedzi na leczenie po 28 dniu fazy RCT otrzymywały w sposób niezaślepiony awatrombopag 10 mg 1x/dobę w fazie przedłużonej; dozwolone było zwiększenie dawki do 40 mg 1x/dobę celu utrzymania liczby płytek krwi >50x10^9 /l, N=53
Okres leczenia/obserwacji	- okres leczenia faza RCT (główna faza): 30 tygodni; - okres leczenia faza przedłużona: 100 tygodni; - okres obserwacji faza RCT: do 34 tygodni (poprzedzone 2 tygodniową fazą screeningową); - okres obserwacji faza przedłużona: 104 tygodnie.	- faza RCT: 28 dni; - faza przedłużona: 24 tygodnie leczenia+4 tygodnie dodatkowej obserwacji.
Oceniane punkty końcowe (w fazach RCT i fazach przedłużonych łącznie)	**Główny punkt końcowy (w fazie RCT)** skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową (odpowiedzią liczby płytek krwi) tj. liczba płytek krwi ≥50x10^9/l przy braku stosowania leczenia ratunkowego przez 6 miesięcy	**Główny punkt końcowy (w fazie RCT)** odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową (odpowiedzią liczby płytek krwi) tj. liczba płytek krwi ≥50x10^9/l i jednocześnie wzrost o 20x10^9/l liczby płytek krwi w porównaniu do wartości wyjściowych
	Odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową w 8. dniu terapii	Średnia i mediana zmiany liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych
	Odsetek pacjentów, u których zredukowano stosowane jednocześnie leki na ITP	Redukcja stosowanych jednocześnie leków przeciwko ITP (faza przedłużona)
	Wskaźnik trwałej odpowiedzi płytkowej	Odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową (faza przedłużona)

Opis metodyki badania	Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] (AVA-302)	Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]
	zdefiniowany jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź płytkowa przez ≥6 z ostatnich 8 tygodni leczenia Początkowo był to główny punkt końcowy oceniany w badaniu, jednakże został on zmieniony w marcu 2013 roku na skumulowaną liczbę tygodni z odpowiedzią płytkową.	Zdefiniowana jako utrzymanie odpowiedzi płytkowej przez ≥75% pomiarów, przez ponad 14 ostatnich tygodni i co najmniej 3 oceny liczby płytek krwi; jeżeli pacjent odbył tylko 3 wizyty z pomiarem płytek krwi, wszystkie trzy wartości były brane pod uwagę.
	Odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową, definiowaną jako liczba płytek krwi ≥30 x10^9/l z co najmniej 2-krotnym wzrostem liczby płytek względem wartości wyjściowych.	Odsetek pacjentów, u których doszło do podwojenia liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych
	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią płytkową Definiowana jako liczba płytek krwi ≥100 x10^9/l bez krwawień	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią płytkową (faza przedłużona) Definiowany jako trwała odpowiedź płytkowa lub przejściowa odpowiedź płytkowa (odpowiedź płytkowa na ≥2 kolejnych wizytach w dowolnym momencie fazy przedłużonej).
	Częstość i nasilenie krwawień Skala krwawień Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) została wykorzystana do oceny częstości i ciężkości krwawień.	Odsetek pacjentów którzy osiągnęli liczbę płytek krwi ≥50x10^9/l i ≥100x10^9/l w 28 dniu
	Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej Terapia ratunkowa (dodanie jakiegokolwiek nowego leku na pierwotną małopłytkowość immunologiczną) była wdrażana według uznania badaczy na podstawie oceny klinicznej (np. z powodu zagrażającej życiu małopłytkowości, ciężkiego krwawienia lub objawów przedmiotowych / podmiotowych potencjalnego krwawienia).	Odsetek pacjentów z podwójną odpowiedzią płytkową (faza przedłużona)
	Brak skuteczności terapii Brak efektu terapeutycznego zdefiniowano jako liczbę płytek krwi <30x10^9 /l po ponad 3 tygodniach leczenia maksymalną dawką 40 mg. Pacjenci mogli przerwać udział w fazie RCT, jeśli badacz uznał, że liczba płytek krwi jest niebezpiecznie niska po 7 dniach leczenia maksymalną dawką awatrombopagu, jeśli pacjenci wymagali leczenia ratunkowego więcej niż 3 razy lub jeśli wymagali oni ciągłego leczenia ratunkowego przez ponad 3 tygodnie.	Brak skuteczności terapii
	Profil bezpieczeństwa Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse events*) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w trakcie badania. Ponadto regularnie przeprowadzano badania fizykalne, ocenę parametrów życiowych, elektrokardiogramy (EKG),	Profil bezpieczeństwa Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano z zastosowaniem *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0. Oceny laboratoryjne (liczba płytek krwi, hematologia, koagulacja, biochemia krwi, analiza moczu i elektrokardiogramy) i oceny kliniczne, w tym wywiad medyczny, parametry życiowe i stosowane jednocześnie leki, były rejestrowane w odstępach czasu

Opis metodyki badania	Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] (AVA-302)	Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]
	biochemię krwi, hematologia, testy krzepnięcia, panel biomarkerów żołądkowych i analiza moczu. Podczas badania u pacjentów, u których rozwinęły się niedojrzałe lub dysplastyczne komórki w rozmazie krwi obwodowej, konieczne było wykonanie biopsji szpiku kostnego. Ponadto w trakcie badania pacjenci mogli zdecydować się na opcjonalne wykonanie biopsji szpiku kostnego.	podczas okresu badania. W czasie fazy przedłużonej okresowo wykonywano badanie USG śledziony. Krwawienia zgłaszano przy użyciu *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 3.0, w kategorii krwotok / krwawienie, a czas do pierwszego krwawienia przeprowadzono jako analizę eksploracyjną.
Zastosowane w referencji metody statystyczne	Dla głównego punktu końcowego różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną - test sumy rang Wilcoxona (test nieparametryczny)	Ponieważ było to badanie weryfikujące koncepcję (*proof-of-concept*), nie miało ono mocy umożliwiającej wykrycie statystycznie istotnych zmian w wynikach skuteczności. Nie zaplanowano formalnego testowania wnioskowania i nie przeprowadzono korekty liczności; wszystkie zgłoszone wartości p są nominalne. Eksploracyjną analizę parami dla głównej oceny skuteczności przeprowadzono przy użyciu dokładnego testu Fishera (dla każdej pary leczonych grup; łącznie 10 porównań).
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Faza RCT: Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT). Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. *safety analysis set*), tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii i przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa w czasie fazy RCT lub fazy przedłużonej (odpowiada definicji mITT). Faza przedłużona: Ponadto wszyscy pacjenci, którzy otrzymali badany lek i dla których dostępna była co najmniej jedna ocena liczby płytek krwi i odpowiednia ocena skuteczności w fazie przedłużonej, zostali włączeni do zmodyfikowanej populacji FAS (mFAS; definicja odpowiada mITT).	Faza RCT i faza przedłużona: Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, dla których był dostępny co najmniej jeden pomiar liczby płytek krwi w czasie uczestnictwa w badaniu (odpowiada definicji analizy ITT). Brakujące dane uzupełniano z uwzględnieniem ostatniego odnotowanego wyniku (LOCF, ang. *last observation carried forward*). Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii i przeszli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa w czasie badania (odpowiada definicji mITT).

Pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów, w badaniu Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] większość chorych miała niską wyjściową liczbę płytek krwi (≤15 x10^9/l; 57,1%), nie przeszła wcześniej splenektomii (67,3%) i nie stosowała jednocześnie leków przeciw ITP (55,1%); przy czym w przeszłości około 30% pacjentów otrzymało wcześniej pięć lub więcej leków przeciw ITP. Dwudziestu dwóch pacjentów (68,8%) w grupie leczonej awatrombopagiem i jeden (5,9%) w grupie placebo ukończyło badanie główne (fazę RCT). Najczęstszą przyczyną przerwania udziału w badaniu głównym (fazie RCT) był brak efektu terapeutycznego (awatrombopag, N = 7; placebo, N = 15) [5], [9], [12].

Z kolei w badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] 28% chorych miała niską wyjściową liczbę płytek krwi (≤15 x10^9/l), większość (69%) nie przeszła wcześniej splenektomii, a 48% wyjściowo stosowało steroidy [25].

Szczegółowe dane na temat metodologii powyższych badań oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.4.

Z uwagi na:

- **różnice w kryteriach włączenia, tj. uwzględnienie w badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] nieokreślonego odsetka pacjentów z przetrwałą ITP;**
- **znaczne różnice w długości okresu leczenia w fazie RCT (30 tygodni vs 4 tygodnie [28 dni]);**
- **pewne różnice w sposobie dopasowywania dawki awatrombopagu (początkowa dawka 20 mg, następnie dopasowywanie dawki vs stała dawka awatrombopagu);**
- **różnice w definicjach większości ocenianych punktów końcowych w fazach RCT;**
- **różnice w zakresie odsetka pacjentów z wyjściowo niską liczbą płytek krwi (≤15 x10^9/l; 57,1% vs 28%);**

uznano, że przeprowadzenie meta-analizy badań Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] i Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] jest niewskazane.

W związku z tym, rezultaty badań Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] oraz Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] przedstawiono w osobnych podrozdziałach. Wyniki ww. badań opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych, odpowiednio [5], [6] oraz [25] i uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych oraz rejestrów badań klinicznych.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018)

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniu AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT; w badaniu populacja określona jak FAS, tj. *full analysis set*) [5], tj.: 32 pacjentów w grupie badanej leczonej awatrombopagiem i 17 pacjentów z grupy stosującej placebo [5].

Czas ekspozycji w badaniu głównym (fazie RCT) był dłuższy w grupie leczonej awatrombopagiem, przy czym 26/32 (81,3%) pacjentów otrzymywało awatrombopag przez 18 tygodni, 17/32 (53,1%) przez 26 tygodni i 2/32 (6,3%) powyżej 30 tygodni. W grupie otrzymującej placebo tylko 3/17 (17,6%) pacjentów otrzymywało przypisaną terapię przez 18 tygodni, a wyłącznie jeden chory był poddawany działaniu placebo przez ponad 26 tygodni [5].
Średni czas trwania ekspozycji na awatrombopag (22,8 tygodnia) był około 2,6 razy dłuższy niż na placebo (8,9 tygodnia) w fazie RCT, a mediana wynosiła (odpowiednio 26,0 i 6,0 tygodni), zatem była 4,3 razy dłuższa w grupie badanej, niż w kontrolnej [5].

Wyniki z fazy RCT badania AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018)

Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową [główny punkt końcowy] (faza RCT)
Główny punkt końcowy badania stanowiła skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową tj. liczba płytek krwi ≥50x10^9/l przy jednoczesnym braku stosowania terapii ratunkowych [5].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	MD [95% CI]*	Wartość p
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, średnia (SD), mediana [min; max]	[5], [9], [12], [17], [18], [23], [24]	Średnia: 12,0 (8,75) Mediana: 12,4 [0; 25]	Średnia: 0,1 (0,49) Mediana: 0,0 [0; 2]	11,9 [7,72; 16,08]	**<0,05*** **<0,0001^**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej, obliczona testem sumy rang Wilcoxona.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z

placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższą skumulowaną liczbą tygodni z odpowiedzią płytkową.**

Liczba płytek krwi ≥50x10^9/l utrzymywała się przez medianę 12,7 skumulowanych tygodni u pacjentów w przeszłości leczonych innymi agonistami receptora dla trombopoetyny (TPO-RA) w porównaniu z 12,4 tygodnia u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej takich leków [17].

Pozostałe punkty końcowe związane z liczbą płytek krwi (faza RCT)

W badaniu rozpatrywano różne definicje odpowiedzi na leczenie, które związane były z liczbą płytek krwi, między innymi całkowitą odpowiedź płytkową wg. *International Working Group*, definiowaną jako liczba płytek krwi ≥100 x10^9/l przy jednoczesnym braku krwawienia, a także odpowiedź na leczenie definiowaną jako liczba płytek krwi ≥30 x10^9/l i 2-krotnym wzrostem względem wartości wyjściowych i brakiem krwawienia [5].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – odsetek pacjentów z różnie zdefiniowanymi płytkowymi odpowiedziami na leczenie.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	Peto OR [95% CI]*/Różnica w odpowiedzi ^ [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią płytkową# w 8. dniu terapii, n (%)	[5], [6], [9], [11], [12], [17], [18], [23], [24]	21 (65,6%)	0 (0%)	Peto OR*=13,80 [4,26; 44,77] Różnica^$: 65,63 [49,17; 82,08]	**<0,05* <0,0001 ^**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową&, n (%)	[5], [6], [9], [12], [18]	11 (34,4%)	0 (0%)	Peto OR*: 6,92 [1,71; 27,93] Różnica^: 34,4 [17,92; 50,83]	**<0,05* =0,009^**	**3 [2; 8]**
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową wg. *International Working Group* w dniu 8., n (%)	[5]	9* (28,1%)	0 (0%)	Peto OR*=6,28 [1,40; 28,25]	**<0,05***	**4 [3; 14]**
Pacjenci z odpowiedzią płytkową wg. *International Working Group* w dniu 8.; n (%)	[5]	18* (56,3%)	0 (0%)	Peto OR*=10,71 [3,20; 35,82]	**<0,05***	**2 [2; 3]**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej, $obliczona testem dokładnym Fishera; różnica w odsetku odpowiedzi = wskaźnik odpowiedzi płytkowej w 8. dniu stosowania awatrombopagu - wskaźnik odpowiedzi płytkowej w 8. dniu po placebo, 95% CI obliczono na podstawie normalnego przybliżenia; #liczba płytek krwi ≥50x10^9/l przy jednoczesnym braku stosowania terapii ratunkowych; &odpowiedź płytkowa przez ≥6 z ostatnich 8 tygodni leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższą szansą uzyskania:**

- **odpowiedzi płytkowej w 8. dniu terapii;**
- **trwałej odpowiedzi płytkowej w czasie okresu leczenia;**
- **całkowitej odpowiedzi płytkowej wg. *International Working Group* w 8. dniu terapii;**
- **płytkowej odpowiedzi na leczenie wg. *International Working Group* w 8. dniu terapii.**

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 2 wystąpi odpowiedź płytkowa na leczenie w 8. dniu terapii;
- 3 wystąpi trwała odpowiedź płytkowa;
- 4 wystąpi całkowita odpowiedź płytkowa wg. *International Working Group* w 8. dniu terapii;
- 2 wystąpi odpowiedź płytkowa wg. *International Working Group* w 8. dniu terapii.

Odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła ≥ 50x10^9/l do 8. dnia był podobny u pacjentów z lub bez wcześniejszej ekspozycji na TPO-RA (58,3% w porównaniu z 70,0%). Nie odnotowano również istotnej różnicy w odpowiedzi płytkowej u tych podgrupach pacjentów w dniu 28 (41,7% w porównaniu z 45%) lub w 6 miesiącu (66,7% w porównaniu z 53,9%) terapii [17].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – liczba płytek krwi.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	MD [95% CI]	Wartość p
Liczba płytek krwi w 8. dniu terapii, mediana	[5]	80,5 x10^9/l	8 x10^9/l	-	**-**

Mediana liczby płytek krwi na poszczególnych wizytach u pacjentów leczonych awatrombopagiem była stale wyższa niż w grupie otrzymującej placebo, począwszy od 8 dnia, podczas gdy mediana liczby płytek krwi w grupie otrzymującej placebo pozostawała niezmieniona przez całą fazę RCT [5].

Punkty końcowe związane ze stosowaniem jednocześnie innych terapii związanych z ITP (faza RCT)

Tabela 26. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – stosowanie dodatkowych terapii.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag	Grupa kontrolna Placebo	Peto OR [95% CI]*/ Różnica w częstości^ [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci, u których zredukowano jednoczesne stosowanie innych terapii przeciwko ITP, n/N (%)	[5], [12], [23], [24]	5/15 (33,3%)	0/7 (0%)	Peto OR*: 6,12 [0,76; 49,57] Różnica^: 33,33 [9,48; 57,19]	>0,05* 0,1348^	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej, obliczona testem dokładnym Fishera; Różnica w zmniejszeniu częstości = tempo redukcji w stosowaniu jednocześnie leków przeciw pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w stosunku do wartości wyjściowej dla awatrombopagu - wskaźnik zmniejszenia stosowania jednocześnie stosowanych leków na pierwotną małopłytkowość immunologiczną w stosunku do wartości wyjściowej placebo, 95% CI obliczono na podstawie normalnego przybliżenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowanych leków przeciwko ITP.**

Pomimo trendu na korzyść awatrombopagu, nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo, co mogło wynikać z niewielkiej liczby pacjentów, u których wyjściowo stosowano inne leki przeciwko ITP [5].

Krwawienia i leczenie ratunkowe (faza RCT)

Tabela 27. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – krwawienia, konieczność stosowania leków ratunkowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci, u których wystąpiło jakiekolwiek krwawienie, n/N (%)	[5]	14* (43,8%)	9* (52,9%)	0,83 [0,47; 1,56]	>0,05* =0,5394^	-
Pacjenci, u których było konieczne zastosowanie terapii ratunkowej , n (%)	[5]	7* (21,9%)	2* (11,8%)	1,86 [0,51; 7,47]	>0,05* =0,4668^#	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej; #obliczone testem dokładnym Fishera.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z

placebo **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- **jakiegokolwiek krwawienia;**
- **konieczności zastosowania terapii ratunkowej.**

Niemniej jednak, po uwzględnieniu 2,6-krotnie dłuższego średniego czasu ekspozycji u pacjentów leczonych awatrombopagiem ryzyko wystąpienia krwawienia było niższe w grupie badanej. Wszystkie zdarzenia krwotoczne należały do stopnia 1. według WHO, z wyjątkiem trzech pacjentów z grupy leczonej awatrombopagiem, u których wystąpiły epizody krwawienia stopnia 2. (N = 2) lub 3. (N = 1, krwawienie z nosa) [5].

Rzadsze stosowanie terapii ratunkowej przez pacjentów w grupie placebo **jest prawdopodobnie artefaktyczne ze względu na 2,6-krotnie krótszy okres ekspozycji u osób otrzymujących placebo, wynikający z wysokiego wskaźnika wczesnego przerwania leczenia z powodu braku efektu leczenia** [5].

Przerwanie terapii z powodu braku skuteczności (faza RCT)

Tabela 28. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – przerwanie terapii z powodu braku skuteczności.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Przerwanie badania z powodu braku skuteczności, n/N (%)	[5]	7 (21,9%)*	15 (88,2%)*	0,25 [0,12; 0,46]	<0,05*	**2 [2; 3]**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem przerwania terapii z powodu jej nieskuteczności (niezadowalającego efektu terapeutycznego).**
Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na 2 nie przerwie terapii z powodu braku skuteczności, w analizowanym okresie obserwacji.

Wyniki dotyczące skuteczności awatrombopagu z fazy przedłużonej badania Jurczak i wsp. 2018

Trzydziestu dziewięciu pacjentów, którzy wzięli udział w fazie przedłużonej, zostało włączonych do mFAS (zmodyfikowanej analizy FAS; odpowiada definicji mITT), przy czym 29 pacjentów (74,4%) zakończyło

fazę przedłużoną, a dziewięciu (23,1%) przerwało leczenie; jeden pacjent został utracony z okresu obserwacji [5].

Łącznie w fazie RCT i fazie przedłużonej średni czas trwania ekspozycji na awatrombopag wyniósł 43,9 tygodnia; najdłuższa ekspozycja na awatrombopag wynosiła 75,7 tygodnia. W całym badaniu podstawowym (fazie RCT) i fazie przedłużonej 72,3% pacjentów otrzymywało awatrombopag przez co najmniej 32 tygodnie, a 29,8% otrzymywało awatrombopag przez co najmniej 52 tygodnie [5].

Punkty końcowe związane z liczbą płytek krwi (faza przedłużona)

Ogólny odsetek odpowiedzi płytkowych obserwowany w badaniu głównym (fazie RCT) utrzymywał się na ogół w fazie przedłużonej do około 36. tygodnia. Po 38. tygodniu odpowiedź płytkowa była mniejsza i bardziej zmienna, ale niewielka liczba pacjentów (N <15) w tych punktach czasowych ogranicza dalszą interpretację [5].

Przerwanie terapii z powodu braku skuteczności

Ogółem 2/39 (5,1%) pacjentów przerwało terapię awatrombopagiem w fazie przedłużonej z powodu braku skuteczności [5].

Analizy post-hoc do badania Jurczak i wsp. 2018

W referencji [6] (Al-Samkari i wsp. 2021) przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* badania Jurczak i wsp. 2018, w której uwzględniono dodatkowe punkty końcowe związane z różnymi alternatywnymi definicjami płytkowej odpowiedzi na leczenie.

Do ocenianych w ramach analizy *post-h*oc [6] punktów końcowych należały:

- **wskaźniki odpowiedzi w przeliczeniu na wizytę** - podczas fazy głównej (RCT) i fazy przedłużonej średni czas trwania terapii wynosił 44 tygodnie (zakres od 8 tygodni do 76 tygodni). W fazie RCT odbyło się łącznie 21 zaplanowanych wizyt i 19 zaplanowanych wizyt w fazie przedłużonej dla uczestnika poddanego najdłuższej ekspozycji. Wskaźniki odpowiedzi na wizytę dla danego ramienia leczenia obliczono w następujący sposób: procent wizyt, podczas których uzyskano odpowiedź lub całkowitą odpowiedź dla każdego pacjenta w tej grupie leczenia, uśredniono, a następnie podzielono przez liczbę pacjentów w tym ramieniu, aby uzyskać średni procent czasu, w którym pacjenci w tym ramieniu osiągali odpowiedź lub całkowitą odpowiedź płytkową;
- **trwała odpowiedź na leczenie** - trwała odpowiedź to pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź (lub całkowitą odpowiedź) przez 6 z ostatnich 8 tygodni badania głównego (fazy RCT). Pacjenci spełniający kryteria trwałej odpowiedzi w fazie RCT badania byli dalej oceniani w fazie przedłużonej, aby ocenić trwałość skuteczności;
- **wskaźniki odpowiedzi w określonych punktach czasowych** - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź lub całkowitą odpowiedź w dowolnym momencie badania, aż do określonych punktów czasowych w dniu 8, 28 i miesiącu 6, dla fazy RCT i fazy przedłużonej;

- **klinicznie istotna odpowiedź** - klinicznie istotną odpowiedź zdefiniowano *post-hoc* jako próg liczby płytek krwi wynoszący ≥ 30 000 /µl (i brak konieczności leczenia ratunkowego), jako kryterium odpowiedzi niższe niż próg odpowiedzi ≥50 000 /µl płytek krwi zdefiniowany w oryginalnym protokole badania. Ten próg jest uznawany za ważne kryterium odpowiedzi przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w ITP ze względu na rzadkie występowanie klinicznie znaczącego krwawienia przy liczbie płytek ≥ 30 000/µl;
- **redukcja stosowania kortykosteroidów** - kortykosteroidy są często stosowane jako leczenie pierwszego rzutu ITP. Optymalne opcje leczenia drugiego rzutu w ITP pozwalają na znaczne zmniejszenie dawki lub odstawienie kortykosteroidów. Wytyczne międzynarodowe sugerują ograniczenie czasu stosowania kortykosteroidów w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (tj. do 4-6 tygodni) ze względu na działania niepożądane. Kluczowe badanie dotyczące awatrombopagu w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej umożliwiało przystąpienie do badania pacjentów stosujących stałe dawki kortykosteroidów. W badaniu RCT oceniano zmniejszenie wyjściowego stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy otrzymali awatrombopag w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zgodnie z protokołem badania, który umożliwił zmniejszenie lub odstawienie kortykosteroidów w połączeniu ze zwiększeniem dawki badanego leku, jeśli było to konieczne, w tygodniach 6–18 fazy RCT lub po pierwszych 6 tygodniach fazy przedłużonej;
- **ogólny profil bezpieczeństwa** – w oparciu o badanie RCT III fazy oraz jego fazę przedłużoną a także badanie RCT III fazy uwzględniające porównanie awatrombopagu z eltrombopagiem [1]-[2] oraz badanie II fazy Bussel i wsp. 2014 [25].

Skumulowane i całkowite wskaźniki odpowiedzi na leczenie w fazie RCT i fazie przedłużonej

Tabela 29. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; odsetek pacjentów z płytkową odpowiedzią na leczenie w zależności od punktu czasowego terapii i rożnym czasem trwania odpowiedzi płytkowej.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią płytkową w 28. dniu terapii, n (%)	[6], [11],	27 (84,4%)	0 (0%)	Peto OR=28,24 [8,76; 91,05]	**<0,05* <0,0001 ^**	**2 [2; 2]**
Pacjenci z odpowiedzią płytkową w 6. miesiącu terapii, n (%)	[6], [11], [18], [15], [16]	28 (87,5%)	1 (5,9%)	RB=14,88 [3,22; 83,91]	**<0,05* <0,0001 ^**	**2 [2; 2]**
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową w 8. dniu terapii, n (%)	[6]	12 (37,5%)	0 (0%)	Peto OR=7,29 [1,88; 28,23]	**<0,05* <0,0001 ^**	**3 [2; 7]**

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową w 28. dniu terapii, n (%)	[6]	23 (71,9%)	0 (0%)	Peto OR=16,89 [5,26; 54,24]	**<0,05* <0,0001 ^**	**2 [2; 2]**
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową w 6. miesiącu terapii, n (%)	[6]	26 (81,3%)	1 (5,9%)	RB=13,81 [2,97; 78,06]	**<0,05* <0,0001 ^**	**2 [2; 2]**
Pacjenci, którzy uzyskali co najmniej dwukrotnie odpowiedź płytkową w czasie badania, n (%)	[6], [15], [16]	26 (81,3%)	0 (0%)	Peto OR=24,43 [7,61; 78,43]	**<0,05* <0,0001 ^**	**2 [2; 2]**
Pacjenci z odpowiedzią płytkową utrzymującą się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, n (%)	[6], [15], [16]	17 (53,1%)	0 (0%)	Peto OR=9,94 [2,93; 33,78]	**<0,05***	**2 [2; 4]**
Odsetek wizyt z odnotowaną płytkową odpowiedzią na leczenie, (%)	[6], [10]	48,6%	<0,5%	-	**-**	**-**
Odsetek wizyt z odnotowaną całkowitą płytkową odpowiedzią na leczenie, (%)	[6], [10]	25,6%	<0,5% [6] <0,01% [10]	-	**-**	**-**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej. Odpowiedź płytkowa: liczba płytek ≥50 000/µl; całkowita odpowiedź płytkowa: ≥100 000/µl

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym prawdopodobieństwem/szansą uzyskania:**

- **płytkowej odpowiedzi na leczenie w 28. dniu terapii;**
- **płytkowej odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu terapii;**
- **całkowitej płytkowej odpowiedzi na leczenie w 8. dniu terapii;**
- **całkowitej płytkowej odpowiedzi na leczenie w 28. dniu terapii;**
- **całkowitej płytkowej odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu terapii;**
- **co najmniej dwukrotnie płytkowej odpowiedzi na leczenie w czasie trwania badania;**
- **płytkowej odpowiedzi na leczenie utrzymującej się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie;**

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na:

- 2 uzyska płytkową odpowiedź na leczenie w 28 dniu terapii;
- 2 uzyska płytkową odpowiedź na leczenie w 6 miesiącu terapii;
- 3 uzyska całkowitą płytkową odpowiedź na leczenie w 8 dniu terapii;

- 2 uzyska całkowitą płytkową odpowiedź na leczenie w 28 dniu terapii;
- 2 uzyska całkowitą płytkową odpowiedź na leczenie w 6 miesiącu terapii;
- 2 uzyska co najmniej dwukrotnie płytkową odpowiedź na leczenie w czasie badania;
- 2 uzyska płytkową odpowiedź na leczenie utrzymującą się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie.

Łącznie 30 z 32 pacjentów leczonych awatrombopagiem (93,8%) w fazie RCT (badaniu głównym) uzyskało odpowiedź płytkową co najmniej raz w fazie RCT lub fazie przedłużonej, a 11 z 15 wcześniejszych pacjentów (73,3%), którzy przeszli z leczenia placebo na awatrombopag w fazie przedłużonej uzyskało odpowiedź płytkową przynajmniej raz podczas fazy przedłużonej. Podobnie, 27 z 32 pacjentów (84,4%) przydzielonych losowo do awatrombopagu w fazie RCT i 10 z 15 pacjentów (66,7%), którzy przeszli z placebo na awatrombopag w fazie przedłużonej, przynajmniej raz osiągnęło całkowitą odpowiedź płytkową [6], [11].

Podczas fazy przedłużonej, odpowiedź uzyskano na 44,1% wizytach u pacjentów przydzielonych w fazie RCT do grupy otrzymującej awatrombopag i 41,3% w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy przeszli na awatrombopag w fazie przedłużonej. Całkowitą odpowiedź podczas fazy przedłużonej uzyskano na 24,1% wizyt u pacjentów wstępnie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej awatrombopag i 18,3% wizyt u pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do grupy placebo, którzy przeszli na awatrombopag w fazie przedłużonej [6], [10].

U osób z trwałą płytkową odpowiedzią z fazy RCT, odpowiedź uzyskano na 96,1% wizyt w fazie przedłużonej [6], [10], a pełną odpowiedź uzyskano na 60,1% wizyt w fazie przedłużonej [6].

Tabela 30. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	MD [95% CI]*	Wartość p*
Liczba tygodni z ciągłą odpowiedzią płytkową^, średnia (SD)	[6], [15], [16]	6,5 (6,2)	0,1 (0,49)	6,4 [3,43; 9,37]	**<0,05**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^liczba płytek krwi ≥50 000 /µl.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) dłuższą średnią liczba tygodni z ciągłą odpowiedzią płytkową.**

Klinicznie istotna odpowiedź na leczenie w fazie RCT (głównej fazie badania)

Klinicznie istotną odpowiedź na leczenie definiowano jako liczbę płytek krwi wynoszącą ≥30 000 /µl bez konieczności stosowania terapii ratunkowej.

Tabela 31. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; pacjenci z klinicznie istotną^ płytkową odpowiedzią na leczenie.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z co najmniej jedną klinicznie istotną odpowiedzią płytkową w czasie badania, n (%)	[6], [13], [14]	29 (90,6%)	6 (35,3%)	RB=2,57 [1,51; 5,27]	**<0,05**	**2 [2; 4]**
Pacjenci z co najmniej dwiema klinicznie istotnymi odpowiedziami płytkowymi w czasie badania, n (%)	[6], [13], [14]	28 (87,5%)	2 (11,8%)	RB=7,44 [2,52; 26,4]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z klinicznie istotną odpowiedzią płytkową utrzymującą się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, n (%)	[6], [13], [14]	21 (65,6%)	1 (5,9%)	RB=11,16 [2,36; 63,44]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z klinicznie istotną trwałą odpowiedzią płytkową utrzymującą się przez co najmniej 8 ostatnich tygodni#, n/N (%)	[6], [13], [14]	16/25 (64,0%)#	0/2 (0%)#	Peto OR=12,84 [0,72; 227,96]	>0,05	**-**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej ^liczba płytek krwi ≥30 000 /µl i brak terapii ratunkowej; #Wartości procentowe są oparte na liczbie pacjentów, u których uzyskano ocenę liczby płytek krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni badania w każdej grupie. W sumie 25 pacjentów było ocenianych pod kątem trwałej odpowiedzi w ramieniu z awatrombopagiem, a 2 pacjentów było ocenianych pod kątem trwałej odpowiedzi w ramieniu placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:**

- **klinicznie istotnej płytkowej odpowiedzi na leczenie co najmniej raz;**
- **klinicznie istotnej płytkowej odpowiedzi na leczenie co najmniej dwukrotnie;**
- **klinicznie istotnej płytkowej odpowiedzi na leczenie utrzymującej się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie;**

w czasie udziału w badaniu.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo spowoduje, że 1 pacjent na:

- 2 uzyska co najmniej raz klinicznie istotną płytkową odpowiedź na leczenie;
- 2 uzyska co najmniej dwukrotnie klinicznie istotną płytkową odpowiedź na leczenie;

- 2 uzyska klinicznie istotną płytkową odpowiedź na leczenie utrzymującą się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie;

w czasie udziału w badaniu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną **małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy pod względem prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej, trwałej odpowiedzi płytkowej utrzymującej się przez co najmniej 8 ostatnich tygodni badania.** Brak różnic pomiędzy grupami wynika z bardzo niskiej liczebności pacjentów uwzględnionych w analizie dla tego punktu końcowego, szczególnie w grupie kontrolnej (tylko 2 osoby), co znacznie utrudnia osiągnięcie poziomu istotności statystycznej, pomimo wyraźnego trendu na korzyść awatrombopagu. Należy zaznaczyć, że w wyniku stosowania analizowanej interwencji 64% pacjentów uzyskało klinicznie istotną, trwałą odpowiedź płytkową utrzymującą się przez co najmniej 8 ostatnich tygodni badania, w porównaniu z grupą stosującą placebo, w której żaden z pacjentów nie uzyskał tego typu odpowiedzi.

Tabela 32. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, liczba tygodni z klinicznie istotną odpowiedzią płytkową.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	Różnica median*	Wartość p
Skumulowana liczba tygodni z klinicznie istotną odpowiedzią płytkową^, mediana	[6], [13], [14]	21,1	0,0	21,1	-
Liczba kolejnych tygodni z klinicznie istotną odpowiedzią płytkową^, mediana	[6], [13], [14]	11,1	0,0	11,1	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^liczba płytek krwi ≥30 000 /µl i brak terapii ratunkowej.

Mediana skumulowanej liczby tygodni z liczbą płytek krwi ≥30 000 /µl bez konieczności leczenia ratunkowego wyniosła 21,1 tygodnia dla pacjentów leczonych awatrombopagiem i 0 tygodni dla grupy leczonej placebo. Warto zauważyć, że zastosowanie leczenia ratunkowego dyskwalifikowało pacjenta jako reagującego na pozostałą część badania. Mediana liczby kolejnych tygodni z klinicznie istotną odpowiedzią płytkową wynosiła 11,1 tygodnia dla pacjentów leczonych awatrombopagiem i 0 tygodni dla grupy stosującej placebo [6].

Redukcja bądź zaprzestanie przyjmowania jednocześnie stosowanych kortykosteroidów

Wyjściowo w grupie badanej leczonej awatrombopagiem i kontrolnej, stosującej placebo, odpowiednio 14 i 7 chorych stosowało kortykosteroidy [6], [7], [8].

Tabela 33. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, pacjenci stosujący jednocześnie kortykosteroidy.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci stosujący wyjściowo kortykosteroidy, n (%)	[6], [8]	14 (43,8%)*	7 (41,2%)*	-	-	-
Pacjenci u których zredukowano dawkę kortykosteroidów, n/N (%)	[6]	1/14 (7,1%)*	0/7 (0%)	Peto OR=4,48 [0,07; 286,49]	>0,05	-
Pacjenci u którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów, n/N (%)	[6]	6/14 (42,9%)*	0/7 (0%)	Peto OR=14,26 [2,45; 82,97]	**<0,05**	NNT=3 [2; 89]

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną **małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy pod względem szansy na redukcję jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.**

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną **małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą na zaprzestanie stosowania kortykosteroidów (NNT=3).**

Ogółem, łącznie w fazie RCT i fazie przedłużonej u 50% pacjentów (7/14) możliwe było przerwanie bądź redukcja stosowanej dawki kortykosteroidów.

Mediana dawki dobowej odpowiednika prednizonu [w mg] u sześciu pacjentów (dotyczy wyników w fazie RCT i przedłużonej), którzy początkowo otrzymywali awatrombopag i przerwali leczenie kortykosteroidami, wynosiła 12,5 mg (zakres: 5–60 mg). U jednego pacjenta, u którego nastąpiło zmniejszenie dawki kortykosteroidów, wyjściowa dawka wynosząca 10 mg prednizonu na dobę została zmniejszona do 2,5 mg dziennie prednizonu pod koniec badania. Pięciu z 7 pacjentów (71,4%), którzy otrzymywali placebo podczas głównego badania i przeszli na awatrombopag w trakcie przedłużenia, było w stanie zredukować (n = 2) lub przerwać (n = 3) stosowanie kortykosteroidów. U 3 pacjentów, którzy przeszli z placebo na awatrombopag i byli w stanie przerwać terapię kortykosteroidami w fazie przedłużonej, mediana wcześniejszej dawki odpowiednika prednizonu wynosiła 20 mg (zakres: 10–43,1 mg). U dwóch pacjentów, którzy zmniejszyli dawkę kortykosteroidów po otrzymaniu awatrombopagu w fazie przedłużonej, dawki zmniejszono z 60 mg prednizonu na dobę do 40 mg u pierwszego pacjenta i z 10 mg prednizonu na dobę na początku badania do 5 mg prednizonu na dobę u drugiego pacjenta.

U żadnego z pacjentów nie było konieczne zwiększenie dawki kortykosteroidu względem wartości wyjściowej [6].

Ocena profilu bezpieczeństwa

Zgłoszono łącznie 4 zakrzepowo-zatorowe zdarzenia niepożądane u 47 pacjentów (8,5%) otrzymujących awatrombopag podczas głównego badania (fazy RCT) i fazy przedłużonej. Spośród tych przypadków trzy przypadki wystąpiły podczas fazy RCT a jeden przypadek w fazie przedłużonej, a zakres liczby płytek krwi u pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, wynosił od 39 000 / µl do 316 000 / µl. Wszystkie zostały ocenione jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Odsetek ten był podobny do odsetka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obserwowanych w spulowanych wynikach 4 badań klinicznych, w których 9 ze 128 pacjentów leczonych awatrombopagiem (7,0%) doświadczyło 11 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, z których 8 oceniono jako prawdopodobnie związane z leczeniem. We wszystkich 4 badaniach klinicznych łącznie, liczba płytek krwi w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego wahała się od 19 000 / µl do 576 000 / µl, z medianą 119 000 / µl, a 5 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wystąpiło u pacjentów z liczbą płytek krwi <50 000 / µl. Nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u 22 pacjentów otrzymujących placebo (5 pacjentów w badaniu II fazy i 17 pacjentów w badaniu III fazy) [6].

Dodatkowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej

W abstrakcie [18] (Blinder i wsp. 2020) przeprowadzono analizę post-hoc w subpopulacjach pacjentów, wyodrębnionych na podstawie liczby wcześniej (tj. przed włączeniem do badania) stosowanych terapii przeciwko ITP: <3 lub ≥3.

Otrzymywanie ≥3 wcześniejszych leków przeciw ITP może świadczyć o chorobie w większym stopniu opornej na leczenie.

Tabela 34. Charakterystyka pacjentów otrzymujących awatrombopag, z uwzględnieniem liczby wcześniej stosowanych terapii przeciwko ITP [18].

Pacjenci stosujący awatrombopag, N=32, (%)		
Charakterystyka wyjściowa	**<3 wcześniejsze terapie przeciwko ITP, N=13**	**≥3 wcześniejsze terapie przeciwko ITP, N=19**
Liczba płytek krwi ≤10 000/µl	38,5%	68,4%
Wcześniejsza splenektomia	0%	42,1%
Jednoczesne stosowanie innych terapii przeciwko ITP	30,8%	57,9%
Wcześniejsze stosowanie agonisty receptora dla trombopoetyny	15,4%	52,6%

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna.

Tabela 35. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, w zależności od liczby stosowanych wcześniej terapii przeciwko ITP (<3 lub ≥3).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag	Grupa kontrolna Placebo	MD/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Subpopulacja pacjentów leczona wcześniej <3 terapiami przeciwko ITP						
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową [mediana]	[18]	13,7	0,0	-	-	-
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową [średnia]	[18]	12,2 (9,4) N=13	0,0 (0,0) N=8	-	-	-
Pacjenci z co najmniej jedną odpowiedzią płytkową w trakcie badania, n (%)	[18]	11*/13 (84,6%)	0/8 (0%)	Peto OR=25,30 [4,53; 141,42]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z co najmniej dwoma odpowiedziami płytkowymi w trakcie badania, n (%)	[18]	11*/13 (84,6%)	0/8 (0%)	Peto OR=25,30 [4,53; 141,42]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 8. dniu terapii, n (%)	[18]	10*/13 (77,0%)	0/8 (0%)	Peto OR=18,86 [3,37; 405,43]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową, n (%)	[18]	5*/13 (38,5%)	0/8 (0%)	Peto OR=7,53 [1,00; 56,67]	>0,05	-
Subpopulacja pacjentów leczonych wcześniej ≥3 terapiami przeciwko ITP						
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową [mediana]	[18]	11,0	0,0	-	-	-
Skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową [średnia]	[18]	11,8 (8,5) N=19	0,22 (0,67) N=9	MD=11,58 [5,96; 17,20]	**<0,05**	-
Pacjenci z co najmniej jedną odpowiedzią płytkową w trakcie badania, n (%)	[18]	17*/19 (89,5%)	1*/9 (11,1%)	RB=8,05 [2,02; 45,17]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z co najmniej dwoma odpowiedziami płytkowymi w trakcie badania, n (%)	[18]	15*/19 (79,0%)	0/9 (0%)	Peto OR=21,34 [4,48; 101,73]	**<0,05**	**2 [2; 3]**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 8. dniu terapii, n (%)	[18]	11*/19 (57,9%)	0/9 (0%)	Peto OR=10,39 [2,11; 51,17]	**<0,05**	**2 [2; 5]**
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową, n (%)	[18]	6*/19 (31,6%)	0/9 (0%)	Peto OR=6,10 [0,91; 40,72]	>0,05	-

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w subpopulacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną stosujących wcześniej <3 terapie przeciwko ITP, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższą szansą uzyskania:**

- **co najmniej jednej płytkowej odpowiedzi na leczenie w trakcie badania;**
- **co najmniej dwóch płytkowych odpowiedzi na leczenie w trakcie badania;**
- **płytkowej odpowiedzi na leczenie w 8. dniu terapii.**

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej <3 terapiami przeciwko ITP spowoduje, że 1 pacjent na:

- 2 uzyska co najmniej raz klinicznie płytkową odpowiedź na leczenie;
- 2 uzyska co najmniej dwukrotnie płytkową odpowiedź na leczenie;
- 2 uzyska płytkową odpowiedź na leczenie w 8 dniu terapii.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) pomiędzy grupą leczoną awatrombopagiem a placebo, w zakresie odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie w subpopulacji pacjentów, u których stosowano wcześniej <3 terapii przeciwko ITP, niemniej widoczny był wyraźny trend na korzyść awatrombopagu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w subpopulacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną stosujących wcześniej ≥3 terapie przeciwko ITP, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższą szansą uzyskania:**

- **co najmniej jednej płytkowej odpowiedzi na leczenie w trakcie badania;**
- **co najmniej dwóch płytkowych odpowiedzi na leczenie w trakcie badania;**
- **płytkowej odpowiedzi na leczenie w 8. dniu terapii;**

a także istotnie statystycznie większą (p<0,05) skumulowaną średnią liczbą tygodni z płytkową odpowiedzią na leczenie.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej ≥3 terapiami przeciwko ITP spowoduje, że 1 pacjent na:

- 2 uzyska co najmniej raz klinicznie płytkową odpowiedź na leczenie;
- 2 uzyska co najmniej dwukrotnie płytkową odpowiedź na leczenie;
- 2 uzyska płytkową odpowiedź na leczenie w 8 dniu terapii.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) pomiędzy grupą leczoną awatrombopagiem a placebo, w zakresie odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie w subpopulacji pacjentów, u których stosowano wcześniej ≥3 terapie przeciwko ITP, niemniej widoczny był wyraźny trend na korzyść awatrombopagu.

Wykazano, że liczba wcześniejszych terapii ITP, które pacjent przeszedł, nie wydawała się jednoznacznie przewidywać odpowiedzi płytkowej na terapię awatrombopagiem, chociaż w przypadku niektórych punktów końcowych grupa otrzymująca <3 terapie wypadła nieco lepiej. Dane te sugerują, że skuteczność awatrombopagu jest względnie stała, nawet jeśli pacjent przeszedł wcześniej wiele terapii ITP [18].

W abstraktach [19], [20], [21] (Jain i wsp. 2020/2021) przeprowadzono analizy *post-hoc*, w celu określenia po ilu dniach pacjenci leczeni awatrombopagiem z odpowiedzią na leczenie (n = 29), doświadczyli pierwszej utraty odpowiedzi (LOR). Po odnotowaniu początkowego wzrostu liczby płytek krwi do ≥50 000 /µl, zbadano również procent pozostałego czasu leczenia, w którym początkowa odpowiedź została utrzymana. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako pierwsze osiągnięcie liczby płytek krwi ≥ 50 000 /µl. LOR zdefiniowano jako obniżenie liczby płytek krwi <30 000 / µL przez 4 kolejne tygodnie (LOR-4wk) lub w bardziej konserwatywny sposób, tj., jako liczba płytek krwi <30 000 /µL podczas 2 kolejnych zaplanowanych wizyt (LOR-2vis) (wizyty odbywały się co tydzień lub co dwa tygodnie, w zależności od fazy badania, z 21 wizytami w okresie 26 tygodni). Gdy zaobserwowano LOR, data pierwszego przypadku kiedy odnotowano liczbę płytek krwi <30 000/µL była wykorzystywana do kolejnych obliczeń, przy czym zwrot odpowiedzi zdefiniowano jako liczbę płytek krwi ponownie przekraczającą ≥30 000 / µl. Do analiz włączono chorych, którzy wymagali leczenia ratunkowego (n = 6), a jako datę LOR przyjęto pierwszą datę jego podania. Pacjentów wymagających stosowania kortykosteroidów (n = 4) lub dożylnych immunoglobulin (n = 1) w ramach terapii ratunkowej uznano za niereagujących przez minimum 8 tygodni, a chorych, u których przetaczano płytki krwi (n = 1) - przez co najmniej 1 tydzień.

Ogółem 72,4% (21/29) i 55,2% (16/29) pacjentów z odpowiedzią na awatrombopag w fazie RCT nigdy nie doświadczyło odpowiednio LOR-4wk lub LOR-2vis. Mediana liczby dni do wystąpienia pierwszego LOR-4wk, przerwania leczenia lub ukończenia 6-miesięcznego badania u pacjentów z odpowiedzią wyniosła 170 (średnio 134,7) i 146 (średnio 119,1) w analizie LOR-2vis. Pacjenci utrzymali swoją początkową odpowiedź średnio przez 87,7% (mediana 100%) pozostałego czasu w badaniu dla LOR-4wk i 84,5% (mediana 100%) dla analiz LOR-2vis, przy czym utrata odpowiedzi, jeżeli została zauważona, często występowała jedynie na krótki okres czasu. Pacjenci wymagający terapii ratunkowej często wracali do liczby płytek krwi na poziomie odpowiedzi na leczenie i pozostawali w 6-miesięcznym badaniu przez około 5 miesięcy od ich początkowej odpowiedzi [19].

Tabela 36. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie – czas do utraty odpowiedzi na leczenie [19].

	Ref.	Dni do pierwszej utraty odpowiedzi na leczenie (w 6-miesięcznym okresie trwania badania)	% czasu uczestnictwa w badaniu z odpowiedzią na leczenie
4 kolejne tygodnie z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, w przypadku pacjentów, którzy ją wcześniej uzyskali, N=29			
Średnia	[19]	134,7	87,7%
Mediana	[19]	170	100,0%
2 kolejne wizyty z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, w przypadku pacjentów, którzy ją wcześniej uzyskali, N=29			
Średnia	[19]	119,1	84,5%
Mediana	[19]	146	100,0%

W fazie przedłużonej pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej kortykosteroidami (n=3) lub przetoczenia płytek krwi (n=1) uznawano za niereagujących na leczenie odpowiednio przez co najmniej 8 tygodni i 1 tydzień [20], [21].

Spośród 29/32 pacjentów z odpowiedzią na leczenie w głównej fazie badania, a 21 kontynuowało leczenie w fazie przedłużonej. 61,9% (13/21) i 42,9% (9/21) pacjentów nigdy nie doświadczyło odpowiednio LOR-4wk lub LOR-2vis. Średni czas do momentu, w którym pacjenci doświadczyli pierwszego LOR lub ukończenia badania, wynosił 8,2 miesiąca (LOR-4wk; mediana 9,4 miesiąca) i 6,9 miesiąca (LOR-2vis; mediana 6,9 miesiąca). Pacjenci utrzymali początkową odpowiedź średnio przez 83,5% (LOR-4wk) i 79,3% (LOR-2vis) czasu uczestnictwa w badaniu [20], [21].

Tabela 37. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie – czas do utraty odpowiedzi na leczenie, pacjenci uczestniczący w fazie przedłużonej [20], [21].

	Ref.	Pacjenci z głównej fazy+przedłużonej – czas od pierwszej liczby płytek krwi ≥50 000 /µl [miesiące]	Czas do pierwszej utraty odpowiedzi na leczenia [miesiące]	% czasu uczestnictwa w badaniu z odpowiedzią na leczenie
4 kolejne tygodnie z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, wszyscy pacjenci N=21				
Średnia (SD)	[20], [21]	11,2 (2,9)	8,2 (5,0)	83,5% (26,7)
Mediana (min; max)	[20], [21]	10,8 (6,2; 16,8)	9,4 (0,5; 16,8)	100 (11,0; 100)
4 kolejne tygodnie z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, pacjenci niestosujący terapii ratunkowej , N=17				

	Ref.	Pacjenci z głównej fazy+przedłużonej – czas od pierwszej liczby płytek krwi ≥50 000 /µl [miesiące]	Czas do pierwszej utraty odpowiedzi na leczenia [miesiące]	% czasu uczestnictwa w badaniu z odpowiedzią na leczenie
Średnia (SD)	[20], [21]	11,2 (2,8)	9,6 (4,5)	90,8% (20,1%)
Mediana (min; max)	[20], [21]	10,8 (6,2; 16,8)	10,4 (0,5; 16,8)	100 (31,4; 100)
4 kolejne tygodnie z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, pacjenci wymagający zastosowania terapii ratunkowej, N=4				
Średnia (SD)	[20], [21]	11,1 (3,3)	2,2 (1,7)	52,6% (29,0)
Mediana (min; max)	[20], [21]	11,3 (7,1; 14,7)	1,6 (0,5; 5,1)	57,0% (11,0; 85,3)
2 kolejne wizyty z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, wszyscy pacjenci N=21				
Średnia (SD)	[20], [21]	11,2 (2,9)	6,9 (5,5)	79,3% (27,5)
Mediana (min; max)	[20], [21]	10,8 (6,2; 16,8)	4,8 (0,5; 16,8)	93,6% (11,0; 100)
2 kolejne wizyty z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, pacjenci niestosujący terapii ratunkowej , N=17				
Średnia (SD)	[20], [21]	11,2 (2,8)	8,0 (5,5)	86,6% (22,5)
Mediana (min; max)	[20], [21]	10,8 (6,2; 16,8)	10,4 (0,5; 16,8)	100% (18,6; 100)
2 kolejne wizyty z liczbą płytek krwi <30x10 ^{9}/l = utrata odpowiedzi na leczenie, pacjenci wymagający zastosowania terapii ratunkowej, N=4				
Średnia (SD)	[20], [21]	11,1 (3,3)	2,0 (1,4)	48,4% (25,1)
Mediana (min; max)	[20], [21]	11,3 (7,1; 14,7)	1,6 (0,5; 4,4)	52,8% (11,0; 76,9)

W abstrakcie [22] (Al-Samkari i wsp. 2019) przeprowadzono analizę *post-hoc*, dotyczącą korelacji płytkowej odpowiedzi na leczenie z wyjściowym poziomem trombopoetyny. Pacjentów klasyfikowano jako osoby z niskim poziomem trombopoetyny (<115 pg/ml), prawidłowym poziomem trombopoetyny (115-228 pg/ml) lub wysokim poziomem (>228 pg/ml). Dla każdego pacjenta określono frakcję odpowiedzi (RF) (odsetek liczby pomiarów, w których liczba płytek krwi w trakcie leczenia wynosiła ≥ 50 × 10^9 / l i była co najmniej o 20 × 10^9 / l wyższa niż wartość wyjściowa przed leczeniem). W testach sumy rang Wilcoxona porównano grupę z niskim poziomem trombopoetyny z połączonymi grupami o normalnym/wysokim poziomie trombopoetyny. Regresję logistyczną zastosowano do przewidywania trzech klas odpowiedzi na leczenie [ogólna (RF> 0,0), umiarkowana (RF ≥0,5) i lepsza (*superior*) (RF≥0,8)].

U 31 pacjentów leczonych awatrombopagiem oceniono poziom trombopoetyny. Wystąpił trend liczbowy między poziomem trombopoetyny a RF: niska mediana TPO RF = 0,71, normalna mediana TPO RF =

0,45, wysoka mediana TPO RF = 0,15 (p = 0,078). Występowała także liczbowa korelacja między początkowym poziomem TPO a osiągnięciem ogólnej, umiarkowanej lub lepszej odpowiedzi, przy czym niższy wyjściowy poziom TPO związany był z wyższymi odsetkami pacjentów osiągającymi każdą klasę odpowiedzi. Modele regresji logistycznej nie wykazały istotności statystycznej [22].

Tabela 38. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; odsetek pacjentów uzyskujących każdą klasę odpowiedzi płytkowej według wyjściowego poziomu trombopoetyny [22].

Punkt końcowy	Ref.	Podgrupa z niskim poziomem TPO, N=18	Podgrupa z prawidłowym poziomem TPO, N=8	Podgrupa z wysokim poziomem TPO, N=5
Ogólna odpowiedź płytkowa na leczenie (RF>0,0), n (%)	[22]	18 (100%)	6 (75%)	4 (80%)
Umiarkowana odpowiedź płytkowa na leczenie (RF≥0,5), n (%)	[22]	10 (56%)	4 (50%)	2 (40%)
Lepsza płytkowa odpowiedź na leczenie (RF≥0,8), n (%)	[22]	5 (28%)	2 (25%)	0 (0%)

TPO – trombopoetyna; RF – frakcja płytkowych odpowiedzi na leczenie.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018)

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa w badaniu Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT; w badaniu populacja określona jak SAS, tj. *safety analysis set*), tj.: 32 pacjentów w grupie badanej leczonej awatrombopagiem i 17 pacjentów z grupy stosującej placebo [5].

Ocena parametrów życiowych, EKG, wyniki badań laboratoryjnych i panel biomarkerów żołądkowych nie wykazały żadnych sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii [5].

TEAE (podczas fazy RCT) zdefiniowano jako zdarzenie niepożądane, które miało początek (jeśli nie występowało przed leczeniem) lub datę pogorszenia ciężkości w stosunku do stanu sprzed leczenia (jeśli zdarzenie występowało wyjściowo), w trakcie lub po pierwszej dawce badanego leku, do 30 dni po ostatniej dawce badanego leku podczas fazy RCT (i przed pierwszą dawką w fazie przedłużonej, jeżeli pacjent kontynuował leczenie w fazie przedłużonej) [5].
Ciężkie zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako każde niepożądane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce skutkowało śmiercią, zagrażało życiu, wymagało hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, skutkowało trwałą lub znaczną niepełnosprawnością/niezdolnością do funkcjonowania lub skutkowało uszkodzeniem płodu/ wadą wrodzoną dziecka osoby eksponowanej na badany lek [5].

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w fazie RCT

Tabela 39. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo N=17	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
TEAE, n (%)	[5], [6], [9], [12], [24]	31 (96,9%)	10 (58,8%)	1,65 [1,22; 2,70]	**<0,05**	**NNH=2 [1; 6]**
TEAE związane z zastosowanym leczeniem#, n (%)	[5]	20 (62,5%)	3 (17,6%)	3,54 [1,43; 10,36]	**<0,05**	**NNH=2 [1; 6]**
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, n (%)	[5]	6 (18,8%)	0 (0%)	Peto OR=5,53 [0,94; 32,63]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo N=17	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	[5], [23], [24]	9 (28,1%)	1 (5,9%)	4,78 [0,92; 28,36]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zgony, n (%)	[5], [23], [24]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane – inne niż zgony, n (%)	[5]	9 (28,1%)	1 (5,9%)	4,78 [0,92; 28,36]	>0,05	-
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku, n (%)	[5], [12]	5 (15,6%)	0 (0%)	Peto OR=5,31 [0,78; 36,37]	>0,05	-
TEAE prowadzące do utraty z badania, n (%)	[5]	3 (9,4%)	0 (0%)	Peto OR=4,94 [0,44; 56,05]	>0,05	-
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, n (%)	[5]	1 (3,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,62 [0,08; 283,97]	>0,05	-
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku, n (%)	[5]	1 (3,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,62 [0,08; 283,97]	>0,05	-
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku, n (%)	[5]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

CTCAE – Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events); TEAE* – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii w wierszu pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; #TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.

W fazie RCT nie odnotowano zgonów jak i TEAE prowadzących do czasowego wstrzymania stosowania przydzielonych schematów leczenia, zarówno w grupie badanej, leczonej awatrombopagiem jak i w grupie kontrolnej stosującej placebo [5].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- TEAE o stopniu nasilenia 3 lub 4 wg. CTCAE;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych innych niż zgony;
- TEAE prowadzących do zmiany dawkowania ocenianego leku, w tym: prowadzących do utraty z badania, zwiększenia bądź obniżenia dawki leku;

w okresie obserwacji do 30 dni po ostatniej dawce leku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:**

- TEAE;
- TEAE związanych z zastosowanym leczeniem;

w okresie obserwacji do 30 dni po ostatniej dawce leku.

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 2 wystąpi TEAE;
- 2 wystąpi TEAE związane z zastosowanym leczeniem;

w okresie obserwacji do 30 dni po ostatniej dawce leku.

Niemniej jednak interpretując te różnice, należy mieć na uwadze znaczne dysproporcje w czasie ekspozycji na awatrombopag i placebo, który był nawet kilkukrotnie dłuższy w grupie badanej (średnia 2,6x dłuższa, mediana 4,3x dłuższa). W związku z tym, w referencji obliczono współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję, zdefiniowany jako liczba zdarzeń podzielona przez całkowitą ekspozycję w pacjento-tygodniach x 100% [5].

Tabela 40. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

Punkt końcowy – współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień]	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17
TEAE, (%)	[5], [6]	4,3%	6,6%
TEAE związane z zastosowanym leczeniem#, (%)	[5], [6]	2,7%	2,0%
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, (%)	[5]	0,8%	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane, (%)	[5]	1,2%	0,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zgony, (%)	[5]	0%	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane – inne niż zgony, (%)	[5]	1,2%	0,7%
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku, (%)	[5]	0,7%	0%
TEAE prowadzące do utraty z badania, (%)	[5]	0,4%	0%
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku, (%)	[5]	0,1%	0%
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku, (%)	[5]	0,1%	0%

Punkt końcowy – współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień]	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku, (%)	[5]	0%	0%

CTCAE – Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events);* TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii w wierszu pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz; #TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.

Analiza współczynnika zapadalności skorygowanego o długość ekspozycji na daną terapię wykazała brak istotnych klinicznie różnic (tj. porównywalne wartości) pomiędzy grupą badaną leczoną awatrombopagiem a kontrolną, stosującą placebo w zakresie [5], [12]:

- współczynnika występowania TEAE w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania TEAE związanych z zastosowanym leczeniem w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania TEAE o stopniu nasilenia 3 lub 4 wg CTCAE w przeliczeniu na pacjento-tygodnie;
- współczynnika występowania TEAE prowadzących do zmiany dawkowania leku w przeliczeniu na pacjento-tygodnie.

Co ważne, prawie wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych awatrombopagiem wystąpiły tylko u pojedynczych chorych. U czterech pacjentów, którzy otrzymywali awatrombopag, wystąpiły TEAE 3. stopnia nasilenia, które obejmowały pojedyncze ciężkie zdarzenie niepożądane - krwawienia z nosa, wybroczyny, ból głowy i zmniejszenie liczby płytek krwi, które uznano za związane z badanym lekiem. W fazie RCT były tylko dwa TEAE 4. stopnia; jeden pacjent z incydentem naczyniowo-mózgowym, który odstawił badany lek, a drugi z pogorszeniem ITP, które uznano za niezwiązane z badanym lekiem [5].

Tabela 41. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – profil bezpieczeństwa – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=32	Grupa kontrolna placebo N=17	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
TEAE						
Ból głowy, n (%)	[5], [6], [23], [24]	12 (37,5%)	2 (11,8%)	3,19 [0,97; 12,06]	>0,05	-
Kontuzja, n (%)	[5], [23], [24]	10 (31,3%)	4 (23,5%)	1,33 [0,53; 365]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=32	Grupa kontrolna placebo N=17	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	[5], [6], [23], [24]	6 (18,8%)	1 (5,9%)	3,19 [0,58; 19,59]	>0,05	-
Ból stawów, n (%)	[5], [6], [23], [24]	4 (12,5%)	0 (0%)	Peto OR=5,12 [0,61; 42,93]	>0,05	-
Krwawienie z nosa, n (%)	[5], [23], [24]	4 (12,5%)	3 (17,6%)	0,71 [0,20; 2,63]	>0,05	-
Zmęczenie, n (%)	[5], [6], [23], [24]	4 (12,5%)	1 (5,9%)	2,13 [0,36; 13,74]	>0,05	-
Krwawienie z dziąseł, n (%)	[5], [23], [24]	4 (12,5%)	0 (0%)	Peto OR=5,12 [0,61; 42,93]	>0,05	-
Wybroczyny, n (%)	[5], [23], [24]	4 (12,5%)	1 (5,9%)	2,13 [0,36; 13,74]	>0,05	-
Małopłytkowość, n (%)	[5], [23], [24]	2 (6,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,25; 90,58]	>0,05	-
Zapalenie gardła, n (%)	[5], [23], [24]	0 (0%)	1 (5,9%)	Peto OR=0056 [0,0009; 3,44]	>0,05	-
Nadciśnienie, n (%)	[5], [23], [24]	2 (6,3%)	1 (5,9%)	1,06 [0,15; 7,88]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła, n (%)	[5], [23], [24]	3 (9,4%)	0 (0%)	Peto OR=4,94 [0,44; 56,05]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Ból głowy, n (%)	[5], [23], [24]	2 (6,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,25; 90,58]	>0,05	-
Wymioty, n (%)	[5], [23], [24]	2 (6,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,78 [0,25; 90,58]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi, n (%)	[5], [23], [24]	1 (3,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,62 [0,08; 283,97]	>0,05	-

Dla każdej kategorii w wierszu pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia, w porównaniu z placebo **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- bólu głowy;
- kontuzji;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- bólu stawów;
- krwawienia z nosa;
- zmęczenia;

- krwawienia z dziąseł;
- wybroczyn;
- małopłytkowości;
- zapalenia gardła;
- nadciśnienia;
- zapalenia jamy nosowej i gardła;
- ciężkiego bólu głowy;
- ciężkich wymiotów;
- ciężkiego obniżenia liczby płytek krwi;

w okresie obserwacji do 30 dni po ostatniej dawce leku.

Tabela 42. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – poszczególne zdarzenia niepożądane; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

Punkt końcowy – współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień]	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17
TEAE			
Ból głowy, (%)	[5]	1,6%	1,3%
Kontuzja [stłuczenie], (%)	[5]	1,4%	2,6%
Infekcja górnych dróg oddechowych, (%)	[5]	0,8%	0,7%
Ból stawów, (%)	[5]	0,5%	0%
Krwawienie z nosa, (%)	[5]	0,5%	2,0%
Zmęczenie, (%)	[5]	0,5%	0,7%
Krwawienie z dziąseł, (%)	[5]	0,5%	0%
Wybroczyny, (%)	[5]	0,5%	0,7%
Małopłytkowość, (%)	[5]	0,3%	0%
Zapalenie gardła, (%)	[5]	0%	0,7%
Nadciśnienie, (%)	[5]	0,3%	0,7%
Zapalenie jamy nosowej i gardła, (%)	[5]	0,4%	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
Ból głowy, (%)	[5]	0,3%	0%

Punkt końcowy – współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień]	Ref.	Grupa badana Awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna Placebo, N=17
Wymioty, (%)	[5]	0,3%	0%
Obniżenie liczby płytek krwi, (%)	[5]	0,1%	0%

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii w wierszu pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE w grupie leczonej awatrombopagiem w fazie RCT były bóle głowy, stłuczenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle stawów, krwawienie z nosa, zmęczenie, krwawienie z dziąseł i wybroczyny, przy czym częstość występowania tych zdarzeń, skorygowana o ekspozycję była porównywalna lub mniejsza niż w grupie stosującej placebo. Z wyjątkiem dwóch ciężkich zdarzeń niepożądanych: wymiotów i bólu głowy, które odnotowano u dwóch (6,3%) pacjentów, wszystkie inne ciężkie zdarzenie niepożądane u pacjentów leczonych awatrombopagiem w fazie RCT wystąpiły tylko u pojedynczych chorych; nie zidentyfikowano żadnego istotnego sygnału związanego z bezpieczeństwem [5].

Profil bezpieczeństwa w fazie RCT+fazie przedłużonej

Tabela 43. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych oraz współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=47, n (%)	Grupa badana Awatrombopag N=47, współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień] (%)
TEAE	[5], [6], [23], [24]	45 (95,7%)	2,2%
TEAE związane z zastosowanym leczeniem#	[5], [6]	31 (66,0%)	1,5%
TEAE z nasileniem stopnia 3 lub 4 wg CTCAE	[5], [6]	14 (29,8%)	0,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[5], [23], [24]	15 (31,9%)	0,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zgony	[5]	0 (0%)	0%
Ciężkie zdarzenia niepożądane – inne niż zgony	[5]	15 (31,9%)	0,7%
TEAE prowadzące do zmiany dawkowania ocenianego leku	[5]	11 (23,4%)	0,5%
TEAE prowadzące do utraty z badania	[5], [6]	6 (12,8%)	0,3%
TEAE prowadzące do zwiększenia dawki leku	[5]	3 (6,4%)	0,1%

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=47, n (%)	Grupa badana Awatrombopag N=47, współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień] (%)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku	[5]	2 (4,3%)	0,1%
TEAE prowadzące do czasowego wstrzymania stosowania leku	[5]	0 (0%)	0%

CTCAE – Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events);* TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii w wierszu pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz; #TEAE ocenione przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem lub co do których nie określono związku z zastosowanym leczeniem.

W fazie przedłużonej, podobnie jak w fazie RCT nie odnotowano zgonów. Współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję dla wszystkich kategorii TEAE były porównywalne w fazie przedłużonej w stosunku do fazy RCT badania [5].

Tabela 44. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (które wystąpiły u co najmniej 5 pacjentów) oraz współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=47, n (%)	Grupa badana Awatrombopag N=47, współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień] (%)
TEAE			
Ból głowy	[5], [23], [24]	14 (29,8%)	0,7%
Kontuzja (stłuczenie)	[5], [23], [24]	19 (40,4%)	0,9%
Infekcja górnych dróg oddechowych	[5], [23], [24]	11 (23,4%)	0,5%
Ból stawów	[5], [23], [24]	5 (10,6%)	0,2%
Krwawienie z nosa	[5], [23], [24]	8 (17,0%)	0,4%
Zmęczenie	[5], [23], [24]	7 (14,9%)	0,3%
Krwawienie z dziąseł	[5], [23], [24]	8 (17,0%)	0,4%
Wybroczyny	[5], [23], [24]	7 (14,9%)	0,3%
Małopłytkowość	[5], [23], [24]	9 (19,1%)	0,4%
Zapalenie gardła	[5], [23], [24]	6 (12,8%)	0,3%
Nadciśnienie	[5], [23], [24]	5 (10,6%)	0,2%

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag N=47, n (%)	Grupa badana Awatrombopag N=47, współczynnik zapadalności skorygowany o długość ekspozycji [w przeliczeniu na pacjento-tydzień] (%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[5], [23], [24]	5 (10,6%)	0,2%
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
Ból głowy	[5], [23], [24]	2 (4,3%)	0,1%
Wymioty	[5], [23], [24]	2 (4,3%)	0,1%
Obniżenie liczby płytek krwi	[5], [23], [24]	2 (4,3%)	0,1%

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*) - dla każdej kategorii w wierszu pacjenta z 2 lub więcej zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii liczono tylko raz.

Jedynymi dodatkowymi TEAE zgłoszonymi w otwartej fazie przedłużonej badania były trombocytopenia, nadciśnienie, zapalenie gardła i nosa oraz gardła, występujące z niską częstością. Jedynym dodatkowym ciężkim zdarzeniem niepożądanym zgłoszonym w fazie przedłużonej, względem fazy RCT była małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi [5].

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – faza RCT, faza przedłużona

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zostały prospektywnie zdefiniowane i zebrane. Obejmowały one: nawrót małopłytkowości (zdefiniowanej jako liczba płytek krwi <10 x10^9/l i > 10 x10^9/l poniżej wartości wyjściowej), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zdarzenia krwotoczne (stopień 3 lub 4 wg WHO), zdarzenia nowotworowe, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, patologie szpiku kostnego i klinicznie istotne nieprawidłowości w zakresie wyników testów wątrobowych [5].

Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania u pacjentów otrzymujących placebo, chociaż średni czas trwania leczenia w tej grupie leczenia był bardzo krótki (8,9 tygodnia). U żadnego z pacjentów leczonych awatrombopagiem nie stwierdzono zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka ani patologii szpiku kostnego. U jednego pacjenta leczonego 40 mg awatrombopagu w fazie RCT w 82. dniu, który nie wymagał dostosowania dawki ani leczenia, wystąpił wzrost wyników testów wątrobowych do 3. stopnia nasilenia (zgodnie z klasyfikacją *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.03); wartości te wróciły do normy w czasie kontynuacji leczenia awatrombopagiem; pacjent ten miał w wywiadzie stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby typu C, otyłość, kamienie żółciowe i podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby, a także zgłaszał spożywanie alkoholu w czasie, gdy wystąpiły nieprawidłowości w czynności wątroby. Badacz uznał to zdarzenie za niezwiązane z leczeniem awatrombopagiem [5].

Nawrót trombocytopenii, zdarzenia nowotworowe i krwawienia (krwawienie z nosa) zgłaszano u jednego pacjenta leczonego awatrombopagiem (31%) w trakcie 26-tygodniowej fazy RCT. U trzech pacjentów (9,4%) odnotowano incydent zakrzepowo-zatorowy w badaniu głównym (fazie RCT): zakrzepicę żył głębokich (dzień 8), bezobjawową zatorowość płucną (dzień 154) i zdarzenie naczyniowo-mózgowe (dzień 89). W otwartej fazie przedłużonej zgłoszono jedno dodatkowe zdarzenie zakrzepowo-zatorowe w postaci zakrzepicy żył szyjnych (dzień 335). Spośród czterech pacjentów, którzy zgłosili zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, trzech miało wiele czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, a zgłoszone zdarzenia były związane z liczbą płytek krwi w zakresie 39–271 x 10^9/l i stosowanymi dawkami awatrombopagu w zakresie od 10 do 40 mg [5].

5.2.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZETRWAŁĄ/PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie Bussel i wsp. 2014

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, dla których był dostępny co najmniej jeden pomiar liczby płytek krwi w czasie uczestnictwa w badaniu (odpowiada definicji analizy ITT), przy czym nie podano dokładnych informacji na temat liczby tych pacjentów – najprawdopodobniej było to 5 osób z grupy placebo i 15 pacjentów z grupy leczonej awatrombopagiem w początkowej dawce 20 mg/dobę (na podstawie odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie).

W badaniu w fazie RCT oceniano 4 dawkowania awatrombopagu: 2,5 mg/dobę, 5 mg/dobę, 10 mg/dobę i 20 mg/dobę; z uwagi na cel niniejszej analizy klinicznej, z referencji wyekstrahowano jedynie dane dla dawki początkowej rekomendowanej w ChPL Doptelet® [57], tj. 20 mg/dobę.

Wyniki z fazy RCT badania Bussel i wsp. 2014

Pacjenci z odpowiedzią płytkową [główny punkt końcowy] (faza RCT)

Główny punkt końcowy badania stanowił odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową definiowaną jako liczba płytek krwi ≥50x10^9/l i jednocześnie wzrost o 20x10^9/l liczby płytek krwi w porównaniu do wartości wyjściowych [25].

Tabela 45. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg, N=15	Grupa kontrolna Placebo, N=5	Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 7 dniu terapii, n (%)	[25], [26], [28], [31]	14* (93%)	0 (0%)	68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 14 dniu terapii, n (%)	[25], [31]	14* (93%)	0 (0%)	68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 21 dniu terapii, n (%)	[25], [31]	13* (87%)	0 (0%)	37,30 [4,72; 295,10]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii – główny punkt końcowy, n (%)	[25], [26], [28], [31]	12* (80%)	0 (0%)	23,73 [3,17; 177,74]	**<0,05* 0,0036^**	**2 [2; 4]**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w dawce 20 mg w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą na uzyskanie płytkowej odpowiedzi na leczenie w 7., 14., 21. i 28. dniu terapii.**

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 2 wystąpi płytkowa odpowiedź na leczenie w 7. dniu terapii;
- 2 wystąpi płytkowa odpowiedź na leczenie w 14. dniu terapii;
- 2 wystąpi płytkowa odpowiedź na leczenie w 21. dniu terapii;
- 2 wystąpi płytkowa odpowiedź na leczenie w 28. dniu terapii.

W 28 dniu terapii odsetek pacjentów bez splenektomii z odpowiedzią na leczenie wynosił 88,9% w grupie leczonej awatrombopagiem w dawce 20 mg/dobę, natomiast w subpopulacji pacjentów po splenektomii 66,7% [26].

Pacjenci z odpowiedzią płytkową – alternatywne definicje (faza RCT)

W badaniu oceniano ponadto odsetek pacjentów z podwojeniem liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, jak również odsetek chorych, którzy uzyskali liczbę płytek krwi ≥100 $x10^9$/l czy krwi ≥50 $x10^9$/l [25], [31].

Tabela 46. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą metodę leczenia – pacjenci z odpowiedzią na leczenie [definicje alternatywne].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg, N=15	Grupa kontrolna Placebo, N=5	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 7 dniach terapii, n (%)	[31]	14* (93,3%)	1* (20%)	RB=4,68 [1,46; 25,85]	**<0,05***	**2 [2; 4]**
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 14 dniach terapii, n (%)	[31]	14* (93,3%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 21 dniach terapii, n (%)	[31]	13* (86,7%)	1* (20%)	RB=4,33 [1,32; 24,09]	**0,0139^ <0,05***	**2 [2; 6]**
Pacjenci z podwojeniem liczby płytek krwi po 28 dniach terapii, n (%)	[25], [31]	13* (86,7%)	1* (20%)	RB=4,33 [1,32; 24,09]	**0,0139^ <0,05***	**2 [2; 6]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 7 dniu terapii, n (%)	[31]	12*(80,0%)	0 (0%)	Peto OR=23,73 [3,17; 177,74]	**<0,05***	**2 [2; 4]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 14 dniu terapii, n (%)	[31]	13* (86,7%)	0 (0%)	Peto OR=37,30 [4,72; 295,10]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 21 dniu terapii, n (%)	[31]	11* (73,3%)	0 (0%)	Peto OR=16,69 [2,30; 121,24]	**<0,05***	**2 [2; 5]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >100 x10^9/l w 28 dniu terapii, n (%)	[25]	8 (53,3%)	0 (0%)	Peto OR=8,26 [1,10; 61,85]	**<0,05***	**2 [2; 35]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 7 dniu terapii, n (%)	[31]	14* (93,3%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 14 dniu terapii, n (%)	[31]	14* (93,3%)	0 (0%)	Peto OR=68,18 [7,92; 586,94]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 21 dniu terapii, n (%)	[31]	13* (86,7%)	0 (0%)	Peto OR=37,30 [4,72; 295,10]	**<0,05***	**2 [2; 3]**
Pacjenci z liczbą płytek krwi >50 x10^9/l w 28 dniu terapii, n (%)	[31]	12* (80%)	0 (0%)	Peto OR=23,73 [3,17; 177,74]	**<0,05***	**2 [2; 4]**

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w dawce 20 mg w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05):**

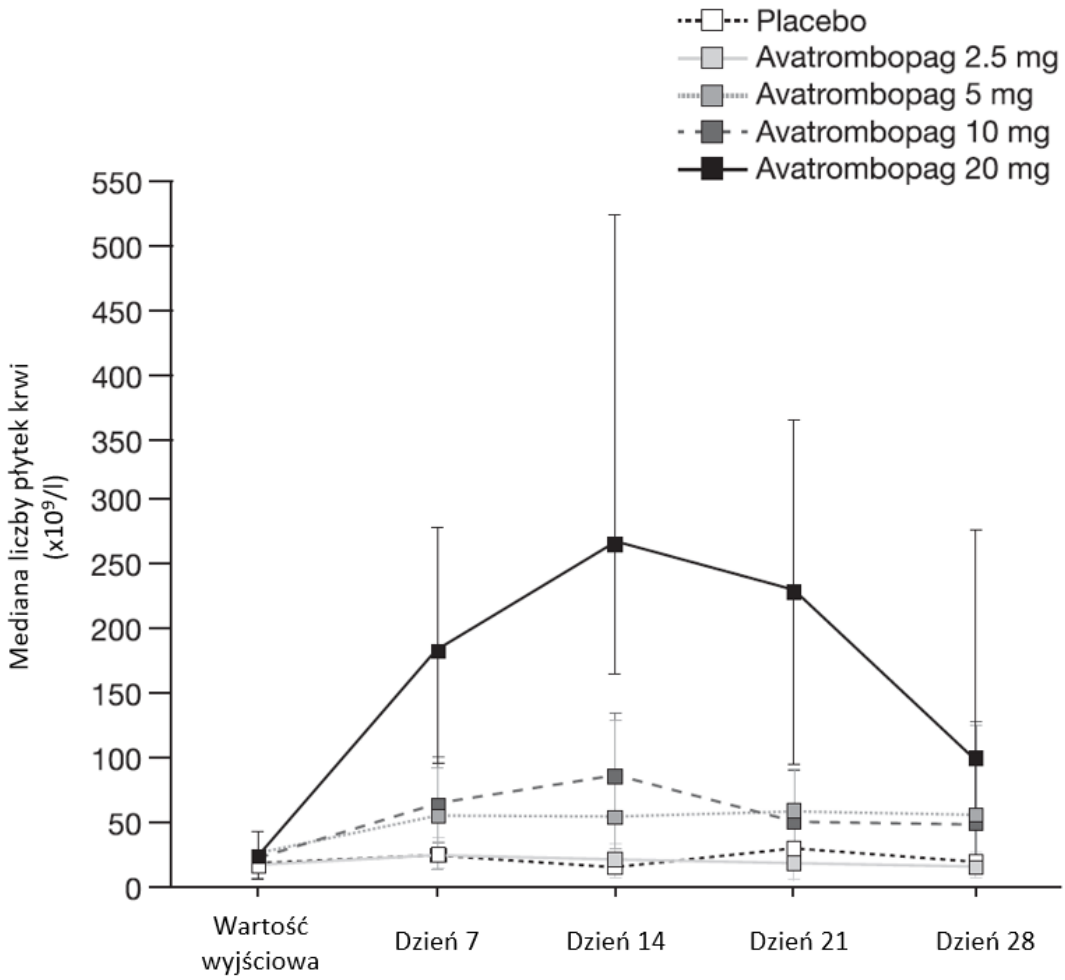
- większą szansą na uzyskanie podwojenia liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych po 7, 14, 21 i 28 dniach terapii;
- większym prawdopodobieństwem uzyskania liczby płytek krwi ≥100 x10^9/l po 7, 14, 21 i 28 dniach terapii;
- większym prawdopodobieństwem uzyskania liczby płytek krwi ≥50 x10^9/l po 7, 14, 21 i 28 dniach terapii.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie awatrombopagu zamiast placebo spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 2 wystąpi podwojenie liczby płytek krwi po 7, 14, 21 i 28 dniach terapii;
- 2 uzyska się liczbę płytek krwi ≥100 x10^9/l po 7, 14, 21 czy 28 dniach terapii;
- 2 uzyska się liczbę płytek krwi ≥50 x10^9/l po 7, 14, 21 czy 28 dniach terapii.

Mediana liczby płytek krwi (faza RCT)

W grupie otrzymującej awatrombopag w dawce 20 mg/dobę zauważono wyraźny wzrost mediany liczby płytek krwi po rozpoczęciu terapii, przy czym pomiędzy 14 a 28 dniem leczenia nastąpiło obniżenie mediany liczby płytek krwi; niemniej jednak wartości te były wyższe od wyjściowego poziomu tego parametru. Z kolei w grupie kontrolnej, leczonej placebo poziom płytek krwi nie uległ widocznym zmianom względem wartości wyjściowych w czasie 28 dni fazy RCT [25] (Rysunek 4).



Rysunek 4. Mediana liczby płytek krwi [kwartyl 1, kwartyl 3] w zależności od punktu czasowego w badaniu [25].

Tabela 47. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą metodę leczenia – zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg, N=13	Grupa kontrolna Placebo, N=5	MD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 28 dniach, mediana	[26], [28]	76 N=13	-2 N=5	78	**bd**
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 7 dniach, średnia (SD)	[31]	168,8 (114,59) N=15	5,0 (9,45) N=5	163,8 [61,42; 266,18]	**<0,05**
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 14 dniach, średnia (SD)	[31]	332,4 (278,96) N=15	-1,4 (4,16) N=5	333,8 [84,79; 582,81]	**<0,05**
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 21 dniach, średnia (SD)	[31]	261,3 (278,17) N=15	8,4 (13,72) N=5	252,9 [4,52; 501,28]	**<0,05**
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x 10^9/l po 28 dniach, średnia (SD)	[31]	200,2 (292,36) N=15	-1,8 (7,73) N=5	202 [-58,99; 462,99]	>0,05

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w dawce 20 mg w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię, w porównaniu z placebo **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym wzrostem liczby płytek krwi po 7, 14 i 21 dniach terapii.** Po 28 dniach terapii wykazano natomiast brak istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) pomiędzy grupą badaną a kontrolną pod względem zmiany liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, niemniej jednak widoczny był wyraźny trend na korzyść awatrombopagu (brak istotnej różnicy wynikał z niewielkiej liczby pacjentów w obu grupach, co utrudniało uzyskania poziomu istotności statystycznej).

Wyniki z fazy przedłużonej badania Bussel i wsp. 2014

Wyniki z zakresu skuteczności w fazie przedłużonej podano łącznie dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stosowanej dawki awatrombopagu.

Średnia i mediana dawek awatrombopagu na końcu fazy przedłużonej badania wynosiła odpowiednio 15 mg i 10 mg/dobę. Tylko 5 z 25 osób (20%) z płytkową odpowiedzią na leczenie z fazy RCT, wymagało zwiększania dawki w fazie przedłużonej w porównaniu z 21 z 28 osób (75%), które nie uzyskały odpowiedzi na leczenie w fazie RCT [25].

Płytkowa odpowiedź na leczenie

Trwałą odpowiedź płytkową definiowano jako utrzymanie odpowiedzi płytkowej przez ≥75% pomiarów, przez ponad 14 ostatnich tygodni i co najmniej 3 oceny liczby płytek krwi; jeżeli pacjent odbył tylko 3 wizyty z pomiarami płytek krwi, wszystkie trzy wartości były brane pod uwagę [25].

Ogólną odpowiedź płytkową definiowano jako trwałą odpowiedź płytkową lub przejściową odpowiedź płytkowa (odpowiedź płytkowa na ≥2 kolejnych wizytach w dowolnym momencie fazy przedłużonej) [25].

Tabela 48. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą metodę leczenia – wyniki z fazy przedłużonej.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową, n/N (%)	[25], [27], [30]	40/53 (76%)
Pacjenci z ogólną odpowiedzią płytkową spośród osób z odpowiedzią płytkową w fazie RCT (%)	[27], [30], [32]	88%
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią płytkową spośród osób z bez odpowiedzi płytkowej w fazie RCT (%)	[27], [30], [32]	64,3%
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową, n/N (%)	[25], [27], [29], [30]	28/53 (53%)
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową spośród osób z wyjściową liczbą płytek krwi ≤15 x10^9/l, n (%)	[25]	4 (27%)
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową spośród osób z wyjściową liczbą płytek krwi >15 x10^9/l, n (%)	[25]	24 (83%)
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową spośród osób z wcześniejszą splenektomią, n (%)	[25]	5 (29%)
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową spośród osób bez wcześniejszej splenektomii, n (%)	[25]	23 (64%)
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową spośród osób z odpowiedzią płytkową w fazie RCT, n/N (%)	[25], [27], [29], [30], [32]	18/25 (72%)
Pacjenci z trwałą odpowiedzią płytkową spośród osób bez odpowiedzi płytkowej w fazie RCT, n/N (%)	[25], [27], [29], [30], [32]	10/28 (36%)
Pacjenci, u których zredukowano dawkę stosowanych jednocześnie steroidów*, n/N (%)	[25], [29], [30]	13/24 (54,2%)
Pacjenci, u których odstawiono stosowane jednocześnie steroidy^, n/N (%)	[25], [29], [30]	8/24 (33,3%)

*redukcja dawki o 50% lub więcej; ^brak stosowania steroidów przez 8 ostatnich tygodni trwania przedłużonej fazy badania.

Spośród 53 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej, 25 uzyskało płytkową odpowiedź na leczenie w fazie RCT, a 28 nie uzyskało odpowiedzi w fazie RCT. W fazie przedłużonej:

- odpowiednio 40 z 53 pacjentów (76%) i 28 z 53 pacjentów (53%) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie i trwałą odpowiedź na leczenie;
- większość osób z odpowiedzią na leczenie w fazie RCT (18/25 ; 72%) osiągnęła trwałą odpowiedź płytkową w fazie przedłużonej;

- wśród osób, które nie uzyskały odpowiedzi na leczenie w fazie RCT, w fazie przedłużonej tylko 10 z 28 (36%) uzyskało trwałą odpowiedź na leczenie.

Eksploracyjne analizy w podgrupach wykazały wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi na leczenie wśród osób z wyjściową liczbą płytek krwi >15 x10^9/l (w porównaniu z ≤15 x10^9/l) a także osób bez wcześniejszej splenektomii, w porównaniu do pacjentów, u których wykonano ten zabieg. Dwudziestu czterech uczestników stosowało steroidy w momencie włączenia do fazy przedłużonej, z których u 13 (54,2%) zmniejszono dawkę steroidów o ≥ 50, a 8 (33,3%) na stałe zaprzestało jednoczesnego leczenia steroidami (brak stosowania steroidów w ciągu ostatnich 8 tygodni fazy przedłużonej badania) [25], [27], [29], [30].

Po 24 tygodniach terapii, spośród pacjentów którzy uzyskali płytkową odpowiedź na leczenie w fazie RCT 71,4% w fazie przedłużonej osiągnęło liczbę płytek krwi >100 x10^9/l (32,0% chorych utrzymało ten poziom), spośród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w fazie RCT odsetek ten wyniósł 35,3% (żaden z chorych nie utrzymał tego poziomu) [32].
Ogółem 25 (80%) pacjentów z odpowiedzią w fazie RCT utrzymało odpowiedź płytkową przez całą fazę przedłużoną bez konieczności zwiększania dawki awatrombopagu. Zwiększenia dawki wymagało 21/28 pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi w fazie RCT, ale tylko 10 pacjentów otrzymało wyższa dawkę analizowanej interwencji; z nich 7 (70%) uzyskało całkowitą (ang. *overall*) odpowiedź na leczenie [27], [30].

Liczba płytek krwi i ryzyko krwawień

W fazie przedłużonej mediana liczby płytek krwi u wszystkich badanych wzrosła z wyjściowo 22 x10^9/ do 56 x10^9/l w 4 tygodniu (n=51) i do 112,5 x10^9/l w 24. tygodniu terapii (n=38) [25].

U pacjentów którzy uzyskali płytkową odpowiedź na leczenie w fazie RCT, mediana liczby płytek krwi po 4 tygodniach terapii w fazie przedłużonej wynosiła 113,0 x10^9/l a po 24 tygodniach 154,0 x10^9/l; z kolei u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w fazie RCT, mediana liczby płytek krwi w fazie przedłużonej po 4 tygodniach wynosiła 38,0 x10^9/l, a po 24 tygodniach: 66,0 x10^9/l [32].

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do pierwszego krwawienia w badaniach w fazie RCT i fazie przedłużonej (analiza eksploracyjna) wykazały zmniejszenie odsetka pacjentów z krwawieniami do 14 tygodnia terapii [25].

5.2.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZETRWAŁĄ/PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, OPORNYCH NA INNE METODY LECZENIA – badanie Bussel i wsp. 2014

Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa w czasie badania (odpowiada definicji mITT) [25].

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa awatrombopagu pochodzące z fazy RCT badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32], dotyczące zastosowania analizowanej interwencji w zarejestrowanej dawce 20 mg/dobę w porównaniu z placebo; pozostałe wyniki, tj. dotyczące niezarejestrowanych dawek awatrombopagu lub analizy zbiorcze z uwzględnieniem wszystkich ocenianych w badaniu dawek awatrombopagu przedstawiono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa w rozdziale 14.5.

Wyniki z fazy RCT badania Bussel i wsp. 2014

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w fazie RCT (występujących z częstością >10%) w grupie stosującej awatrombopag w dawce 20 mg/dobę należały zmęczenie, ból głowy, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, wzrost liczby płytek krwi, migrena, wybroczyny. Zarówno w fazie RCT jak i w fazie przedłużonej, niezależnie od dawki awatrombopagu, nie odnotowano zgonów [25].

Tabela 49. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanych.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg/dobę, N=15	Grupa kontrolna Placebo N=5	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, n (%)	[25], [31]	14 (93%)	4 (80%)	RR=1,17 [0,82; 2,50]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	[31]	0 (0%)	0 (0%)	-	--	-
Zgony, n (%)	[31]	0 (0%)	0 (0%)	-	--	-
Utrata z badania, n (%)	[25]	2 (13%)	0 (0%)	Peto OR=4,09 [0,15; 109,48]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zwiększonej liczby płytek krwi, n (%)	[25], [28]	2 (13%)	0 (0%)	Peto OR=4,09 [0,15; 109,48]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg/dobę, N=15	Grupa kontrolna Placebo N=5	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Zmęczenie, n (%)	[25], [31]	2 (13%)	1 (20%)	RR=0,67 [0,11; 4,75]	>0,05	-
Ból głowy, n (%)	[25], [31]	4 (27%)	1 (20%)	RR=1,33 [0,28; 8,27]	>0,05	-
Krwawienie z nosa, n (%)	[25], [31]	2 (13%)	1 (20%)	RR=0,67 [0,11; 4,75]	>0,05	-
Biegunka, n (%)	[25], [31]	2 (13%)	0 (0%)	Peto OR=4,09 [0,15; 109,48]	>0,05	-
Wymioty, n (%)	[25], [31]	2 (13%)	0 (0%)	Peto OR=4,09 [0,15; 109,48]	>0,05	-
Wzrost liczby płytek krwi, n (%)^	[25], [31]	4 (27%)	0 (0%)	Peto OR=4,87 [0,41; 57,37]	>0,05	-
Nudności, n (%)	[25], [31]	1 (7%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	[25]	0 (0%)	0 (0%)	-	**-**	**-**
Ból kończyn, n (%)	[25], [31]	1 (7%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Wybroczyny [ang. *petechiae*], n (%)	[25], [31]	2 (13%)	1 (20%)	RR=0,67 [0,11; 4,75]	>0,05	-
Siniaki [ang. *ecchymosis*], n (%)	[25], [31]	0 (0%)	0 (0%)	-	**-**	**-**
Ból brzucha/górnej części brzucha, n (%)	[25], [31]	0 (0%)	0 (0%)	-	**-**	**-**
Migrena, n (%)	[25], [31]	2 (13%)	0 (0%)	Peto OR=4,09 [0,15; 109,48]	>0,05	-
Anemia, n (%)	[31]	1 (6,67%)	1 (20%)	RR=0,33 [0,04; 2,99]	>0,05	-
Nadwrażliwość słuchu (*Hyperacusis*), n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Obrzęk stawów, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Fotofobia, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Niestrawność, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Wzdęcia, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Krwawienie z dziąseł, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Obecność krwi w kale, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Nieprawidłowy szmer jelitowy, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 20 mg/dobę, N=15	Grupa kontrolna Placebo N=5	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Astenia, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Ból, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Głód, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Zapalenie zatok, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Stłuczenie, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Oparzenie termiczne, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Zwiększenie poziomu triglicerydów, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Hipercholesterolemia, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Hiperlipidemia, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Artralgia, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Ból pleców, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Skurcze mięśni, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Senność, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Bezsenność, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Ból piersi, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Duszność, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Świąd, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Wysypka, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Krwotok skórny, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Podrażnienie skóry, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-
Łysienie, n (%)	[31]	0 (0%)	1 (20%)	Peto OR=0,018 [0,0002; 1,69]	>0,05	-
Zwężenie naczyń krwionośnych, n (%)	[31]	1 (6,67%)	0 (0%)	Peto OR=3,79 [0,04; 350,61]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^spośród pacjentów ze wzrostem liczby płytek krwi zakwalifikowanym jako zdarzenie niepożądane, dwóch chorych miało liczbę płytek krwi >500 x 10^9/l.

Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych jak i zgonów zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej w fazie RCT [31].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie awatrombopagu w dawce 20 mg w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię, w porównaniu z placebo **wiąże się z brakiem istotnych różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego;
- utraty z badania;
- utraty z badania z powodu zwiększonej liczby płytek krwi;
- zmęczenia, bólu głowy, krwawienia z nosa, biegunki, wymiotów, wzrostu liczby płytek krwi, nudności, bólu kończyn, wybroczyn, migreny, anemii, nadwrażliwości słuchu, obrzęku stawów, fotofobii, niestrawności, wzdęć, krwawienia z dziąseł, obecności krwi w kale, nieprawidłowego szmeru jelitowego, astenii, bólu, głodu, zapalenia zatok, stłuczenia, oparzenia termicznego, zwiększenia poziomu trójglicerydów, hipercholesterolemii, hiperlipidemii, artralgii, bólu pleców, skurczy mięśni, senności, bezsenności, bólu piersi, duszności, świądu, wysypki, krwotoku skórnego, podrażnienia skóry, łysienia, zwężenia naczyń krwionośnych.

Zarówno w grupie stosującej awatrombopag w dawce 20 mg jak i placebo nie odnotowano przypadków infekcji górnych dróg oddechowych, siniaków jak i bólu brzucha.

Spośród pacjentów, którzy w fazie RCT otrzymali awatrombopag w dawce 20 mg/dobę, a następnie kontynuowali terapię w fazie przedłużonej (N=13), 1 chory (7,7%) przerwał terapię z powodu zdarzeń/ ciężkich zdarzeń niepożądanych [25].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie awatrombopagu względem romiplostymu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia. Od Zamawiającego otrzymano natomiast dwie referencje zawierające przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) Wilson 2020 [40] oraz Wojciechowski 2021 [41], w których przedstawiono między innymi porównanie awatrombopagu z romiplostymem i eltrombopagiem w rozpatrywanej populacji pacjentów.

Z uwagi na:

- tych samych autorów;
- tego samego sponsora;
- identyczną metodykę [redacted]
- włączenie tych samych badań dla awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu, fostamatynibu;
- sposób oceny punktów końcowych i wyniki dla punktów końcowych, w przypadku gdy w sieci NMA nie uwzględniano badań dla rytuksymabu;

[redacted]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową, Wilson 2020 [40]/ Wojciechowski 2021 [41] było porównanie skuteczności awatrombopagu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu przewlekłej ITP, opornej na inne metody leczenia (głównie glikokortykosteroidy), u dorosłych pacjentów.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Metodyka przeglądu systematycznego Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41]; opisana głównie na podstawie referencji [40]; uzupełniona danymi z referencji [41].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Dorośli pacjenci z przewlekłą ITP, z niezadowalającą odpowiedzią na inne metody leczenia
Przeszukane bazy danych	W marcu 2020 roku przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w następujących bazach danych: - Embase; - Medline; - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); - Cochrane Database of Systematic Reviews.

Aspekt metodologiczny	Opis
	Wykorzystano słowa kluczowe typowe dla ocenianych interwencji i problemu zdrowotnego. Dnia 23 marca 2020 roku przeszukano rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov. Dodatkowo, 20 maja 2020 roku przeprowadzono dodatkowe przeszukanie dla fostamatynibu. Jako dodatkowe źródło informacji uwzględniono również ocenę porównania między awatrombopagiem, eltrombopagiem, romiplostymem i fostamatynibem opracowaną przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Ponadto badania kliniczne dotyczące rytuksymabu zostały zidentyfikowane na podstawie niedawno opublikowanych przeglądów systematycznych i meta-analiz sieciowych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z ITP
Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS	Pacjenci: dorośli (w wieku co najmniej 18 lat) w momencie fazy przesiewowej, z przewlekłą ITP; Interwencje: awatrombopag, eltrombopag, romiplostym, (rytuksymab - tylko w referencji [40]), fostamatynib, (lusutrombopag – wymieniony w dokumencie technicznym [40] i suplemencie do referencji [41]) Komparatory: dowolny komparator lub brak komparatora Punkty końcowe z zakresu skuteczności: - liczba płytek krwi i czas utrzymywania się [określonej] liczby płytek krwi; - odpowiedź na leczenia i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie; - potrzeba stosowania terapii ratunkowej z powodu krwawień; - redukcja stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP; - krwawienia; - śmiertelność; Punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane (AE); - całkowita liczba zdarzeń niepożądanych; - całkowita liczba zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (tj. działań niepożądanych); - ciężkie zdarzenie niepożądane; - hepatotoksyczność; - reakcje związane ze wstrzyknięciem; - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; - interakcje z pokarmem (podane tylko w referencji [41]). Typ badań: - randomizowane badania kliniczne; - badania obserwacyjne (kohortowe lub serie przypadków) z co najmniej 20 uczestnikami.
Dodatkowe kryteria włączenia badań do meta-analizy sieciowej (NMA)	- wykluczano badania przeprowadzone jedynie w populacji azjatyckiej, aby zminimalizować potencjalne różnice wyników mogące wynikać z pochodzenia etnicznego; - włączano jedynie badania, w których analizowane interwencje stosowano w dawkach zarejestrowanych przez EMA: awatrombopag – początkowa dawka 20 mg/1x dobę, eltrombopag – początkowa dawka 50 mg/1x dobę, romiplostym – początkowa dawka 1 µg/kg, fostamatynib – początkowa dawka 100 mg/2x dobę; - włączano jedynie badania randomizowane; - wykluczano badania trwające krócej niż 9 tygodni (przyjęty próg czasu trwania badań wynikał ze średniej ekspozycji na placebo w badaniu 302 dedykowanym awatrombopagowi); - w referencji [41] podano, że wykluczano badania, w których komparator był inny niż zakładany (tj. placebo, awatrombopag, eltrombopag, romiplostym, fostamatynib) lub nie było komparatora a także nie analizowano liczby płytek krwi i czasu utrzymywania się liczby płytek krwi a także utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych
Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań	W referencji [41] podano informację, że zastosowano narzędzie *Centre for Reviews and Dissemination* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego
Ekstrakcja danych z badań	Przeszukanie baz danych oraz ekstrakcję danych przeprowadziło dwóch analityków.
Metodyka meta-analizy sieciowej	Meta analizę sieciową przeprowadzono z podejściem Bayesa (zgodnie z wytycznymi NICE), przy użyciu metody Monte Carlo łańcuchami Markowa (ang. *Markov Chain Monte*

Aspekt metodologiczny	Opis
	Carlo; MCMC) zaimplementowanej w pakiecie oprogramowania WinBUGS. Wyniki przedstawiono jako iloraz szans (OR) lub współczynniki częstości (IRR), z odpowiadającymi 95% przedziałami wiarygodności (95% CrI). IRR stosowano w przypadku wyników, dla których istniało ryzyko zachwiania równowagi z uwagi na wczesne przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności. Zarówno wyniki dla OR, jak i IRR uznawano za istotne statystycznie, jeśli 95% CrI nie zawierał 1. Stosowano modele z efektem stałym i efektem losowym; dopasowanie modelu oceniano na podstawie kryterium informacji o odchyleniach (DIC): model efektów stałych był preferowany jako prostszy z mniejszą liczbą możliwych do oszacowania parametrów, chociaż model efektów losowych można było wybrać, jeśli odpowiadająca mu wartość DIC była niższa o więcej niż 5 punktów w porównaniu z modelem efektów stałych. W przypadku każdej interwencji, dla każdego punktu końcowego indywidualnie oraz dla skumulowanych wyników dla ocenianych punktów końcowych, oszacowano prawdopodobieństwo znalezienia się na określonych pozycjach w rankingu szeregującym terapie od najlepszej do najgorszej, określając powierzchnię pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking*; SUCRA). Dla każdego rodzaju terapii wynik analizy SUCRA przybiera wartość od 1 (bez wątpliwości najlepsza terapia z ocenianych) do 0 (bez wątpliwości najgorsza terapia).

[redacted]

W wyniku systematycznego przeszukania medycznych baz danych [40] zidentyfikowano badania RCT, w tym:

[redacted]

[redacted]

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Charakterystyka badań zidentyfikowanych dla interwencji stosowanych w leczeniu przewlekłej ITP, w czasie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w opracowaniu Wilson 2020 [40]/ Wojciechowski [41]; zielonym tłem oznaczono badania ostatecznie uwzględnione w obu referencjach, a kolorem szarym – badania uwzględnione tylko w referencji [40].

Badanie	Projekt badania	Porównanie	Dawkowanie	Liczba pacjentów (grupa badana vs grupa kontrolna)	Długość okresu obserwacji	Główny punkt końcowy	Czas trwania ITP	Uwzględnienie w NMA
AVA-302 (Study 302, NCT01438840) [5]-[24]	III faza, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 35 ośrodków w wielu krajach	Awatrombopag vs placebo	20 mg QD	32 vs 17	26 tygodni	Liczba tygodni z liczba płytek krwi ≥50 x10^9, w czasie 6 miesięcy terapii	≥12 miesięcy	TAK
AVA-305 (Study 305, NCT01433978) [1]-[4]	III faza, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 72 ośrodki w 10 krajach (przedwcześnie zakończone)	Awatrombopag vs eltrombopag	[redacted]					TAK
Bussel 2007 (TRA100773A; NCT00102739)	Faza II, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 44 ośrodki w 14 krajach	Eltrombopag vs placebo	30, 50 lub 75 mg QD przez 6 tygodni	88 (30, 30, 28) vs 29	12 tygodni (6 tygodni terapii+6 tygodni obserwacji)	liczba płytek krwi ≥50 x10^9 w 43 dniu badania	≥6 miesięcy	Nie – wykluczone ze względu na zbyt krótki okres terapii
Bussel 2009 (TRA100773B; NCT00102739	Faza III, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 63 ośrodki w 23 krajach	Eltrombopag vs placebo	50 mg QD	76 vs 38	12 tygodni (6 tygodni terapii+6 tygodni obserwacji)	Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi ≥50 x10^9 w 43 dniu badania (w porównaniu z wyjściową liczbą płytek krwi <30 x10^9) po 42 dniach terapii	≥6 miesięcy	Nie – wykluczone ze względu na zbyt krótki okres terapii
Cheng 2011 (RAISE Study NCT00370331)	Faza III, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 75 ośrodków w 23 krajach	Eltrombopag vs placebo	50 mg QD	135 vs 62	30 tygodni (26 tygodni terapii + 4 tygodnie obserwacji)	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (w 10, 14, 18, 22 i 26 tygodniu terapii oraz w 1, 2, i 4 tygodniu po terapii)	≥6 miesięcy	TAK

Badanie	Projekt badania	Porównanie	Dawkowanie	Liczba pacjentów (grupa badana vs grupa kontrolna)	Długość okresu obserwacji	Główny punkt końcowy	Czas trwania ITP	Uwzględnienie w NMA
Tomiyama 2012 (NCT00540423)	Wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 7 ośrodków w Japonii	Eltrombopag vs placebo	12,5 mg QD przez 6 tygodni	15 vs 8	26 tygodni	Liczba pacjentów z odpowiedzią w 6 tygodniu	≥6 miesięcy	NIE – wykluczone ze względu na nieodpowiedni populację i dawkowanie
Yang 2016 (NCT01762761)	Wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 16 ośrodków w Chinach	Eltrombopag vs placebo	25 mg QD	104 vs 50	32 tygodnie (8 tygodni etap I + 26 tygodni etap II)	Liczba pacjentów z liczbą płytek krwi ≥50 x10^9 po 6 tygodniach terapii w I etapie badania	≥12 miesięcy	NIE – wykluczone ze względu na nieodpowiedni populację i dawkowanie
Huang 2018	Jednoośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 16 ośrodków w Chinach	Eltrombopag vs placebo	25 mg QD	17 vs 18	6 tygodni	Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi ≥30 x10^9 w ciągu pierwszych dwóch tygodni badania, oraz z liczbą płytek krwi ≥30 x10^9 i liczbą płytek krwi ≥50 x10^9 w 6 tygodniu terapii	bd	NIE – wykluczone ze względu na nieodpowiedni populację i dawkowanie
Kuter 2008 (NCT00102323) Pacjenci za splenektomią	Faza III, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione, 35 ośrodków w USA i Europie	Romiplostym vs placebo	1 µg/kg	42 vs 21	36 tygodni (24 tygodnie terapii+12 tygodni obserwacji)	Trwała odpowiedź na leczenie podczas 8 ostatnich tygodni terapii i inne parametry związane z ocena liczby płytek krwi	≥ 6 miesięcy	TAK
Kuter 2008 (NCT00102336) Pacjenci bez splenektomii				41 vs 21				
Kuter 2010 (NCT00415532)	Faza IIIb, jednoośrodkowe, RCT, otwarte	Romiplostym vs placebo	3 µg/kg	157 vs 77	78 tygodni (52 tygodnie terapii+26 tygodni obserwacji)	Liczba pacjentów poddanych splenektomii w ciągu 52 tygodni terapii; liczba	bd	NIE – wykluczone ze względu na nieodpowiedn

Badanie	Projekt badania	Porównanie	Dawkowanie	Liczba pacjentów (grupa badana vs grupa kontrolna)	Długość okresu obserwacji	Główny punkt końcowy	Czas trwania ITP	Uwzględnienie w NMA
						pacjentów z niepowodzeniem terapii w czasie 52 tygodni		ie dawkowanie; ponadto 36% pacjentów miało przetrwałą ITP
Shirasugi 2011 (NCT00603642)	Faza III, RCT, podwójnie zaślepione, populacja japońska	Romiplostym vs placebo	3 µg/kg	22 vs 12	12 tygodni	Wygodnie z tygodniową płytkową odpowiedzią na leczenie	≥6 miesięcy	NIE – wykluczone ze względu na nieodpowiednie dawkowanie
Bussel 2018 (FIT 1 and FIT 2)	Faza III, wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepione	Fostamatynib vs placebo	100 mg BID	51 vs 25	24 tygodnie	Stabilna odpowiedź na leczenie (odpowiedź przez co najmniej 4 z 6 ostatnich wizyt pomiędzy 14 a 24 tygodniem terapii)	≥3 miesięcy	TAK
Bussel 2018 (FIT 1 and FIT 2)				50 vs 24				
[redacted]								

Badanie	Projekt badania	Porównanie	Dawkowanie	Liczba pacjentów (grupa badana vs grupa kontrolna)	Długość okresu obserwacji	Główny punkt końcowy	Czas trwania ITP	Uwzględnienie w NMA
[redacted]								

bd – brak danych; BID – dwa razy dziennie; IQR – rozstęp międzykwartylowy; QD – raz dziennie.

Finalnie w sieci przedstawionej w referencji [41] uwzględniono 7 badań (5 głównych publikacji):

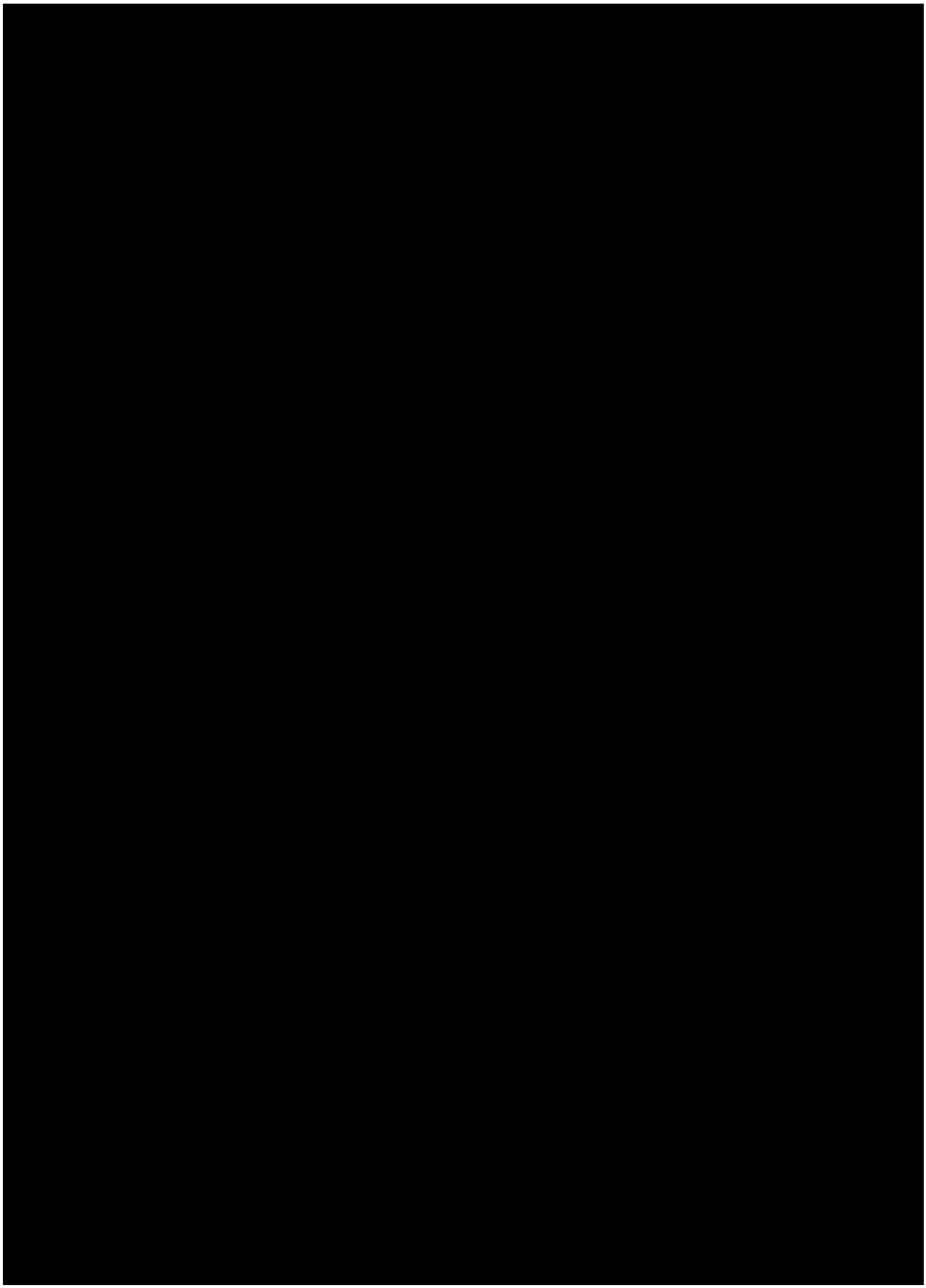
- 1 RCT uwzględniające porównanie awatrombopagu względem placebo (AVA-302 czyli badanie Jurczak i wsp. [5]-[24]);
- 1 RCT uwzględniające porównanie awatrombopagu względem eltrombopagu [redacted] AVA-305 [1]-[4]);
- 1 RCT uwzględniające porównanie eltrombopagu względem placebo (Cheng 2011 – badanie RAISE);
- 2 RCT uwzględniające porównanie romiplostymu względem placebo (Kuter 2008);
- 2 RCT uwzględniające porównanie fostamatynibu względem placebo (Bussel 2018 – FIT1 i FIT2).

[redacted]

[redacted]

Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań uwzględnionych w NMA [40]:

[redacted]



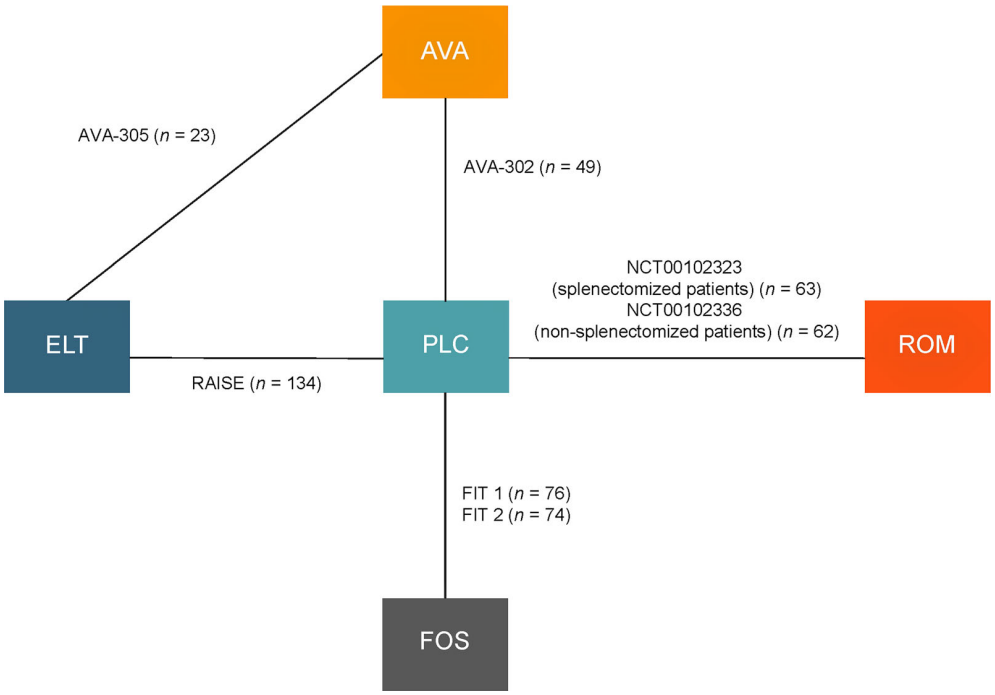
[redacted]

Dokładniejsza charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań uwzględnionych w NMA [40] przedstawiona w sposób graficzny została zamieszczona w aneksie do niniejszego opracowania, w rozdziale 14.4.

Ogólna sieć NMA

[redacted]

W sieci NMA w publikacji [41], uwzględniono 7 badań (5 referencji) [redacted]



Rysunek 6. Sieć utworzona z wykorzystaniem włączonych badań w opracowaniu [41]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym.

Główne punkty końcowe oceniane w badaniach

[redacted] [40]. Porównanie definicji głównych punktów końcowych w ww. badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Porównanie definicji głównego punktu końcowego w badaniach uwzględnionych w NMA [40].

Badanie	[redacted]
AVA-302 (Study 302, NCT01438840) [5]-[24]	
AVA-305 (Study 305, NCT01433978) [1]-[4]	
Badanie RAISE	

Badanie	[redacted]
Badanie Kuter 2008 (pacjenci bez i po splenektomii)	
Badanie Arnold 2012*	
Badanie Ghanima 2015*	
Badanie FIT 1	
Badanie FIT 2	

*badania nieuwzględnione w referencji [41].

[redacted]

Pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali terapie i korekcja danych o ten aspekt

[redacted]

[40].

Wpływ przedwczesnego przerwania terapii na poszczególne wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa omówiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Wpływ przedwczesnego przerwania terapii (przedwczesnego przerwania udziału w badaniach) na wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa [40].

Punkt końcowy	
Trwała odpowiedź na leczenie	
Konieczność stosowania terapii ratunkowych	

Punkt końcowy	[redacted]
Redukcja jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP	
Krwawienia	
Bezpieczeństwo	

[redacted]

Tabela 54. Szacowany czas trwania ekspozycji na oceniana terapie w badaniach włączonych do NMA [40].

Badanie	[redacted]
AVA-302	
AVA-305 (NCT 01433978)	
Cheng 2011 (badanie RAISE)	
Kuter 2008 (pacjenci po splenektomii)	
Kuter 2008 (pacjenci bez splenektomii)	
Arnold 2012^	
Ghanima 2015^	

Badanie	[redacted]
Bussel 2018 (FIT 1)	
Bussel 2018 (FIT 2)	

*ekspozycja raportowana w badaniu; ^badania nieuwzględnione w referencji [41].

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA

Z uwagi na to, że komparatory dla awatrombopagu w niniejszej Analizie klinicznej stanowią eltrombopag i romiplostym, wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z NMA przedstawiono przede wszystkim dla tych porównań, a także dla placebo, w celu dodatkowej oceny skuteczności analizowanej interwencji. Wyniki porównania z pozostałymi terapiami, tj. fostamatynibem i rytuksymabem pominięto, ponieważ terapie te nie stanowią komparatorów dla interwencji wnioskowanej.

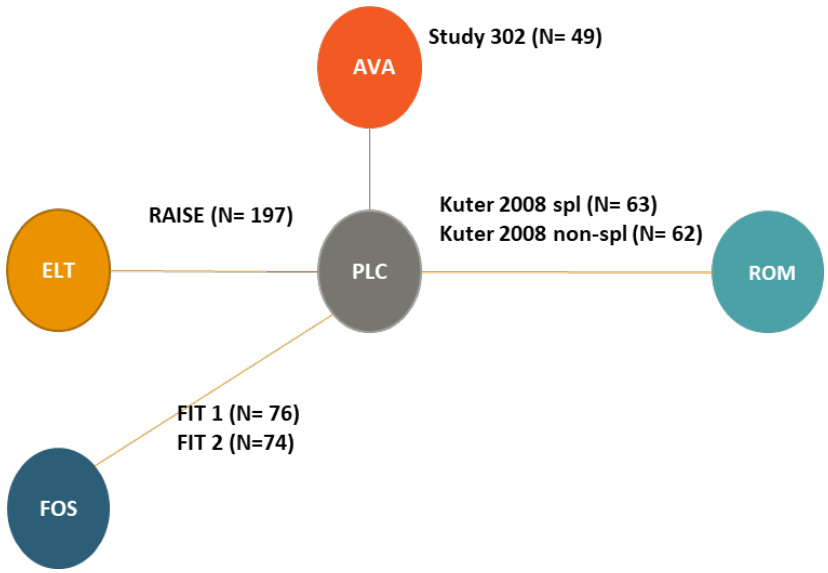
Trwała płytkowa odpowiedź na leczenie

[redacted]

Tabela 55. Porównanie definicji trwałej odpowiedzi płytkowej na leczenie w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40].

Badanie dla:	[redacted]
awatrombopagu	
eltrombopagu	
romiplostymu	
fostamatynibu	

[redacted] [40]. Poniżej przedstawiono badania uwzględnione w sieci dla trwałej odpowiedzi na leczenie.



Rysunek 7. Diagram sieciowy dla trwałej odpowiedzi płytkowej na leczenie [40], [41]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym.

Do obliczeń wybrano model efektów stałych na podstawie kryterium wartości odchylenia informacji (DIC) [40], [41].

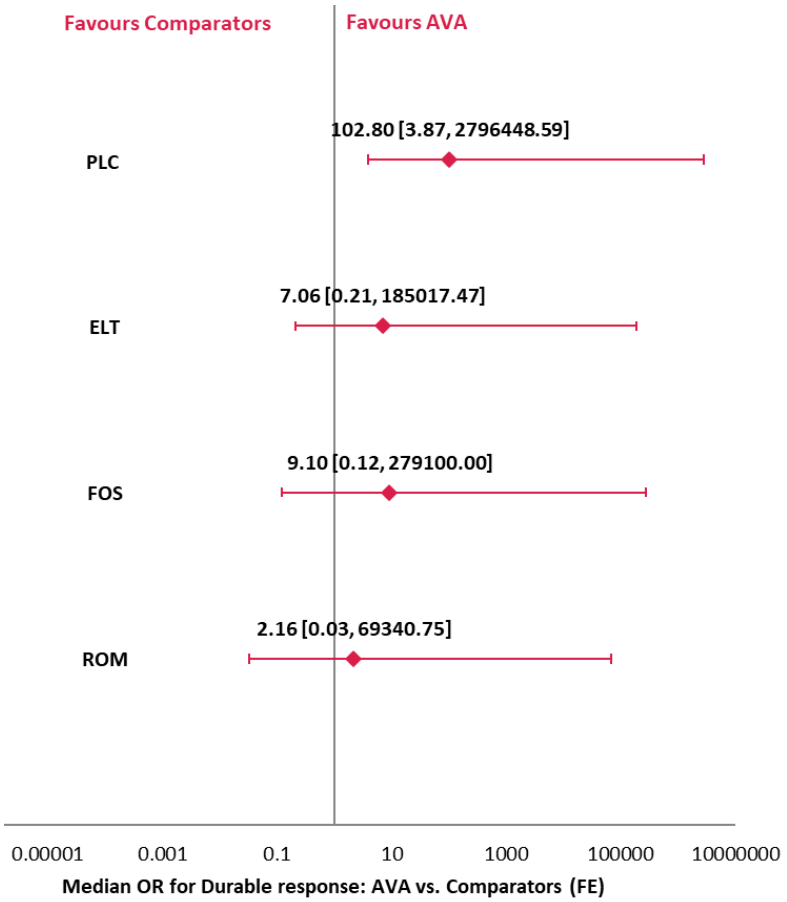
Tabela 56. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*.

Awatrombopag vs:	Ref.	OR; mediana [95% CrI]	Wartość p
Placebo	[40]	[redacted]	**<0,05**
	[41]	102,80 [3,87; NE]	
Eltrombopag	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	7,06 [0,21; NE]	
Romiplostym	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	2,16 [0,03; NE]	

*w referencji [41] wartości OR oraz dolna granica 95% CrI były analogiczne jak w referencji [40]; natomiast ze względu na bardzo wysoką wartość nie oszacowano górnej granicy 95% CrI; CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; NE – nie oszacowano.

Chociaż szacunki z meta-analizy były bardzo nieprecyzyjne ze względu na małą liczbę zdarzeń, przeprowadzona meta-analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) zwiększeniem szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie pomiędzy awatrombopagiem a komparatorami, tj. eltrombopagiem i romiplostymem.



Rysunek 8. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie szansy na wystąpienie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie (model efektów stałych) [40] (w referencji [41] wartości OR oraz dolna granica 95% CrI były analogiczne jak w referencji [40]; natomiast ze względu na bardzo wysoką wartość nie oszacowano/nie przedstawiono górnej granicy 95% CrI). AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym.

Tabela 57. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40], [41].

Terapia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią	SUCRA	Prawdopodobieństwo, że awatrombopag będzie lepsza terapią niż komparator
Awatrombopag	58%	82%	-
Placebo	0%	0%	100%
Eltrombopag	3%	48%	82%
Romiplostym	32%	77%	62%

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

Awatrombopag uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (58%) pod względem trwałej odpowiedzi płytkowej. Prawdopodobieństwo, że awatrombopag będzie lepszy od eltrombopagu, romiplostymu i placebo wynosiło kolejno 82%, 62% i 100%.

Pacjenci wymagający zastosowania terapii ratunkowej

[redacted] [40]. Definicje tego puntu końcowego w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Porównanie definicji pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40].

Badanie	[redacted]
AVA-302	
RAISE	
Kutter 2008 (pacjenci z i bez splenektomii)	
Arnold 2012*	
Ghanima 2015*	
FIT 1 i FIT 2	

*badania nie uwzględnione w NMA w referencji [40].

Poniżej przedstawiono badania uwzględnione w sieci, w których oceniano konieczność zastosowania terapii ratunkowej.

[redacted]

Do obliczeń wybrano model efektów stałych na podstawie kryterium wartości odchylenia informacji (DIC).

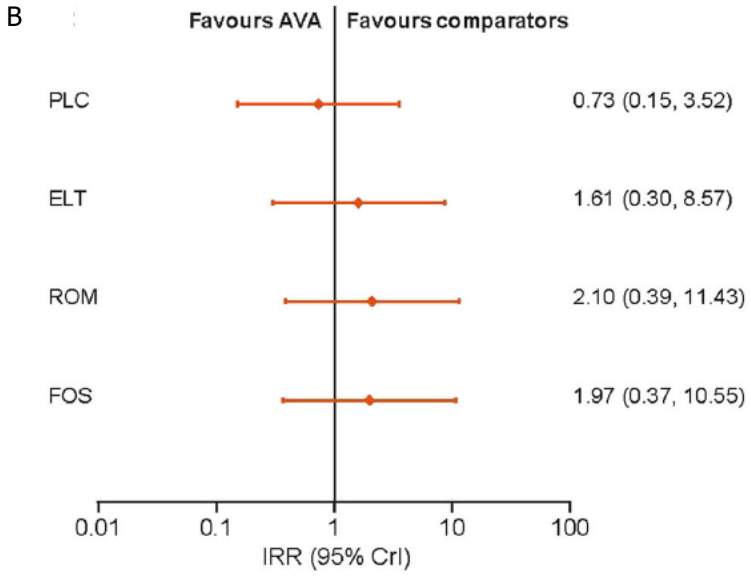
Tabela 59. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie odsetka chorych wymagających zastosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*.

Awatrombopag vs:	Ref.	IRR; mediana [95% CrI]	Wartość p
Placebo	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	0,73 [0,15; 3,52]	
Eltrombopag	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	1,61 [0,30; 8,57]	
Romiplostym	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	2,10 [0,39; 11,43]	

* w referencji [41] wartości OR oraz 95% CrI były niemal identyczne jak w referencji [40], pomimo nieuwzględnienia w sieci badań dla rytuksymabu; CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) - współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza (niezależnie od uwzględnienia w sieci badań dla rytuksymabu) wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem, romiplostymem a także placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie częstości stosowania terapii ratunkowej.

[redacted]



Rysunek 10. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości stosowania terapii ratunkowych (model efektów stałych) z referencji [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab. * na wykresie A w referencji [40], podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA.

Tabela 60. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie konieczności stosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40].

Terapia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią	SUCRA	Prawdopodobieństwo, że awatrombopag będzie lepsza terapią niż komparator
Awatrombopag			
Placebo			
Eltrombopag			
Romiplostym			

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

W sytuacji, gdy w sieci NMA nie uwzględniono badań dla rytuksymabu skumulowane prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (SUCRA) pod względem stosowania leczenia ratunkowego uzyskał romiplostym (78%) [41].

Redukcja stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP

Definicje redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w poszczególnych badaniach, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Porównanie definicji redukcji stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40].

Badanie	
AVA-302	
RAISE	

Badanie	[redacted]
Kutter 2008 (pacjenci z i bez splenektomii)	

Poniżej przedstawiono badania uwzględnione w sieci, w których oceniano odsetek pacjentów z redukcją jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP.

[redacted]

Do obliczeń wybrano model efektów stałych na podstawie kryterium wartości odchylenia informacji (DIC).

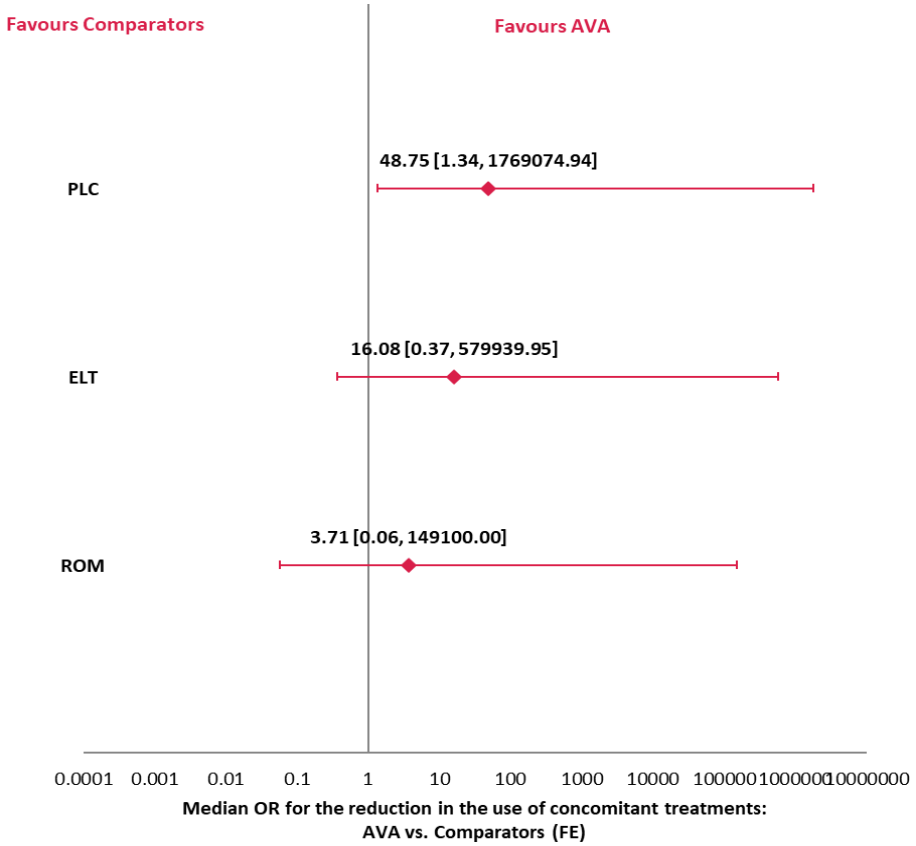
Tabela 62. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*.

Awatrombopag vs:	Ref.	OR; mediana [95% CrI]	Wartość p
Placebo	[40]	[redacted]	**<0,05**
	[41]	48,75 [1,34; NE]	
Eltrombopag	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	16,08 [0,37; NE]	
Romiplostym	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	3,71 [0,06; NE]	

*w referencji [41] wartości OR oraz dolna granica 95% CrI były analogiczne jak w referencji [40]; natomiast ze względu na bardzo wysoką wartość nie oszacowano/nie przedstawiono górnej granicy 95% CrI; NE – nie oszacowano.

Chociaż szacunki z tej meta-analizy były bardzo nieprecyzyjne ze względu na małą liczbę zdarzeń, przeprowadzona meta-analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) zwiększeniem szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem, romiplostymem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP.



Rysunek 12. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie szansy redukcji stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP (model efektów stałych) [40] (w referencji [41] wartości OR oraz dolna granica 95% CrI były analogiczne jak w referencji [40]; natomiast ze względu na bardzo wysoką wartość nie oszacowano/nie przedstawiono górnej granicy 95% CrI). AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, PLC – placebo, ROM – romiplostym.

Tabela 63. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40], [41].

Terapia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią	SUCRA	Prawdopodobieństwo, że awatrombopag będzie lepsza terapią niż komparator
Awatrombopag	69%	86%	-
Placebo	0%	1%	99%
Eltrombopag	1%	38%	91%
Romiplostym	30%	75%	70%

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

Najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP uzyskał awatrombopag (69%), a następnie romiplostym (30%), eltrombopag (1%) i placebo (0%). Awatrombopag jest skuteczniejszy niż eltrombopag, romiplostym i placebo z prawdopodobieństwami wynoszącymi odpowiednio 91%, 70% i 99%.

Krwawienia

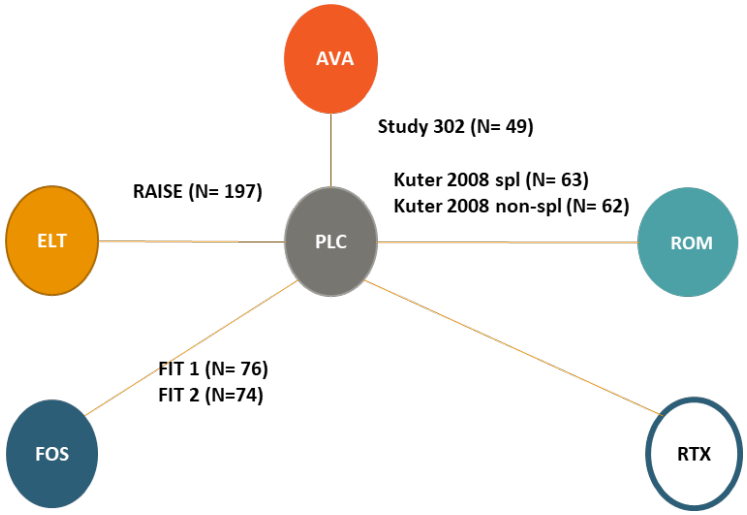
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Poniżej przedstawiono badania uwzględnione w sieci, w których oceniano występowanie krwawień – niezależnie od nasilenia i stopnia 2-4 wg WHO [40]. W referencji [41] nie uwzględniono badań dla rytuksymabu.

[redacted]



Rysunek 14. Diagram sieciowy dla ryzyka 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO [40]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX - rytuksymab.

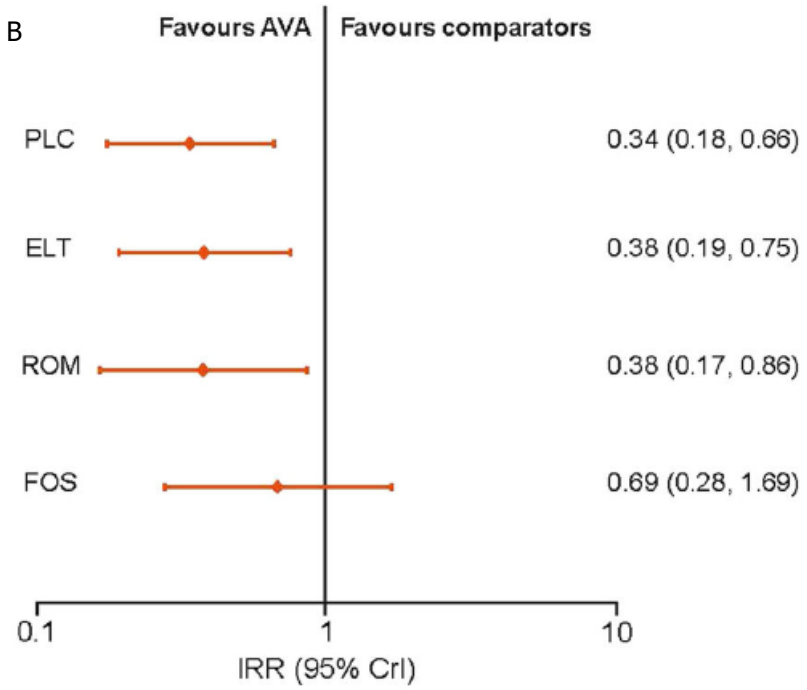
Do obliczeń zarówno dla krwawień niezależnie od nasilenia jak i krwawień 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO wybrano model efektów stałych na podstawie kryterium wartości odchylenia informacji (DIC) [40].

Tabela 64. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawienia niezależnie od nasilenia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*.

Awatrombopag vs:	Ref.	IRR; mediana [95% CrI]	Wartość p
Placebo	[40]	0,34 [0,18; 0,66]	**<0,05**
	[41]		
Eltrombopag	[40]	0,38 [0,19; 0,75]	**<0,05**
	[41]		
Romiplostym	[40]	0,38 [0,17; 0,86]	**<0,05**
	[41]		

*w referencji [41] w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu; CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała (niezależnie od uwzględnienia w sieci badań dla rytuksymabu), że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem, romiplostymem a także placebo wiąże się z istotnie statystycznie niższą częstością ($p<0,05$) krwawień niezależnie od nasilenia.



Rysunek 15. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości krwawień niezależnie od nasilenia (model efektów stałych) z referencji [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab; * na wykresie A w referencji [40], podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA.

Tabela 65. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawień niezapeżnie od stopnia nasilenia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40].

Terapia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią	SUCRA	Prawdopodobieństwo, że awatrombopag będzie lepsza terapią niż komparator
Awatrombopag	[redacted]		
Placebo			
Eltrombopag			
Romiplostym			

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

W sytuacji, gdy w sieci NMA nie uwzględniono badań dla rytuksymabu, najwyższe skumulowane prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (SUCRA) pod względem częstości krwawień uzyskał

awatrombopag (99%), a następnie fostamatynib (77%), eltrombopag (33%) i romiplostym (31%) [41]. Wyniki porównania bezpośredniego jak i pośredniego (poprzez pętlę sieci uwzględniającą awatrombopag, eltrombopag i placebo) awatrombopagu względem placebo były spójne (wartość p w teście heterogeniczności wynosiła 0,60) [41].

[redacted]

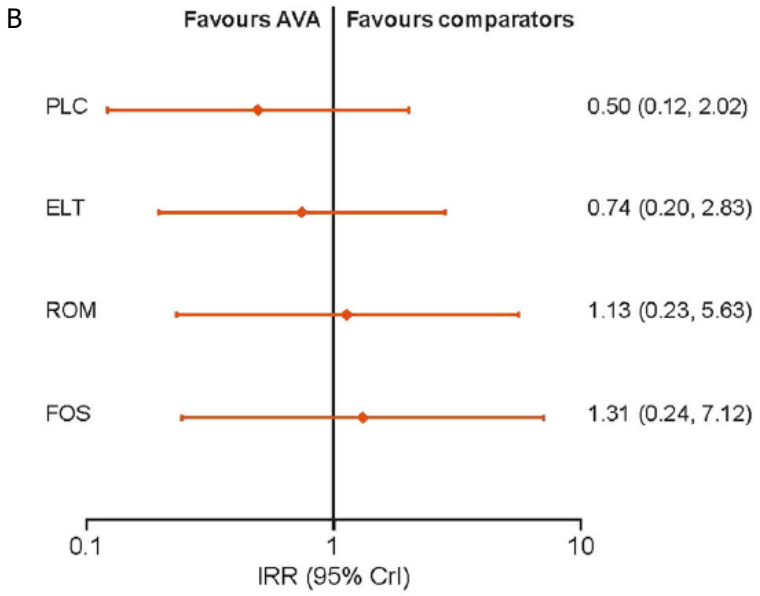
Tabela 66. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*.

Awatrombopag vs:	Ref.	IRR; mediana [95% CrI]	Wartość p
Placebo	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	0,50 [0,12; 2,02]	
Eltrombopag	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	0,74 [0,20; 2,83]	
Romiplostym	[40]	[redacted]	>0,05
	[41]	1,13 [0,23; 5,63]	

*w referencji [41] w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu; CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała (niezależnie od uwzględnienia w sieci badań dla rytuksymabu), że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem, romiplostymem a także placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie częstości krwawień 2-4 stopnia nasilenia wg klasyfikacji WHO.

[redacted]



Rysunek 16. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości krwawień 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO (model efektów stałych) z referencji [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab; *na wykresie A w referencji [40],

podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA.

Tabela 67. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawień stopnia 2-4 wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40].

Terapia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią	SUCRA	Prawdopodobieństwo, że awatrombopag będzie lepsza terapią niż komparator
Awatrombopag			
Placebo			
Eltrombopag			
Romiplostym			

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

W sytuacji, gdy w sieci NMA nie uwzględniono badań dla rytuksymabu, skumulowane prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (SUCRA) było zbliżone dla wszystkich terapii (wynosiło 40-76%) [41]. Wyniki porównania bezpośredniego jak i pośredniego (poprzez pętlę sieci uwzględniającą awatrombopag, eltrombopag i placebo) awatrombopagu względem placebo były spójne (wartość p w teście heterogeniczności wynosiła 0,54) .

Analizy wrażliwości

Dodatkowe analizy wrażliwości dla punktów końcowych z zakresu skuteczności przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.9.

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA

Zgony

[redacted]

Tabela 68. Porównanie częstości zgonów w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40].

Badanie	[redacted]
AVA-302	
AVA-305	
RAISE	
Kuter 2008 (pacjenci z i bez splenektomii)	
Ghanima 2015	
FIT 1	
FIT 2	

Zdarzenia niepożądane

[redacted]

Poniżej przedstawiono badania uwzględnione w sieci, w których oceniano występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

[redacted]

[redacted]

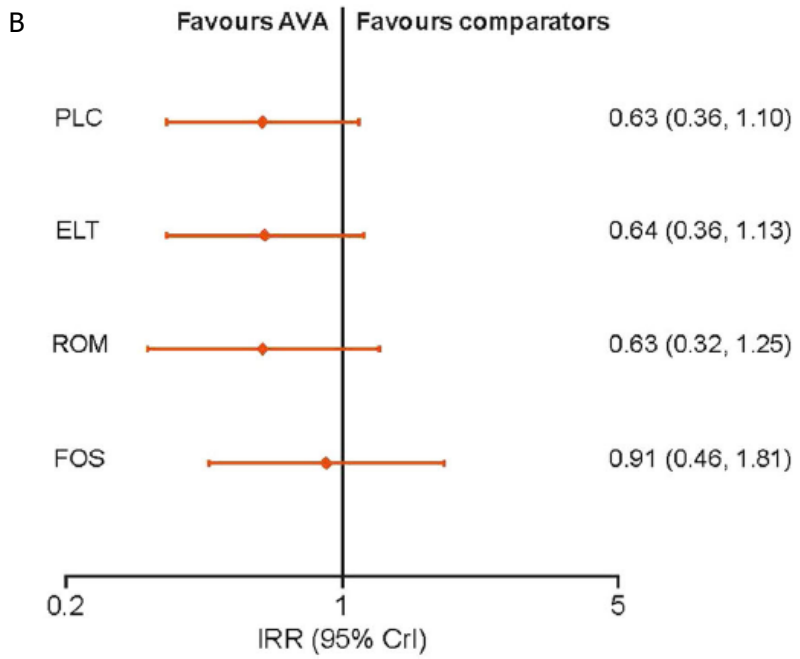
Do obliczeń częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wybrano model efektów stałych na podstawie kryterium wartości odchylenia informacji (DIC).

Tabela 69. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*.

Awatrombopag vs:	Ref.	IRR; mediana [95% CrI]	Wartość p
Placebo	[40]	0,63 [0,36; 1,10]	>0,05
	[41]		
Eltrombopag	[40]	0,64 [0,36; 1,13]	>0,05
	[41]		
Romiplostym	[40]	0,63 [0,32; 1,25]	>0,05
	[41]		

*w referencji [41] w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu; CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) - współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała (niezależnie od uwzględnienia w sieci badań dla rytuksymabu), że stosowanie w populacji pacjentów z przewlekłą ITP awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem, romiplostymem a także placebo wiąże się brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.



Rysunek 18. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (model efektów stałych) [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab; *na wykresie A w referencji [40], podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA.

Tabela 70. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40].

Terapia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią	SUCRA	Prawdopodobieństwo, że awatrombopag będzie lepsza terapią niż komparator
Awatrombopag	[redacted]		
Placebo			
Eltrombopag			
Romiplostym			

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

W sytuacji, gdy w sieci NMA nie uwzględniono badań dla rytuksymabu, najwyższe skumulowane prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą terapią (SUCRA) pod względem częstości zdarzeń

niepożądanych uzyskał awatrombopag (85%), a następnie fostamatynib (80%) [41]. Wyniki porównania bezpośredniego jak i pośredniego (poprzez pętlę sieci uwzględniającą awatrombopag, eltrombopag i placebo) awatrombopagu względem placebo były spójne (wartość p w teście heterogeniczności wynosiła 0,96) [41].

Ciężkie/poważne[3] zdarzenia niepożądane

[redacted]

Tabela 71. Porównanie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych w opracowaniu [40].

Badanie	Terapia [grupy badana i kontrolna]	[redacted]
AVA-302	Awatrombopag Placebo	
AVA-305	Awatrombopag Eltrombopag	
RAISE	Eltrombopag Placebo	
Arnold 2012	Rytuksymab Placebo	
FIT 1	Fostamatynib Placebo	
FIT 2	Fostamatynib Placebo	

Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 72. Porównanie częstości występowania zdarzeń związanych z hepatotoksycznością w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w opracowaniu [40].

Badanie	[redacted]
AVA-302	
AVA-305	
RAISE	
FIT 1 i FIT 2	

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania awatrombopagu w terapii pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną:

- Al-Samkari i wsp. 2018 [33] - opis przypadku pacjentki z przewlekłą ITP oporną na inne metody leczenia, leczonej awatrombopagiem, eltrombopagiem, romiplostymem;
- Lee i wsp. 2020 [34]-[35] - opis 8 pacjentów z przewlekłą ITP, trudną do leczenia (3/8 chorych przeszło splenektomię), którzy stosowali kolejno po sobie 3 dostępnych agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO-RA): eltrombopag, romiplostym, awatrombopag;
- Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] – badanie kohortowe ponad 2000 pacjentów z ITP, w którym porównywano czas pozostania na terapii dla 3 TPO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu;
- Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] – badanie jednoramienne, oceniające efekty stosowania awatrombopagu u 45 pacjentów z przewlekłą ITP, którzy wcześniej byli leczeniu eltrombopagiem/romiplostymem.

Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono poniżej.

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dla awatrombopagu

Opis przypadku pacjentki z przewlekłą ITP, oporną na wcześniejsze terapie (z liczbą płytek krwi ≤20 $x10^9$/l; wybroczynami na kończynach dolnych i częstymi samoistnymi siniakami) wskazuje, że zastosowanie awatrombopagu wiąże się ze znacznym wzrostem liczby płytek krwi do poziomu ≥100 $x10^9$/l oraz ustąpieniem krwawień śluzówkowo-skórnych. Awatrombopag podawany w dawce 20 mg/dobę pozwalał na osiągnięcie maksymalnej liczby płytek krwi 3-5 razy większej, niż w wyniku stosowania eltrombopagu (w dawce 75 mg/dobę). Dodatkowo, romiplostym podawany w maksymalnych dawkach powodował o 8-10 razy większy wzrost maksymalnej liczby płytek krwi w porównaniu do zastosowania maksymalnych dawek eltrombopagu [33].

W badaniu [34]-[35] przeprowadzono retrospektywną analizę wyników terapii 8 pacjentów z przewlekłą, trudną do leczenia ITP (mediana wcześniejszych terapii 4; w tym 37,5% chorych po splenektomii, z epizodami ciężkiej trombocytopenii), którzy stosowali kolejno po sobie 3 TPO-RA: eltrombopag, romiplostym i awatrombopag. Spośród 8 pacjentów, 7 odpowiedziało początkowo na terapię TPO-RA (eltrombopagiem lub romiplostymem), po przejściu na drugi i trzeci TPO-RA wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł około 70%. Przyczyną zmiany terapii była najczęściej utrata odpowiedzi na

wcześniejszy TPO-RA lub zmiana preferencji pacjentów co do sposobu terapii. Odpowiedź na leczenie była bardzo dobra dla wszystkich 3 leków, bez wyraźnej przewagi jednego względem innych. Odpowiedź na leczenie awatrombopagiem uzyskało 6/8 (75% chorych), niemniej jednak lek ten był stosowany u wszystkich chorych jako trzeci TPO-RA. Dwóch chorych z brakiem odpowiedzi na awatrombopag, nie uzyskało uprzednio odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem. Wyniki wskazują, że utrata odpowiedzi na leczenie jednym TPO-RA nie powinna wykluczać możliwości podjęcia próby zastosowania innego leku z tej grupy. Ponadto, na podstawie danych dla eltrombopagu i romiplostymu odnotowano, iż pacjenci mogą nie reagować na ponowną ekspozycję na wcześniej stosowany TPO-RA równie dobrze, jak za pierwszym razem.

W kohortowym badaniu Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37], oceniano czas pozostania na terapii dla 3 zarejestrowanych TRO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu, na podstawie danych z baz rejestrujących zamówienia na ww. leki we wskazaniu obejmującym ITP. Czas pozostania na terapii był dłuższy w przypadku awatrombopagu (7,7 miesiąca) niż eltrombopagu (6,5 miesiąca) czy romiplostymu (5,5 miesiąca). Większy odsetek pacjentów leczonych awatrombopagiem (43%) niż eltrombopagiem (29%) i romiplostymem (28%) kontynuował terapię po 12 miesiącach.

Wyniki retrospektywnego badania Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39], przeprowadzonego w grupie 45 pacjentów z przewlekłą ITP, leczonych awatrombopagiem po uprzednim przerwaniu stosowania (z różnych przyczyn) eltrombopagu/romiplostymu wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji. U wszystkich pacjentów w wyniku zastosowania awatrombopagu mediana liczby płytek krwi uległa istotnemu statystycznie zwiększeniu ($p<0,0001$), w porównaniu z wartością podczas stosowania eltrombopagu/romiplostymu, w tym w subpopulacji pacjentów ($p=0,025$), którzy przerwali stosowanie wcześniejszych TRO-RA z powodu nieskuteczności. Ponadto 11 pacjentów, którzy wymagali zastosowania terapii ratunkowej podczas stosowania eltrombopagu/romiplostymu nie wymagało stosowania tego rodzaju leczenia po przestawieniu na awatrombopag. Ogółem 7 pacjentów (16%) przerwało stosowanie awatrombopagu, w tym 2 pacjentów (4%) z powodu zdarzeń niepożądanych (ból głowy, zakrzepica żyły wrotnej), 1 (2%) z powodu braku odpowiedzi, 1 z powodu własnych preferencji, 1 uzyskał remisję a 1 został przestawiony na rytuksymab z powodu współistniejącej anemii hemolitycznej, a 1 z powodu braku leku.

Podsumowując, awatrombopag pozwala znacznie zwiększyć liczbę płytek krwi, u pacjentów z przewlekłą ITP oporną na wcześniejsze terapie, w tym u chorych leczonych uprzednio innymi TPO-RA. Odpowiedź na leczenie była bardzo dobra dla wszystkich 3 TPO-RA (awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu), bez wyraźnej przewagi jednego względem innych, a utrata odpowiedzi na leczenie jednym TPO-RA nie powinna wykluczać możliwości podjęcia próby zastosowania innego leku z tej grupy.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu (Doptelet®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- *Health Canada* (HC);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 7 referencji:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Doptelet® [57];
- streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa oraz pełen raport oceniający wydany przez EMA dla produktu leczniczego Doptelet® [58];
- podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Doptelet® [59];
- ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Doptelet® [60];
- dwie analizy zbiorcze: Bussel i wsp. 2019, [61], Piątek i wsp. 2020 [62].

Dodatkowo przedstawiono dane z fazy przedłużonej badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32], w którym początkowo dawkowanie awatrombopagu nie było w pełni zgodne z rekomendowanym w ChPL Doptelet®.

Na stronach internetowych *Health Canada* (HC), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB) nie zidentyfikowano danych odnoszących się do produktu leczniczego Doptelet®.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa awatrombopagu zaprezentowano w rozdziale 14.6, natomiast podsumowanie zamieszczono poniżej.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do zastosowania awatrombopagu w formie tabletek powlekanych. W uwzględnionych referencjach [25]-[32], [57]-[62] substancja ta stosowana była w leczeniu trombocytopenii występującej u osób dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w tym postacią przewlekłą ITP, jak również pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mieli być poddani inwazyjnemu zabiegowi.

Wiele z najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas stosowania awatrombopagu była tożsama ze zdarzeniami odnotowywanymi podczas terapii innymi lekami z grupy agonistów receptora trombopoetyny (określane jako bardzo częste [≥ 1/10] lub częste [≥ 1/100 do < 1/10] zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych). Obejmowały one, przede wszystkim, ból głowy, zmęczenie, zakażenie górnych dróg oddechowych/ zapalenie nosa i gardła, nudności, biegunkę i wymioty, bóle stawów i pleców, obrzęk obwodowy, bezsenność, zawroty głowy oraz kaszel [25]-[32], [57], [58], [60]. Należy jednak także zwrócić uwagę, iż w badaniach uwzględnionych w raporcie EPAR wydanym przez EMA częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (ang. *Treatment Emergent Adverse Events,* TEAE), skorygowana o ekspozycję, była najniższa dla awatrombopagu (1,778), w porównaniu z eltrombopagiem (4,966) i placebo (4,233). Dodatkowo, biorąc pod uwagę jedynie zdarzenia stopnia 3 i 4, częstość występowania skorygowana o ekspozycję była niższa w przypadku analizowanej interwencji (0,0662), niż podczas zastosowania eltrombopagu (1,354). Uwzględniając zdarzenia określone jako związane z zastosowanym leczeniem, odsetek ich występowania był podobny w grupie leczonej awatrombopagiem (66,4% [85/128] pacjentów) i eltrombopagiem (72,7% [8/11] pacjentów); w grupie przyjmującej placebo odsetek TEAE związanych z leczeniem był niższy (18,2% [4/22] pacjentów), w porównaniu zarówno z awatrombopagiem, jak i eltrombopagiem. Ponownie, najczęściej występujące zdarzenia obejmowały ból głowy i zmęczenie. Najczęściej odnotowywanym w badaniach ciężkim zdarzeniem niepożądanym, obserwowanym u pacjentów stosujących awatrombopag, były zaburzenia hematologiczne: trombocytopenia (8/128 [6,3%]) w badaniach stanowiących podstawę oceny profilu bezpieczeństwa awatrombopagu w raporcie EMA oraz zwiększenie liczby płytek krwi w badaniu RCT Bussel i wsp. 2014 [25]-[32], [58].

Ze względu na fakt, iż działanie leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny ma na celu zwiększenie liczby płytek krwi, jednymi ze spodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem analizowanej interwencji są zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. W analizie zbiorczej 4 badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, incydenty zakrzepowo-zatorowe obserwowano u 7% (9/128) chorych. Jedynym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym, które wystąpiło u więcej niż 1 pacjenta, był udar mózgowo-naczyniowy, występujący u

1,6% (2/128) chorych [57], [58], [59]. W raporcie EMA podkreślono jednak, iż nie stwierdzono zwiększonej częstości określonego rodzaju zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie zidentyfikowano żadnego dodatkowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji w tym zakresie [58]. Należy jednak rozważyć potencjalnie zwiększone ryzyko zakrzepicy podczas podawania produktu leczniczego Doptelet® pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym z genetycznymi chorobami sprzyjającymi zakrzepicy (czynnik V Leidena, protrombina 20210A, niedobór antytrombiny lub niedobór białka C lub S), w zaawansowanym wieku, pacjentom z przedłużonymi okresami unieruchomienia, nowotworami złośliwymi oraz przyjmującym antykoncepcję i hormonalną terapię zastępczą. Uwzględnić należy także czynniki ryzyka takie jak zabiegi chirurgiczne/ urazy, otyłość i palenie tytoniu. Zalecenie to przedstawione zostało także w ChPL Doptelet® oraz ulotce dla pacjenta [57], [59], [60]. W analizie zbiorczej Piątek i wsp. 2020 [62] odnotowano także, iż zdarzenia zakrzepowo-zatorowe obserwowane podczas leczenia awatrombopagiem zwykle występowały kiedy liczba płytek krwi znajdowała się poniżej górnej granicy normy (450 000 / µl), bez związku z dawką leku, przy różnej liczbie dni leczenia analizowaną interwencją i często były związane z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Dodatkowo, także w przypadku innych leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny, nie został odnotowany istotny związek występowania zdarzeń niepożądanych z dawką czy długością terapii.

W przypadku narażenia podobnego do osiąganego po dawkach 40 mg i 60 mg produkt leczniczy Doptelet® nie wydłużał odstępu QT w istotnym klinicznie stopniu. Należy jednak zachować ostrożność, podając go jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4/5 i CYP2C9 lub z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności CYP2C9, ponieważ te leki mogą zwiększać narażenie na awatrombopag (tj. zwiększać siłę działania awatrombopagu). Należy również zachować ostrożność u pacjentów z polimorfizmami utraty funkcji cytochromu CYP2C9, ponieważ one także zwiększać mogą narażenie na analizowaną substancję [57].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL Doptelet® po zaprzestaniu leczenia obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomów niższych niż początkowe u 8,6% (11/128) pacjentów leczonych awatrombopagiem. Dodatkowo, odnotowano, iż po zaprzestaniu leczenia analizowaną interwencją u większości pacjentów liczba płytek krwi powraca do poziomu początkowego w ciągu 2 tygodni, co stanowi szczególnie istotną informację w przypadku bezpieczeństwa zastosowania tej terapii u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe [57].

Należy także zwrócić uwagę, iż stymulacja receptora trombopoetyny stanowiąca podstawę działania awatrombopagu prowadzić może do zwiększenia stężenia retykuliny w szpiku kostnym [57]. Przy długotrwałym stosowaniu agoniści receptora trombopoetyny mogą zatem zwiększać ryzyko rozwoju lub progresji zwłóknienia szpiku kostnego [59]. Jednak w badaniach stanowiących podstawę oceny profilu

bezpieczeństwa awatrombopagu zwłóknienie szpiku kostnego odnotowano jedynie u 1/128 chorych (<1%) [58], [59].

Istnieje także teoretyczna obawa, że agoniści receptora trombopoetyny mogą stymulować progresję istniejących hematologicznych nowotworów złośliwych, ponieważ leki z tej grupy są czynnikami wzrostu, które prowadzą do ekspansji i różnicowania trombopoetycznych komórek progenitorowych oraz wytwarzania płytek krwi [57], [59]. W badaniach stanowiących podstawę oceny profilu bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji w grupie leczonej awatrombopagiem 4,7% (6/128) badanych zgłosiło pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenia nowotworowe; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję wyniósł 0,083. W raporcie EMA podkreślono jednak, iż nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania nowotworów hematologicznych i nie zidentyfikowano żadnego dodatkowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji w tym zakresie [58].

Bazując na danych uzyskanych dla szerokiej populacji pacjentów (tj. chorych z trombocytopenią o różnym podłożu) pogorszenie czynności wątroby u pacjentów z klasą C w skali Child-Pugh wyróżnione zostało jako potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem awatrombopagu, ponieważ w badaniach klinicznych wszystkie zgony zgłoszone w grupie stosującej analizowaną interwencję wystąpiły u tej właśnie subpopulacji chorych. Stąd też, zalecane jest aby zachować ostrożność podczas leczenia awatrombopagiem pacjentów z klasą C w skali Child-Pugh, którzy otrzymują leczenie awatrombopagiem, chorych z infekcjami bakteryjnymi/ posocznicą, krwawieniem z przewodu pokarmowego, spożywających alkohol, z toksycznością występującą w wyniku przyjmowania leków, przed zabiegiem chirurgicznym, z rakiem wątrobowokomórkowym lub wirusowym zapaleniem wątroby [59]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w analizie zbiorczej Bussel i wsp. 2019 [61], mającej na celu ocenę ryzyka hepatotoksyczności awatrombopagu, nie stwierdzono istotnych klinicznie zaburzeń czynności wątroby wywołanych przez analizowaną interwencję w populacji pacjentów z ITP. Należy także podkreślić, iż wspomniane wcześniej zgony w subpopulacji pacjentów z klasą C w skali Child-Pugh odnotowane zostały w szerokiej populacji pacjentów, nie zaś wśród chorych z ITP, gdzie nie były one obserwowane.

Główne interakcje awatrombopagu z innymi lekami wyróżniane w opracowaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa obejmują przyjmowanie analizowanej substancji jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP3A4/5 lub CYP2C9 oraz lekami umiarkowanie lub silnie podwójnie indukującymi aktywność cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid). Podczas gdy preparaty z pierwszej wymienionej grupy zwiększają narażenie na awatrombopag (tj. zwiększają siłę działania awatrombopagu), leki indukujące aktywność cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C zmniejszają narażenie na analizowaną substancję (tj. zmniejszają siłę

działania awatrombopagu), co może powodować zmniejszenie wpływu leczenia na liczbę płytek krwi. Dlatego też, obie te sytuacje wymagają dopasowania dawki awatrombopagu [57], [58], [60].

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w formie tabletek powlekanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku - charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zgodne z przewidywanymi po leczeniu agonistami receptora trombopoetyny w omawianej grupie. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Doptelet®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku pacjentów z chorobą wątroby klasy C (według skali Child-Pugh) oraz czynnikami ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 4 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Yang i wsp. 2019 [43], Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45], Li i wsp. 2019 [46], Deng i wsp. 2021 [42];
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Długosz-Danecka i wsp. 2019 [47], Markham 2021 [48], Parvu i wsp. 2021 [49];
- 1 analizę zbiorczą: Birhiray i wsp. 2020 [50]-[51].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.13, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.7.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą, jak i bez meta-analizy wykazały, że awatrombopag jest istotnie skuteczniejszy, niż placebo w zakresie leczenia trombocytopenii o różnym podłożu, w tym przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Zastosowanie awatrombopagu, w porównaniu do placebo, wiązało się bowiem z istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia ogólnej oraz wczesnej płytkowej odpowiedzi na leczenie [47], [43], [46], [42], [48], [49].

W uwzględnionych opracowaniu z meta-analizą sieciową Yang i wsp. 2019 [43], wykazano także, iż awatrombopag cechuje się skutecznością porównywalną z eltrombopagiem i romiplostymem, w zakresie osiągnięcia ogólnej i wczesnej odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z ITP oporną na leczenie I linii. Należy zwrócić uwagę, iż wartość SUCRA w odniesieniu do odpowiedzi wczesnej była wyższa dla analizowanej interwencji (84,5), w porównaniu do komparatorów (eltrombopagu: 59,0; romiplostymu: 80,8). Sugeruje to, iż awatrombopag stanowi najbardziej optymalną opcję terapeutyczną, w zakresie osiągniecia wczesnej płytkowej odpowiedzi na leczenie [43].

Z kolei w innym zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową, Deng i wsp. 2021 [42] wykazano, że awatrombopag był znacznie skuteczniejszy niż eltrombopag i romiplostym w zakresie szansy na uzyskanie płytkowej odpowiedzi na leczenie. Spośród ocenianych TPO-RA, awatrombopag był najskuteczniejszą opcją w oparciu o wartości SCURA, odnoszące się do płytkowej odpowiedzi na leczenie. Pod względem ryzyka jakiegokolwiek krwawienia, czy poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym zakrzepicy) efekty stosowania awatrombopagu były porównywalne do eltrombopagu i romiplostymu. Niemniej jednak nie jest jasne czy w NMA dla ww. punktów końcowych

uwzględniono jedynie badania prowadzone w populacji pacjentów z ITP czy również z trombocytopenią o innym podłożu (np. spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby), w związku z czym wyniki te należy traktować z ostrożnością.

W meta-analizie Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45] wykazano, iż zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny, w tym awatrombopagu, znacząco zmniejsza częstość klinicznie istotnych krwawień i zwiększa liczbę płytek krwi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Ponadto leczenie TPO-RA pozwoliło na częstsze (62%) odstawienie terapii towarzyszącej (kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne) niż leczenie kontrolne (26%), zmniejszając tym samym koszty terapii i częstość występowania potencjalnych skutków ubocznych. Dodatkowo, 32% pacjentów leczonych TPO-RA osiągnęło liczbę płytek krwi >50 × 10^9/l po 7–8 dniach terapii, w porównaniu z zaledwie 4% w grupach kontrolnych, a trwałą odpowiedź płytkową obserwowano u 41,9% pacjentów leczonych lekami z grupy agonistów receptora trombopoetyny, w porównaniu z jedynie 4,4% w grupie kontrolnej.

Wyniki meta-analizy Li i wsp. 2019 [46] wykazały, że więcej pacjentów leczonych awatrombopagiem osiągnęło odpowiedź płytkową, w porównaniu do tych, którym podawano placebo. Liczba płytek krwi u pacjentów leczonych awatrombopagiem wykazywała także większą zmianę w stosunku do wartości wyjściowej niż u pacjentów leczonych placebo.

W pozostałych przeglądach systematycznych bez meta-analizy [47], [48], [49] zaznaczono, że awatrombopag cechuje się dobra skutecznością kliniczną w zakresie uzyskania płytkowej odpowiedzi na leczenie, w tym trwałej odpowiedzi a także, podobnie jak inne TPO-RA, może przyczyniać się do redukcji konieczności stosowania glikokortykosteroidów. W uwzględnionych opracowaniach odnotowano także, iż awatrombopag cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Jest on dobrze tolerowany i ma profil bezpieczeństwa skorygowany o ekspozycję, porównywalny z placebo, w zakresie rodzaju, częstości występowania i ciężkości zdarzeń niepożądanych [47], [43]-[51], [48], [49]. Awatrombopag nie miał także klinicznie istotnego wpływu na czynność nerek i wątroby u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną [47].

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają głównie się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, w tym chorych z ITP oporną na poprzednie terapie.

W ramach niniejszej Analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania awatrombopagu w leczeniu przewlekłej, pierwotnej małopłytkowowści imunologicznej.

9. DYSKUSJA

Płytki krwi, czyli trombocyty, są elementami morfotycznymi w krwi, pełniącymi istotną funkcję w procesie krzepnięcia; znajdujące się w nich ziarnistości zawierają substancje odpowiedzialne za inicjację krzepnięcia, fibrynolizę oraz skurcz naczyń krwionośnych. U zdrowego, dorosłego człowieka prawidłowa liczba płytek krwi wynosi 150 do 400-450x10^9/l, a stan poniżej wartości referencyjnej zwany jest małopłytkowością (trombocytopenią) [130], [131], [132]. Trombocytopenia może być efektem różnych schorzeń, w tym o charakterze immunologicznym (małopłytkowość immunologiczna) lub nieimmunologicznym (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zespół hemolityczno-mocznicowy, hipersplenizm, zmniejszona synteza płytek krwi przez szpik kostny, przewlekła choroba wątroby) [131], [133].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *primary immune trombocytopenia* [*immune thrombocytopenic purpura*], ITP) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się liczbą płytek krwi poniżej 100 × 10^9/l. Etiologia tego schorzenia nie została do końca wyjaśniona, przy czym wiadomo, iż istotną rolę odgrywa działanie autoprzeciwciał IgG, które wiążą się z płytkami krwi i megakariocytami, atakując antygeny powierzchniowe, takie jak glikoproteiny (GP) αIIbβ3 (GPIIbIIIA) i GPIb-IX-V. Płytki krwi ze związanymi autoprzeciwciałami są następnie rozpoznawane przez fagocyty z receptorami Fcγ (FcγRs), co powoduje ich nasiloną fagocytozę i uszkodzenia, przede wszystkim, w obrębie śledziony. Z kolei wiązanie autoprzeciwciał z megakariocytami może hamować ich dojrzewanie lub prowadzić do ich zniszczenia. U wielu chorych obserwowany jest także obniżony poziom trombopoetyny (TPO), co uniemożliwia normalizację liczby trombocytów [123].
W niszczeniu płytek krwi oraz megakariocytów biorą udział także autoreaktywne limfocyty T. Dlatego też, pomimo zwiększonej liczby megakariocytów obserwowanej w szpiku kostnym niektórych pacjentów, wiele z nich wykazuje oznaki nieprawidłowości morfologicznych. Chorzy na ITP cechują się także niezrównoważonym profilem cytokinowym. Przykładowo, obserwowane są u nich podwyższone poziomy interleukiny (IL) -2, interferonu (IFN) -γ i IL-17 w surowicy krwi [123].
Rozpatrując czas utrzymywania się choroby, ITP aktualnie dzieli się na:

- nowo zdiagnozowaną (ang. *newly diagnosed*) – od diagnozy do 3 miesięcy;
- przetrwałą (ang. *persistent*) – utrzymującą się 3-12 miesięcy od diagnozy;
- **przewlekłą (ang. *chronic*) – trwającą dłużej niż 12 miesięcy od momentu diagnozy [107], [115].**

Objawy ITP są zróżnicowane - wielu pacjentów nie ma żadnych objawów lub ma minimalne siniaki, podczas gdy inni doświadczają poważnych krwawień, takich jak krwotoki z przewodu pokarmowego, rozległe krwotoki skórne i śluzówkowe lub krwotoki wewnątrzczaszkowe. Nasilenie małopłytkowości koreluje do pewnego stopnia, ale nie całkowicie, z ryzykiem krwawienia. Dodatkowe czynniki mogą

zwiększać ryzyko krwawienia (np. podeszły wiek, styl życia, stosowane jednocześnie leki, wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia). Krwawienia, zawłaszcza masywne, mogą potencjalnie zagrażać życiu pacjenta - szacowana częstość krwawień śmiertelnych wynosi około 0,02 do 0,04 przypadków na rok w przeliczeniu na dorosłego pacjenta z ITP [58]. W przypadku pacjentów opornych na leczenie pierwszego i drugiego rzutu (w tym splenektomię) śmiertelność może jednakże przekraczać nawet 10% [118]. Ponadto, po znacznym krwawieniu, może wystąpić niedokrwistość proporcjonalna do stopnia krwawienia z możliwym niedoborem żelaza [58]. Jednym z najczęstszych objawów przewlekłej ITP są także widoczne krwiaki, które mogą powstawać samoistnie lub pod wpływem nawet niewielkiego bodźca fizycznego i stanowić przyczynę konieczności ograniczenia aktywności fizycznej, zawodowej czy, z powodów wizualnych, powodować dyskomfort w kontaktach towarzyskich [104].
Podsumowując, ITP jest schorzeniem znacznie obniżającym komfort życia, które w ciężkich przypadkach może prowadzić do masywnych krwawień, zwiększających ryzyko zgonu.

Głównym celem leczenia ITP jest zapewnienie liczby płytek krwi, która zapobiega poważnemu krwawieniu, a nie podniesienie liczby płytek do prawidłowego poziomu. Postępowanie w ITP powinno być dostosowane do indywidualnego pacjenta i generalnie nie jest wskazane u osób z liczbą płytek krwi powyżej 50 x 10^9/l przy braku krwawienia/ objawów skazy krwotocznej, urazu, zabiegu chirurgicznego lub czynników wysokiego ryzyka. Postępowanie w ITP jest bardzo zróżnicowane, a aktualne międzynarodowe wytyczne zalecają w ramach leczenia pierwszego rzutu kortykosteroidy i dożylne immunoglobuliny (IVIg) [58], [105], [106], [107], [108]. W **leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opornej na inne terapie (w tym glikokortykosteroidy i immunoglobuliny) rekomendowane jest z kolei zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny (romiplostymu, awatrombopagu, eltrombopagu), przy czym są to opcje preferowane względem rytuksymabu, a także, szczególnie w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, względem splenektomii** [108], [105], [106], [107].
Ponadto nie u wszystkich pacjentów z ITP jest możliwe/wskazane przeprowadzenie splenektomii. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi belgijskimi opublikowanymi w 2021 roku [141] do względnych przeciwwskazań do splenektomii zalicza się: liczbę płytek krwi <20 x 10^9/l przed operacją, starszy wiek (>60 lat, wyższy wskaźnik nawrotów i więcej powikłań pooperacyjnych), choroby współistniejące zwiększające ryzyko okołooperacyjne: cukrzycę, niewydolność serca, chorobę niedokrwienną serca, zaburzenia rytmu serca, wady zastawkowe, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, astmę, niewydolność nerek, udaru mózgu w przeszłości, poważną otyłość.

Aktualnie w Polsce finansowane są ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)" dwa leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny drugiej generacji - eltrombopag i romiplostym. Eltrombopag refundowany jest u dorosłych pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np. kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny), z przeciwwskazaniami do

splenektomii albo po nieskutecznej splenektomii objawiającej się liczbą płytek krwi poniżej 30 000/µl lub objawami skazy krwotocznej, z kolei finansowanie romiplostymu jest graniczone do subpopulacji pacjentów po nieskutecznej splenektomii. Jedynie program leczenia ITP w populacji pediatrycznej (B.98) nie wymaga usunięcia śledziony, niezależnie od obecności lub nie przeciwwskazań do tego zabiegu. W związku z tym, przy kontynuacji leczenia u dorosłego pacjenta usunięcie śledziony nie jest wymagane, co wpływa na mniejszą liczbę pacjentów po splenektomii [129].

Ogólnie terapia preparatami z grupy TPO-RA prowadzi do uzyskania wysokich wskaźników klinicznej odpowiedzi w populacji pacjentów z ITP, jednak z biegiem czasu część chorych przestaje odnosić korzyści ze stosowania pierwszego TPO-RA i konieczna jest zmiana terapii na inny lek z tej grupy. Szacuje się, że ponad 75% pacjentów osiąga lub utrzymuje odpowiedź po tego typu zmianie leku. **Stąd też, niezwykle ważna jest dostępność możliwie szerokiej gamy produktów leczniczych, pozwalająca na odpowiedni dobór i personalizację leczenia u pacjentów z rozpatrywanej populacji [41].**

Pomimo, iż TRO-RA są na ogół dobrze tolerowane należy zwrócić uwagę, iż stosowanie eltrombopagu może się wiązać ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i bilirubiny, a tym samym, z ryzykiem ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu hepatotoksyczności [124]. Z kolei romiplostym stosowany jest w postaci wstrzyknięcia podskórnego [125]. Biorąc pod uwagę profile działań niepożądanych i niedogodne dla pacjenta wymagania dotyczące dawkowania i/ lub drogi podawania obecnie dostępnych terapii, **dostępność nowych, podawanych doustnie agonistów receptora trombopoetyny, z ulepszonym profilem bezpieczeństwa i własnościami farmakokinetycznymi pozostaje niezaspokojoną potrzebą chorych z małopłytkowością immunologiczną**.

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, 20 mg tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów, z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia (glikokortykosteroidy/immunoglobuliny, z przeciwwskazaniami do splenektomii albo po nieskutecznej splenektomii).

Awatrombopag jest małocząsteczkowym agonistą receptora dla trombopoetyny, który stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego, powodując w konsekwencji zwiększoną produkcję płytek krwi. Awatrombopag nie konkuruje z trombopoetyną o wiązanie z receptorem i wywiera wraz z nią działanie addytywne na produkcję płytek krwi [57]. Analizowana interwencja uzyskała po raz pierwszy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2019 roku we wskazaniu obejmującym leczenie ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi. W 2021

roku kolejnym zatwierdzonym wskazaniem dla produktu Doptelet® było leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) [57], [58]. Wnioskowane wskazanie jest zatem nieco węższe od wskazania zarejestrowanego, ponieważ obejmuje pacjentów, którzy oprócz leczenia farmakologicznego przeszli również splenektomię, lub u których przeprowadzenie splenektomii było przeciwwskazane.
Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce za najbardziej adekwatne komparatory dla produktu leczniczego Doptelet® stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. glikokortykosteroidy, immunoglobuliny) uznano preparaty z grupy agonistów receptora trombopoetyny refundowane w ramach programu lekowego B.97:

- eltrombopag – w subpopulacji chorych z przeciwwskazaniami do splenektomii albo po nieskutecznej splenektomii;
- romiplostym – jedynie w subpopulacji pacjentów po nieskutecznej splenektomii.

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne: badanie III fazy o akronimie AVA-305 [1]-[4] wraz z fazą przedłużoną, dotyczące porównania awatrombopagu z eltrombopagiem oraz 2 badania dedykowane porównaniu awatrombopagu z placebo – badanie o akronimie AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] (wraz z faza przedłużoną) oraz badanie II fazy Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] (wraz z faza przedłużoną). Zidentyfikowano ponadto 2 badania o niższej wiarygodności: Al-Samkari i wsp. 2018 [33] będące opisem pojedynczego przypadku oraz badanie Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35], stanowiące opis serii 8 pacjentów, badanie kohortowe Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37], w którym porównywano czas pozostania na terapii dla 3 TPO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu oraz jednoramienne badanie Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39], oceniające efekty stosowania awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą ITP, wcześniej leczonych eltrombopagiem/romiplostymem.

Badania AVA-305 [1]-[4] i AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] stanowiące podstawę niniejszej Analizy klinicznej oraz dodatkowo uwzględnione badanie Bussel i wsp. 2014 [25]-[32], były podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych.

[redacted]

Badanie AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) awatrombopagu względem placebo, z kolei Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] było badaniem typu *proof-of-concept*, a jego celem było ustalenie optymalnego dawkowania awatrombopagu w populacji pacjentów z ITP. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] oceniono jako niskie/niejasne, głównie z powodu wysokiego odsetka pacjentów w grupie placebo, którzy przerwali udział w badaniu. W przypadku badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako niejasne, głównie z powodu braku szczegółów dotyczących metody randomizacji i utajnienia jej kodu. Wiarygodność badań obserwacyjnych Al-Samkari i wsp. 2018 [33] oraz Lee i wsp. 2020 [34] została oceniona jako niska (3 punkty w skali NICE), a badania Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] na dość wysoką (6 punktów w skali NICE), z kolei jakość badania wieloramiennego Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] oceniono jako średnią w skali NOS.

W proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)" [128] populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, spełniający łącznie następujące warunki:

[redacted]

Zgodnie z kryteriami włączenia, w badaniu:

- AVA-305 [1]-[4] uczestniczyli pacjenci z ITP trwającą ≥12 miesięcy (co odpowiada definicji przewlekłej ITP), stosujący wcześniej co najmniej jedną terapię przeciwko ITP, w tym np. kortykosteroidy, immunoglobuliny, i średnią liczbą płytek krwi z dwóch pomiarów wynoszącą $<30x10^9$/l; ogółem około 35% pacjentów przeszło również splenektomię, w przypadku pacjentów bez splenektomii nie podano przyczyn nieprzeprowadzenia tego zabiegu;
- AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] uczestniczyli pacjenci z ITP trwającą ≥12 miesięcy (co odpowiada definicji przewlekłej ITP), stosujący wcześniej co najmniej jedną terapię przeciwko ITP i średnią liczbą płytek krwi z dwóch pomiarów wynoszącą $<30x10^9$/l; ogółem około 33% pacjentów przeszło również splenektomię, w przypadku pacjentów bez splenektomii nie podano przyczyn nieprzeprowadzenia tego zabiegu;
- Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] uczestniczyli pacjenci z ITP trwającą ≥3 miesięcy (co odpowiada definicji przetrwałej ITP; w badaniu nie podano danych na temat odsetka chorych z przewlekłą ITP); ze średnią liczbą płytek krwi w ciągu 96 godzin przed randomizacją wynoszącą $<30x10^9$/l w

przypadku niestosowania steroidów lub <50x10^9/l w przypadku stosowania stabilnych dawek steroidów; ogółem około 32% pacjentów przeszło również splenektomię, w tym po 40% w grupie kontrolnej i w grupie stosującej awatrombopag w dawce 20 mg/dobę; w przypadku pacjentów bez splenektomii nie podano przyczyn nieprzeprowadzenia tego zabiegu;

- Al-Samkari i wsp. 2018 [33] i Lee i wsp. 2020 [34] brali udział dorośli pacjenci z przewlekłą ITP, oporną na inne metody leczenia (część chorych w badaniu Lee i wsp. 2020 [34] przeszła również splenektomię);
- Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] brali udział dorośli pacjenci z ITP, przy czym nie podano informacji o czasie trwania schorzenia jak również nie odniesiono się do wcześniej stosowanych terapii;
- Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39], brali udział dorośli pacjenci z ITP, przy czym nie podano informacji o czasie trwania schorzenia; wszyscy chorzy stosowali wcześniej eltrombopag/romiplostym.

[redacted] [105], [106], [107], [108]. Ponadto w Polsce w ramach programu lekowego B.98, dedykowanego leczeniu przewlekłej ITP u dzieci, nie jest wymagane usunięcie śledziony, w tym w przypadku kontynuacji leczenia po osiągnięciu wieku dorosłego, co wpływa na mniejszą liczbę pacjentów po splenektomii [129].

[redacted]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Doptelet® [57] oraz proponowanym programem lekowym [128], zalecana dawka początkowa awatrombopagu to 20 mg (1 tabletka) raz na dobę, przyjmowana wraz z pokarmem. Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet® potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi ≥ 50 x 10^9/l koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy oceniać liczbę płytek krwi co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi w zakresie ≥ 50 x 10^9/l i ≤ 150 x 10^9/l. Podczas pierwszych tygodni leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień u pacjentów otrzymujących awatrombopag tylko raz lub dwa razy w tygodniu. Po dostosowaniu dawki w trakcie leczenia również należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień.

W zidentyfikowanych i uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badaniach AVA-305 [1]-[4] i AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] terapię awatrombopagiem rozpoczynano od dawki 20 mg /1x dobę a następnie dawkowanie dostosowywano u każdego pacjenta w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie, albo uzyskać wymaganą, wystarczającą liczbę płytek, co oznacza, że opisany schemat dawkowania awatrombopagu był zgodny z zalecanym w ChPL Doptelet® [57] i proponowanym programem lekowym [128]. W badaniu AVA-305 [1]-[4], komparator, tj. eltrombopag również stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Revolade® [124]. Z kolei w badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] pacjenci stosowali awatrombopag na czczo w stałej dawce wynoszącej 2,5, 5, 10 lub 20 mg /1x dobę (spośród ocenianych schematów, dawka 20 mg/dobę w największym stopniu odpowiada zalecanemu dawkowaniu). Dawkowanie awatrombopagu w badaniach Al-Samkari i wsp. 2018 [33], Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35] oraz Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] było zgodne z ChPL Doptelet® [57] i proponowanym programem lekowym [128], natomiast w badaniu Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] nie odniesiono się do dawkowania awatrombopagu i komparatorów, przy czym można przypuszczać, że było ono zgodne z zarejestrowanym przez FDA.

Zatem reprezentatywność ocenianej interwencji w badaniach RCT AVA-305 [1]-[4] i AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] oraz w badaniach obserwacyjnych Al-Samkari i wsp. 2018 [33], Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35] oraz Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] oceniono jako bardzo wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej awatrombopagu w schemacie dawkowania zgodnym z zalecanym w ChPL Doptelet® [43] i proponowanym programem lekowym [128]. Z kolei w badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] reprezentatywność interwencji oceniono jako średnią(z uwagi na stosowanie stałej dawki awatrombopagu, na czczo) a w badaniu Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] – jako niejasną.

[redacted]

[redacted]

Długość okresu leczenia w badaniu badaniach AVA-305 [1]-[4] wynosiła 26 tygodni, a w fazie przedłużonej ponad 100 tygodni. Podobnie, w badaniu AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] czas leczenia wynosił łącznie 30 tygodni w fazie RCT oraz ponad 100 tygodni w fazie przedłużonej. Z kolei w badaniu Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] długość okresu leczenia w fazie RCT wynosiła 4 tygodnie (28 dni), pacjenci mogli uczestniczyć ponadto w fazie przedłużonej, która trwała do 24 tygodni. We wszystkich badaniach pacjenci byli dodatkowo obserwowani do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Zgodnie z ChPL Doptelet® [57] należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do ≥ 50 x 10^9/l po 4 tygodniach podawania maksymalnej dawki 40 mg raz na dobę, zatem okres leczenia i obserwacji w badaniach włączonych do analizy, (szczególnie w badaniach AVA-305 [1]-[4] i AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24]) był wystarczająco długi, aby zaobserwować efekty, w tym długofalowe, działania analizowanej interwencji.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej skuteczność terapii awatrombopagiem oceniano analizując między innymi zmianę liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych. Ocena liczby płytek krwi w analizowanym wskazaniu stanowi surogatowy punkt końcowy, niemniej jednak jest on ściśle związany z rozpatrywaną jednostką chorobową, a uzyskanie liczby płytek krwi zapewniającej hemostazę jest istotnym celem leczenia ITP [119]. Ponadto, w opinii Międzynarodowego Panelu Ekspertów, liczba trombocytów jest użyteczną miarą odpowiedzi na leczenie, która jest obiektywna, istotna klinicznie i łatwa do porównania/ analizy [126]. Oceniano również czas trwania i odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako liczba płytek krwi wynosząca ≥50 x10^9/l przy braku stosowania leczenia ratunkowego. W literaturze dotyczącej trombocytopenii i badaniach klinicznych dla TPO-RA jako docelową, bezpieczną liczbę płytek krwi w przypadku ciężkiej trombocytopenii przyjmuje się wartość ≥50 x10^9/l [58], [106], [107], [124], [125]. Nasilenie trombocytopenii ma istotny wpływ na ryzyko krwawień, których częstość występowania i intensywność w skali WHO również podlegały ocenie w badaniach. Raportowano ponadto konieczność przyjmowania terapii ratunkowych oraz redukcję stosowanych jednocześnie, innych terapii przeciwko ITP. Ocena zastosowania wspomnianych terapii stanowi istotny punkt końcowy pozwalający na określenie skuteczności analizowanej interwencji [126]. W analizie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) – ogółem, ciężkich, związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia TEAE. Omówiono ponadto częstość występowania działań niepożądanych typowych dla analizowanej jednostki chorobowej, takich jak ryzyko wystąpienia istotnego krwawienia (≥2 stopnia wg WHO) czy też

wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, tj. zakrzepowo-zatorowych czy zwłóknienia szpiku. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Wyniki głównego badania III fazy, AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24], które stanowiło podstawę do rejestracji awatrombopagu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, wskazują na znaczną przewagę analizowanej interwencji nad placebo w zakresie skumulowanej liczby tygodni z odpowiedzią płytkową, niższe ryzyko przerwania terapii z powodu nieskuteczności, a także wyższą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym trwałej oraz całkowitej.

Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy awatrombopagiem i placebo w zakresie redukcji stosowanych jednocześnie leków przeciwko ITP, krwawień czy konieczności zastosowania terapii ratunkowej. Niemniej jednak brak różnic w przypadku wymienionych punktów końcowych może wynikać z znacznie krótszego (2,6-krotnie) czasu ekspozycji na placebo, w porównaniu z awatrombopagiem, wynikającego z wysokiego wskaźnika wczesnego przerwania leczenia w grupie placebo z powodu braku efektu leczenia. Znaczne dysproporcje w czasie ekspozycji pomiędzy grupą badaną a kontrolną mogą zaburzać wyniki w przypadku ww. punktów końcowych, w tym również z zakresu bezpieczeństwa.

Z tego względu w ocenie bezpieczeństwa awatrombopagu, oprócz odsetka pacjentów z poszczególnymi typami zdarzeń/działań niepożądanych dokonano analizy współczynnika zapadalności skorygowanego o długość ekspozycji na daną terapię. Przeprowadzona analiza (skorygowana o czas ekspozycji) wykazała brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy awatrombopagiem a placebo pod względem częstości

występowania TEAE, TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich/poważnych zdarzeń niepożądanych czy TEAE prowadzących do zmiany dawkowania [5]-[24].

Istotny aspekt w ocenie bezpieczeństwa awatrombopagu stanowi ocena ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Roczny wskaźnik tego typu zdarzeń u pacjentów z przewlekłą ITP nie stosujących TPO-RA w porównaniu z dobraną pod względem wieku i płci populacją kontrolną bez ITP, wynosił 0,41–0,67 w przypadku żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i 0,96–1,15 dla zakrzepicy tętniczej, podczas gdy w populacji kontrolnej wskaźniki te wynosiły odpowiednio 0,28-0,42 i 0,67-0,91, co wskazuje na nieznaczne, ale statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów z ITP. Wiadomo, że w przypadku stosowania leków z grupy TPO-RA, eltrombopagu i romiplostymu, częstość występowania tego typu zdarzeń dodatkowo wzrasta. Mechanizmy odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zakrzepicy związanej z TPO-RA nie zostały jeszcze zidentyfikowane. Nie wykazano jak dotychczas aby leki z tej grupy obniżały próg aktywacji płytek krwi. Ogólnie wydaje się, że to ITP samo w sobie może być stanem prokoagulacyjnym, na co wskazuje wzrost różnych markerów aktywacji krzepnięcia, w tym dimeru D, fragmentu protrombiny F1+ i wytwarzania trombiny, a także wskaźnika antyfibrynolitycznego - aktywatora plazminogenu inhibitora 1 (PAI-1). Dodatkowo, niedawno opublikowane badanie wykazało podwyższone poziomy PAI-1 u pacjentów leczonych TPO-RA, prawdopodobnie prowadzące do powstania skrzepu bardziej odpornego na fibrynolizę [136].

W głównym badaniu AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] odnotowano małą częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania po zastosowaniu awatrombopagu, przy czym tylko jeden pacjent leczony awatrombopagiem zgłosił krwawienie (stopień 3. lub wyższy wg WHO) lub nawrót małopłytkowości. Trzy zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w fazie RCT wystąpiły u pojedynczych pacjentów i miały niejednorodny charakter (jeden przypadek zakrzepicy żył głębokich, jeden - zatorowości płucnej i jeden incydent naczyniowo-mózgowy). Jednak badana populacja nie była wystarczająco duża, aby wykluczyć zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych po awatrombopagu.
W analizie zbiorczej Piątek i wsp. 2020 [62], uwzględniającej 128 pacjentów z ITP, leczonych awatrombopagiem zdarzenia zakrzepowo-zatorowe odnotowane podczas leczenia awatrombopagiem zwykle występowały kiedy liczba płytek krwi znajdowała się poniżej górnej granicy normy (450 000 / µl), bez związku z dawką leku, przy różnej liczbie dni leczenia badanym lekiem i często były one związane z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Nie udało się ustalić wyraźnych wzorców dotyczących występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia awatrombopagiem.
Analizy innych leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych doprowadziły do podobnych wniosków dotyczących braku związku między liczbą płytek krwi, a dawką leku. Lekarze powinni uważnie monitorować liczbę płytek krwi i oceniać ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej u każdego pacjenta leczonego TPO-RA [62]. Należy zaznaczyć, że badania

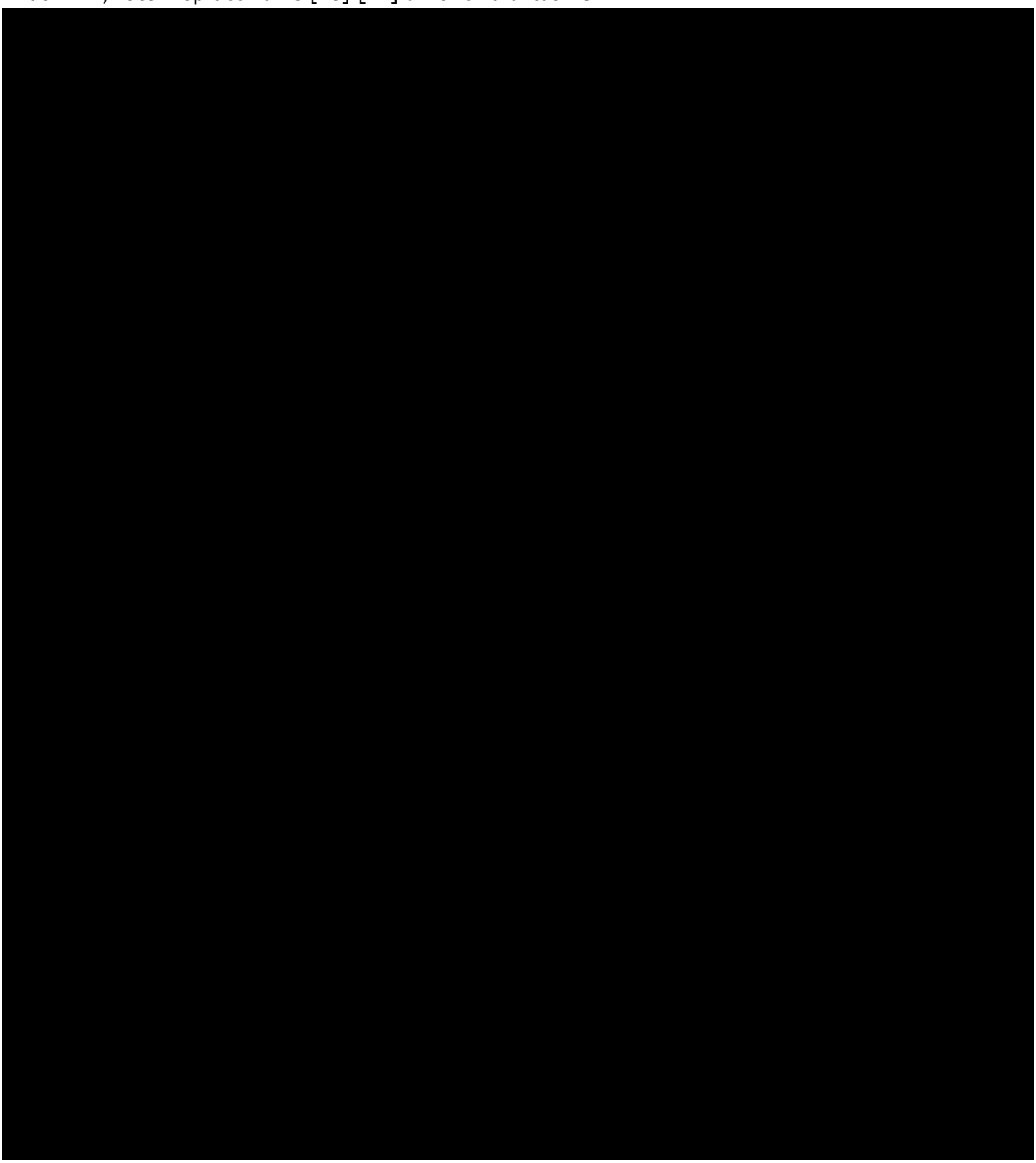
przeprowadzone w warunkach *in vivo* i *in vitro* wykazały, że awatrombopag nie powoduje zwiększonej aktywacji płytek krwi [134], [135].

Wyniki badania II fazy Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] pozostają spójne z wynikami badania AVA-302, i wskazują na przewagę awatrombopagu nad placebo w zakresie skuteczności klinicznej. W badaniu tym wykazano ponadto, że 28 dniu terapii odsetek pacjentów bez splenektomii z odpowiedzią na leczenie wynosił 88,9% w grupie leczonej awatrombopagiem w dawce 20 mg/dobę, natomiast w subpopulacji pacjentów po splenektomii był on nieco niższy i wynosił 66,7% [26]. W przypadku pacjentów po wcześniejszej splenektomii należy spodziewać się nieco niższej skuteczności awatrombopagu, w porównaniu do chorych, którzy nie przeszli tego zabiegu, ponieważ pacjenci ci są bardziej obciążeni chorobą. Co ważne, w dalszym ciągu pozostaje ona jednakże wyższa od placebo. Podobne wyniki, tj. niższą ale nadal istotną skuteczność TRO-RA w populacji pacjentów po splenektomii w porównaniu z osobami bez splenektomii wykazano w analizach w podgrupach w badaniach dla komparatorów, innym w badaniu RAISE [137] czy Bussel i wsp. 2007 [138], które stanowiły podstawę do uzyskania refundacji eltrombopagu w rozpatrywanym wskazaniu [139].

Wyniki badań obserwacyjnych, o niższej wiarygodności Al-Samkari i wsp. 2018 [33] (opis pojedynczego przypadku), Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35] (opis 8 pacjentów) oraz Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39], również wskazują, że awatrombopag pozwala znacznie zwiększyć liczbę płytek krwi, u pacjentów z przewlekłą ITP oporną na wcześniejsze terapie, w tym u chorych leczonych wcześniej innymi TPO-RA. Odpowiedź na leczenie w badaniu [34]-[35] była bardzo dobra dla wszystkich 3 TPO-RA (awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu), bez wyraźnej przewagi jednego względem innych. Z kolei w badaniu Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] u wszystkich pacjentów w wyniku zastosowania awatrombopagu mediana liczby płytek krwi uległa istotnemu statystycznie zwiększeniu ($p<0,0001$), w porównaniu z wartością podczas stosowania eltrombopagu/romiplostymu, w tym w subpopulacji chorych ($p=0,025$), którzy przerwali stosowanie wcześniejszych TRO-RA z powodu nieskuteczności. Oznacza to więc, że utrata odpowiedzi na leczenie na jeden TPO-RA nie powinna wykluczać możliwości podjęcia terapii innym lekiem z tej grupy.
Wyniki badania Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] wskazują, że czas pozostania na terapii był liczbowo dłuższy w przypadku awatrombopagu (7,7 miesiąca) niż eltrombopagu (6,5 miesiąca) czy romiplostymu (5,5 miesiąca), co w pośredni sposób może wskazywać na wyższą skuteczność/lepszą tolerancję analizowanej interwencji.

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących awatrombopag z drugim z komparatorów, tj. romiplostymem, od Zamawiającego otrzymano natomiast dwie referencje zawierające przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) Wilson 2020 [40] oraz Wojciechowski 2021 [41], w których przedstawiono między innymi porównanie awatrombopagu z romiplostymem i eltrombopagiem

(stosowanych w zarejestrowanych dawkowaniach) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP oporną na inne terapie (tzn. z niezadowalającą odpowiedzią na inne metody leczenia). Z uwagi na to, że przeszukanie medycznych baz danych w ww. przeglądzie systematycznym Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41] przeprowadzono w marcu-maju 2020 roku, w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono weryfikację jego aktualności, dokonując przeszukania trzech głównych baz w poszukiwaniu badań RCT, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, spełniających kryteria włączenia do NMA. Nie odnaleziono nowych badań dedykowanych komparatorom, spełniających kryteria włączenia do NMA, zatem opracowanie [40]-[41] uznano za aktualne.



Co istotne, w NMA uwzględniono fakt, że wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię w grupach leczonych placebo - większość pacjentów przydzielonych do ramienia placebo w badaniach AVA-302 oraz FIT 1 i 2 przerwała przedwcześnie udział w badaniu, co doprowadziło do braku równowagi między grupami. W rezultacie, czas leczenia w grupie placebo uległ znacznemu skróceniu, co z dużym prawdopodobieństwem doprowadziło do niedoszacowania zmian w przypadku takich zdarzeń, jak potrzeba zastosowania terapii ratunkowej, częstość krwawień oraz wyników z zakresu bezpieczeństwa w tych grupach. Warto zauważyć, że widocznie wyższa częstość przerywania terapii w nowszych badaniach klinicznych może być związana ze zmienioną praktyką kliniczną i lepszą dostępnością alternatywnych metod leczenia dla pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie. Wszystkie badania dla awatrombopagu, a także badania FIT 1 i 2 przeprowadzono, gdy eltrombopag i romiplostym były już zarejestrowane w leczeniu ITP. Z tego powodu pacjenci z niezadowalającymi wynikami nie musieli kontynuować stosowania placebo, jak to było w poprzednich badaniach, przeprowadzonych w czasie, gdy nie było dostępnych lepszych, alternatywnych terapii. Aby uniknąć stronniczości związanej z niezbalansowaną częstością przerwania leczenia, NMA przeprowadzono w oparciu o szacowany współczynnik częstości (IRR), uwzględniając w ten sposób różnice w czasie trwania leczenia w różnych grupach. Niemniej jednak, w przypadku niektórych punktów końcowych, oszacowania mogą być nieprecyzyjne z uwagi na małą liczbę zdarzeń zgłoszonych w ramionach stosujących placebo w części badań.

Pomimo ograniczeń wynikających z samego porównania pośredniego jak również uwzględnienia w omawianym przeglądzie badań zróżnicowanych pod kątem czasu trwania ITP, wykorzystane w opracowaniu [40]-[41] **dane stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące wykorzystania TPO-RA w populacji pacjentów z ITP, możliwie zbliżonej do wnioskowanej.**

Wyniki NMA [40]-[41] wskazują, że zastosowanie awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu jest związane ze zwiększoną szansą uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej w porównaniu z placebo, a skuteczność ocenianych TRO-RA jest porównywalna. Również w przypadku konieczności zastosowania terapii ratunkowej czy szansy redukcji stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy awatrombopagiem, eltrombopagiem i romiplostymem. Wszystkie oceniane terapie wiązały się z trendem w kierunku zmniejszenia częstości występowania jakichkolwiek krwawień w porównaniu z placebo, przy czym różnica była statystycznie istotna dla jedynie dla awatrombopagu – wyniki NMA wskazują ponadto, że zastosowanie analizowanej interwencji wiązało się ze istotną redukcją częstości krwawień w porównaniu z eltrombopagiem i romiplostymem. W przypadku krwawień o większym nasileniu, tj. 2-4 stopnia wg skali WHO nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy awatrombopagiem a eltrombopagiem i romiplostymem.

Wyniki NMA z zakresu ogólnego profilu bezpieczeństwa wskazują, na brak istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych pomiędzy awatrombopagiem a komparatorami, jak

również pomiędzy awatrombopagiem a placebo. W rankingu skuteczności dla tego punktu końcowego, awatrombopag uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (58%) [40]-[41].

W przypadku ryzyka zgonu, ze względu na małą liczbę zdarzeń i krótki czas trwania żadne z badań nie miało wystarczającej mocy, aby wykazać wyższość pod względem śmiertelności. W 6 badaniach oceniających eltrombopag (RAISE), romiplostym (Kuter 2008 po splenektomii i bez splenektomii), rytuksymab (Ghanima 2015) i fostamatynib (FIT1 i 2) raportowano łącznie 7 zgonów, co doprowadziło do niejednoznacznych wyników. W żadnym z dwóch badań dedykowanych awatrombopagowi nie odnotowano zgonu w którejkolwiek z grup w okresie obserwacji [40]. Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa tj. ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych czy hepatotoksyczności, przeprowadzenie NMA było niemożliwe, z uwagi na znaczne różnice w raportowaniu tych punktów końcowych pomiędzy badaniami jak również znaczne różnice pomiędzy grupami stosującymi placebo w poszczególnych badaniach.

Podsumowując, wyniki NMA [40]-[41] wskazują na porównywalną skuteczność awatrombopagu względem komparatorów – eltrombopagu i romiplostymu, oraz podobny profil bezpieczeństwa pod względem częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Analizowana interwencja jest istotnie lepsza niż placebo w zakresie większości ocenianych punktów końcowych, co jest spójne z wynikami badań AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24]) i Bussel i wsp. 2014 [25]-[32].

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych [43]-[49] są ogólnie spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się głównie na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, oporną na inne terapie.

Wyniki meta-analizy sieciowej przeprowadzonej w przeglądzie systematycznym Yang i wsp. 2019 [43] również wskazują na porównywalną skuteczność awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia ogólnej, jak i wczesnej odpowiedzi na leczenie (tj. w ciągu 2 pierwszych tygodni od rozpoczęcia terapii), w populacji pacjentów z ITP, oporną na inne terapie. Niemniej jednak z uwagi na datę publikacji, w opracowaniu Yang i wsp. 2019 [43] nie uwzględniono najnowszego badania dla awatrombopagu (AVA-302); z uwagi na brak dostępnych danych, nie było ponadto możliwości przeprowadzenia analizy profilu bezpieczeństwa awatrombopagu.

W kolejnym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową, Deng i wsp. 2021 [42], wykazano, że awatrombopag był znacznie skuteczniejszy niż eltrombopag i romiplostym w zakresie szansy na uzyskanie płytkowej odpowiedzi na leczenie. Niemniej jednak nie jest jasne czy w NMA uwzględniono jedynie badania prowadzone w populacji pacjentów z ITP czy również z trombocytopenią o innym podłożu (np. spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby), w związku z czym wyniki te należy traktować z ostrożnością.

W meta-analizie Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45], w której oceniano łącznie efekty stosowania TPO-RA wykazano, iż zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny, w tym awatrombopagu, znacząco

zmniejsza częstość występowania klinicznie istotnych krwawień i zwiększa liczbę płytek krwi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Ponadto leczenie TPO-RA pozwoliło na częstsze (62%) odstawienie terapii towarzyszącej (kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne) niż leczenie kontrolne (26%), zmniejszając tym samym koszty terapii i częstość występowania potencjalnych skutków ubocznych. Dodatkowo, 32% pacjentów leczonych TPO-RA osiągnęło liczbę płytek krwi >50 × 10^9/l po 7–8 dniach terapii, w porównaniu z zaledwie 4% w grupach kontrolnych, a trwałą odpowiedź płytkową obserwowano u 41,9% pacjentów leczonych lekami z grupy agonistów receptora trombopoetyny, w porównaniu z jedynie 4,4% w grupie kontrolnej.

Z uwagi na wysoką skuteczność kliniczną i ogólnie dobrą tolerancję, leki z grupy TPO-RA zostały docenione w wytycznych praktyki klinicznej – ich stosowanie jest zalecane w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [108], [105], [106], [107]. Istotną zaletą awatrombopagu jest jego sposób podawania tj. w postaci doustnych tabletek powlekanych, które mogą być przyjmowane z pokarmem [57], w przeciwieństwie do romiplostymu [125], który stosowany jest w postaci wstrzyknięcia podskórnego 1x tydzień. Roztwór romiplostymu (Nplate®) do wystrzyknięcia należy przygotowywać bezpośrednio przed podaniem, z użyciem proszku i rozpuszczalnika, w uwzględnieniem indywidualnej dawki obliczanej na podstawie masy ciała pacjenta. 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, co stanowi dodatkowe utrudnienie i zwiększa ryzyko potencjalnych błędów w podaniu. Należy także zwrócić uwagę, iż, ze względu na sposób produkcji, przyjmowanie romiplostymu przeciwwskazane jest u chorych z nadwrażliwością na białka wytwarzane przez *E. Coli* [125].
Z kolei zastosowanie eltrombopagu wiązać się może ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i bilirubiny, a tym samym, z ryzykiem ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu hepatotoksyczności. Jego stosowanie związane jest także z istotnymi ograniczeniami dotyczącymi czasu przyjmowania określonych rodzajów pokarmu i podawania leku [124]. W przypadku awatrombopagu w analizie zbiorczej Bussel i wsp. 2019 [61] uwzględniającej 128 pacjentów z ITP leczonych awatrombopagiem nie stwierdzono występowania istotnej klinicznie hepatotoksyczności.

Podsumowując, awatrombopag jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia. Zastosowanie analizowanej interwencji prowadzi do istotnego zwiększenia liczby płytek krwi w porównaniu z placebo oraz zwiększenia szansy na uzyskanie płytkowej odpowiedzi na leczenie. Skuteczność

kliniczna analizowanej interwencji jest ogólnie porównywalna z innymi lekami należącymi do grupy agonistów receptora trombopoetyny, tj. eltrombopagiem i romiplostymem. Dzięki dogodnej, doustnej formie podania (tabletki powlekane) awatrombopag może być stosowany w domu. Profil bezpieczeństwa awatrombopagu jest korzystny - charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych są zgodne ze spodziewanymi podczas leczenia pacjentów z przewlekłą z przewlekłą ITP lekami z grupy TRO-RA. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, awatrombopag może stanowić istotną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z przewlekła ITP, alternatywną w stosunku do refundowanego eltrombopagu i romiplostymu.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

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

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań RCT bezpośrednio porównujących awatrombopag z romiplostymem;
- brak badań porównujących awatrombopag z romiplostymem jedynie w subpopulacji pacjentów po nieskutecznej splenektomii.

Ograniczenia badania AVA-305 [1]-[4]:

[redacted]

Ograniczenia badania AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24]:

- relatywnie niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów (N<50);
- w czasie badania dokonano zmiany głównego punktu końcowego, a także wymaganej liczby zrekrutowanych pacjentów;
- w czasie badania dozwolone było dostosowywanie dawki awatrombopagu w zakresie od 5 do 40 mg/dobę; brak danych ilu pacjentów stosowało niższe dawki;
- wysoki odsetek pacjentów z grupy leczonej placebo przerwał terapię z powodu nieskuteczności terapii (którą definiowano jako zagrażającą życiu trombocytopenię w ocenie Badacza, konieczność zastosowania leczenia ratunkowego 3x lub konieczność stosowania leczenia ratunkowego przez ponad 3 tygodnie), co skutkowało średnio 2,6 krótszym czasem ekspozycji na placebo w porównaniu z awatrombopagiem; różnica ta przyczyniła się do trudności z wiarygodną oceną profilu bezpieczeństwa określanego na podstawie porównania odsetka zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej; bardziej adekwatną metodą było porównanie współczynników częstości skorygowanych o czas ekspozycji, dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

Ograniczenia badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]:

- do badania włączano pacjentów z ITP trwającą ≥3 miesiące, tj. przetrwałą lub przewlekłą, brak danych jaki odsetek chorych miał przewlekłą ITP;
- niewielka liczba pacjentów uwzględniona w grupach badanych (do 15 pacjentów) oraz kontrolnej (5 chorych);
- brak danych na temat odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi >500 $x10^9$/l;
- nie podano wartości mediany liczby płytek krwi w czasie terapii w grupach badanych i kontrolnej (dane przedstawione jedynie graficznie, na wykresie), co uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń i określenie istotności statystycznej wyników;
- w badaniu nie testowano żadnej formalnej hipotezy (badanie *proof-of-concept*);
- w fazie przedłużonej wyniki podano łącznie dla różnych schematów dawkowania awatrombopagu.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- Al-Samkari i wsp. 2018 [33] – opis pojedynczego przypadku pacjentki leczonej awatrombopagiem i komparatorami, badanie opisane na podstawie abstraktu/notatki; brak oceny bezpieczeństwa terapii; pacjentka uczestniczyła w badaniu klinicznym dla awatrombopagu, stąd jej wyniki są najprawdopodobniej uwzględnione w badaniu Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] lub Bussel i wsp. 2014 [25]-[32];
- Lee i wsp. 2020 [34]-[35] – badanie jednoośrodkowe, niewielka liczba uwzględnionych pacjentów, badanie stanowiące opis 8 pacjentów (w nowszej referencji [35]), spośród których każdy stosował kolejno 3 agonistów receptora dla trombopoetyny (pewna forma bezpośredniego porównania skuteczności awatrombopagu i komparatorów); brak definicji ocenianych punktów końcowych (definicji odpowiedzi na leczenie);
- Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] – badanie oceniające czas pozostania na terapii TPO-RA na podstawie danych na temat zamówienia/wysyłki danego leku z bazy Symphony Health Claims Database lub z specjalistycznych aptek – w rzeczywistości zamówienie leku może całkowicie nie odpowiadać jego pełnym wykorzystaniu przez pacjenta, ale pozwala pośrednio wnioskować na temat czasu pozostania na terapii; badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak danych na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz czasu trwania ITP, brak dokładnych danych na temat dawkowania ocenianych leków;
- Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] - badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego, badanie retrospektywne, jednoramienne.

Ograniczenia meta-analizy sieciowej Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41]

[redacted]

[redacted]

niskie liczebności pacjentów w badaniach dla awatrombopagu - awatrombopag oceniano w 2 badaniach RCT (spełniających kryteria włączenia) z udziałem odpowiednio 32 i 11 pacjentów. Dodatkowo tylko AVA-302 przeprowadzono zgodnie z protokołem, [redacted]

- wysoki odsetek pacjentów, którzy przerywali terapię w grupach leczonych placebo - większość pacjentów przydzielonych do ramienia placebo w badaniach AVA-302 oraz FIT 1 i 2 przerwała przedwcześnie udział w badaniu, co doprowadziło do braku równowagi między grupami. W rezultacie, czas leczenia w grupie placebo uległ znacznemu skróceniu, co z dużym prawdopodobieństwem doprowadziło do niedoszacowania zmian w przypadku zdarzeń takich jak potrzeba zastosowania terapii ratunkowej, częstość krwawień oraz wyników z zakresu bezpieczeństwa w tych grupach. Warto zauważyć, że widocznie wyższa częstość przerywania terapii w nowszych badaniach klinicznych może być związana ze zmienioną praktyką kliniczną i lepszą dostępnością alternatywnych metod leczenia dla pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie. Wszystkie badania dla awatrombopagu, a także badania FIT 1 i 2 przeprowadzono, gdy eltrombopag i romiplostym były już zarejestrowane do leczenia ITP. Z tego powodu, pacjenci z niezadowalającymi wynikami nie musieli kontynuować stosowania placebo, jak to było w poprzednich badaniach przeprowadzonych w czasie, gdy nie było dostępnych lepszych, alternatywnych terapii. Aby uniknąć stronniczości związanej z niezbalansowaną częstością przerwania leczenia, przeprowadzono NMA w oparciu o szacowany współczynnik częstości (IRR), uwzględniając w ten sposób różnice w czasie trwania leczenia w różnych grupach;

- różnice w definicjach niektórych punktów końcowych w badaniach - uwzględnione badania zostały przeprowadzone zgodnie z różnymi protokołami, miały różne cele i analizowano w nich różne punkty końcowe, co ograniczyło możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej. Dla kliku reprezentatywnych punktów końcowych definicje były na tyle podobne, że możliwe było wykonanie NMA, jednakże pewne rozbieżności w definicjach mogły potencjalnie wpływać na uzyskane wyniki;
- ocena skuteczności klinicznej przeprowadzona w ramach analizy *post-hoc* – w niektórych badaniach kluczowe wyniki z zakresu skuteczności były oceniane retrospektywnie na podstawie wyłącznie dostępnych danych (np.: trwała odpowiedź na leczenie w badaniu RAISE);
- założenia dotyczące szacowania współczynników częstości (IRR) - wskaźniki częstości oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie. Na potrzeby tego oszacowania musiano zatem założyć, że jeden pacjent może mieć tylko jedno zdarzenie, co może nie być prawdą, zwłaszcza w przypadku wyników z zakresu bezpieczeństwa. W związku z tym, analiza ta nie uwzględnia sytuacji, w której jeden pacjent może potencjalnie doświadczyć kilku zdarzeń tego samego rodzaju, dlatego wyniki należy interpretować z należytą ostrożnością. Jednocześnie, z uwagi na to, że przyjęto takie samo podejście dla wszystkich badań, teoretycznie nie powinno ono sprzyjać żadnej z ocenianych interwencji;
- do NMA włączano badania bez względu na status splenektomii u pacjentów, wyniki dla wszystkich punktów końcowych podano w populacji ogólnej niezależnie od komparatora, co stanowi pewne ograniczenie w przypadku romiplostymu, który stanowi komparator jedynie w populacji pacjentów po nieskutecznej splenektomii.

Ograniczenia meta-analizy sieciowej Deng i wsp. 2021 [42]:

- niejasne kryteria włączenia do przeglądu/meta-analizy pod względem przyczyn trombocytopenii – w kryteriach włączenia Autorzy wskazują na ITP, natomiast w innych sekcjach oraz w ostatecznie włączonych badaniach uczestniczyli również pacjenci z innymi przyczynami trombocytopenii (np. w przypadku części badań dla awatrombopagu pacjenci z małopłytkowością spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby);
- niejasne czy wyniki były wyodrębnione ze względu na podłoże trombocytopenii (nie podano cytacji czy akronimów badań, które zostały uwzględnione w analizach dla poszczególnych punktów końcowych); w analizie pacjentów z odpowiedzią płytkową prawdopodobnie nie uwzględniano różnic w definicjach tego punktu końcowego pomiędzy badaniami, co mogło istotnie wpłynąć na uzyskane wyniki;
- nie odniesiono się do dawkowań poszczególnych analizowanych leków oraz różnic w okresach leczenia pomiędzy badaniami (czas leczenia we włączonych badaniach wahał się od 7 dni do 6 miesięcy).

Ograniczenia pozostałych przeglądów systematycznych:

- Yang i wsp. 2019 [43] – w opracowaniu, ze względu na datę przeszukania nie uwzględniono najnowszego badania dla awatrombopagu (AVA-302); z uwagi na brak dostępnych danych, brak było możliwości przeprowadzenia analizy profilu bezpieczeństwa awatrombopagu;
- Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24]); do przeglądu włączano badania uwzględniające pacjentów niezależnie od czasu trwania ITP (przy czym w większości badań uczestniczyli chorzy z przewlekłą ITP; włączano również badania, w których stosowano inne niż zarejestrowane dawki terapii przeciwko ITP;
- Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45] - do przeglądu włączano badania uwzględniające pacjentów niezależnie od wieku (dorośli i dzieci) oraz czasu trwania ITP (przy czym w większości badań uczestniczyli chorzy z przewlekłą ITP; włączano również badania, w których stosowano inne niż zarejestrowane dawki terapii przeciwko ITP;
- Li i wsp. 2019 [46] – w opracowaniu uwzględniono szeroką populację pacjentów leczonych awatrombopagiem (z małopłytkowością niezależnie od przyczyny, w tym ITP);
- Długosz-Danecka i wsp. 2019 [47] – przegląd systematyczny bez meta-analizy, o charakterze opisowym; uwzględniona szeroką populacja pacjentów stosujących awatrombopag w różnych wskazaniach w tym w ITP;
- Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37], Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39] - przegląd systematyczny bez meta-analizy, o charakterze opisowym.

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

11. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Awatrombopag, będący agonistą receptora trombopoetyny jest skuteczny w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporną na inne metody leczenia. Lek stosowany jest doustnie, w postaci tabletek powlekanych, dzięki czemu może być przyjmowany w domu przez pacjentów.

II. W badaniu III fazy, AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24], wykazano znaczną przewagę analizowanej interwencji nad placebo, pod względem skumulowanej liczby tygodni z odpowiedzią płytkową, niższego ryzyka przerwania terapii z powodu nieskuteczności a także wyższej szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym odpowiedzi trwałej oraz całkowitej. Przeprowadzona analiza skorygowana o czas ekspozycji wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa awatrombopagu i placebo tj. brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy awatrombopagiem a placebo pod względem częstości występowania TEAE, TEAE związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich/poważnych zdarzeń niepożądanych czy TEAE prowadzących do zmiany dawkowania [5]-[24].
Wyniki badania II fazy Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] pozostają spójne z wynikami badania AVA-302, i wskazują na przewagę awatrombopagu nad placebo w zakresie skuteczności klinicznej.

[redacted]Na podstawie wyników badania RCT AVA-305 [1]-[4] wykazano, że skuteczność awatrombopagu i eltrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporną na inne metody leczenia jest porównywalna [redacted]

IV. Wyniki meta-analizy sieciowej Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41] przeprowadzonej w populacji pacjentów z ITP z niezadowalającą odpowiedzią na inne terapie, wskazują, że zastosowanie awatrombopagu w porównaniu z placebo wiąże się z większą szansą na uzyskanie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, redukcją stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP i mniejszą częstością krwawień o dowolnym nasileniu. Po uwzględnieniu czasu ekspozycji na lek, nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących awatrombopag w porównaniu z placebo. Wyniki porównania z komparatorami wskazują na porównywalną skuteczność awatrombopagu z eltrombopagiem i romiplostymem w zakresie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, potrzeby zastosowania leczenia ratunkowego, redukcji stosowanych

jednocześnie terapii przeciwko ITP i epizodów krwawienia o nasileniu 2-4 stopnia wg skali WHO. Terapia awatrombopagiem, po skorygowaniu o czas ekspozycji może natomiast wiązać się ze zmniejszoną częstością krwawień niezależnie od stopnia nasilenia w porównaniu z eltrombopagiem i romiplostymem. Nie odnotowano różnic pomiędzy awatrombopagiem a komparatorami w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

V. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na wysoką skuteczność awatrombopagu w zakresie zwiększenia liczby płytek krwi, w tym u pacjentów wcześniej leczonych eltrombopagiem i/lub romiplostymem [33], [34]-[35], [38]-[39] oraz dłuższy czas pozostania na terapii w porównaniu z eltrombopagiem i romiplostymem [36]-[37]. Utrata odpowiedzi na leczenie jednym TPO-RA nie powinna wykluczać więc możliwości podjęcia terapii innym lekiem z tej grupy [33], [34]-[35], [38]-[39].

VI. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w formie tabletek powlekanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych wskazuje na akceptowany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Ogólny charakter i częstość poszczególnych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zgodne z przewidywanymi po leczeniu agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA). Co jednak istotne, zastosowanie komparatora – eltrombopagu, wiązać się może ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu hepatotoksyczności, natomiast w przypadku awatrombopagu w analizie zbiorczej [61] uwzględniającej pacjentów z ITP leczonych awatrombopagiem nie stwierdzono występowania istotnej klinicznie hepatotoksyczności. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Doptelet®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku pacjentów z chorobą wątroby klasy C (według skali Child-Pugh) oraz czynnikami ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [25]-[32], [57]-[62].

VII. Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych [43]-[49] są ogólnie spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają głównie się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, w tym chorych opornych na poprzednie terapie. Wyniki porównań pośrednich wskazują, że skuteczność awatrombopagu jest porównywalna z eltrombopagiem i romiplostymem, w zakresie osiągnięcia ogólnej i wczesnej odpowiedzi na leczenie [43].

VIII. Podsumowując, awatrombopag, będący doustnym małocząsteczkowym agonistą receptorów dla trombopoetyny jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu

dorosłych pacjentów z przewlekłą, pierwotna małopłytkowością immunologiczną, oporną na inne metody leczenia. Lek ten stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego i działa addytywnie z trombopoetyną, powodując zwiększoną produkcję płytek krwi. Skuteczność kliniczna awatrombopagu jest porównywalna z komparatorami, tj. eltrombopagiem i romiplostymem. Profil bezpieczeństwa awatrombopagu jest porównywalny z placebo, a charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zgodne z przewidywanymi po leczeniu agonistami receptora trombopoetyny w populacji pacjentów z ITP. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, refundacja awatrombopagu pozwoli zwiększyć gamę skutecznych opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z przewlekłą ITP.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania pierwotne

RCT awatrombopag vs eltrombopag + faza przedłużona

[1] Eisai. SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT (E5501-G000-305) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 versus Eltrombopag, in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) Version Final v 1.0; 22 Dec 2014 [Raport dostarczony przez Zamawiającego; Data in File].

[2] Tarantino MS, Vredenburg M, Tian W i wsp. Efficacy analyses from the immune thrombocytopenia (ITP) clinical development program for avatrombopag: Comparisons with placebo and eltrombopag. Blood 2020 136:SUPPL 1 (23-24). https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/23/472347/Efficacy-Analyses-from-the-Immune-Thrombocytopenia (listopad 2021).

[3] NCT01433978 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01433978 (listopad 2021).

[4] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000831-10/BE (listopad 2021).

RCT, awatrombopag 20 mg/dobę vs placebo + faza przedłużona

[5] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J i wsp. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479-490.

[6] Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. Platelets. 2021 Feb 14;1-8.

[7] Recht M, Dixon A, Aggarwal K, Vredenburg M. Corticosteroid reduction or discontinuation after initiation of avatrombopag treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020 4: SUPPL 1: 705-706.

[8] Recht M, Dixon A, Aggarwal K, Vredenburg M. Corticosteroid reduction or discontinuation after initiation of avatrombopag treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). HemaSphere 2020 4 Supplement 1 (766-).

[9] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J i wsp. Avatrombopag demonstrates superiority to placebo for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hemasphere, 2018, 2: 280.

[10] Al-Samkari H, Aggarwal K, Vredenburg M i wsp. Long-term response rates in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with avatrombopag: Additional analyses from a phase 3 study and its extension phase. Blood 2019 134 Supplement 1. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2356/423003/Long-Term-Response-Rates-in-Patients-with-Chronic (listopad 2021).

[11] Nagalla S, Vredenburg M, Tian W, Allen LF. Platelet response to avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: additional analyses from a phase 3 study and its extension. Blood, 2019, 134; 1071. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1071/426614/Platelet-Response-to-Avatrombopag-in-Patients-with (listopad 2021).

[12] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J i wsp. Avatrombopag, a novel oral thrombopoietin receptor agonist, demonstrates superiority to placebo for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in a phase 3. Blood, 2017, 130 https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/17/79570/Avatrombopag-a-Novel-Oral-Thrombopoietin-Receptor (listopad 2021).

[13] Altomare I, Vredenburg M, Tian W, Aggarwal K. Achieving clinically relevant platelet count response thresholds with avatrombopag (AVA) in immune thrombocytopenia (ITP). HemaSphere 2020 4 Supplement 1 (767-).

[14] Altomare I, Vredenburg M, Tian W, Aggarwal K. Achieving clinically relevant platelet count response thresholds with avatrombopag (AVA) in immune thrombocytopenia (ITP). Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020 4:SUPPL 1 (684-685).

[15] Maitland H, Aggarwal K, Vredenburg M i wsp. Response to avatrombopag (AVA) in chronic immune thrombocytopenia:

Alternative efficacy measures. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020; 4(SUPPL 1):691.

[16] Maitland H, Aggarwal K, Vredenburg M i wsp. Response to avatrombopag (AVA) in chronic immune thrombocytopenia: Alternative efficacy measures. HemaSphere 2020 4 Supplement 1 (766-767).

[17] McCrae KR, Allen LF, Aggarwal K i wsp. Comparable avatrombopag (AVA) efficacy in patients with chronic immune thrombocytopenia (c-ITP) following failure of prior thrombopoietin receptor agonist (TPOra) treatment. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2019 3 Supplement 1 (646-). https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263602/michael.vredenburg.comparable.avatrombopag.28ava29.efficacy.in.patients.with.html?f=listing%3D5%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Atopic%3D21465 (listopad 2021).

[18] Blinder M, Vredenburg M, Tian W i wsp. Consistent efficacy demonstrated by avatrombopag in immune thrombocytopenia (ITP) regardless of the number of lines of prior itp treatment. Blood 2020 136:SUPPL 1 (32-33) https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/32/470621/Consistent-Efficacy-Demonstrated-By-Avatrombopag (listopad 2021).

[19] Jain S, Wojdyla M, Vredenburg M i wsp. Durability of initial platelet count response in patients treated with avatrombopag for immune thrombocytopenia (ITP): Post-HOC results from a phase 3 clinical study. Blood 2020 136:SUPPL 1 (22-23) https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/22/472339/Durability-of-Initial-Platelet-Count-Response-in (listopad 2021).

[20] Jain S, Wojdyla M, Bernheisel C i wsp. Durability of platelet count response in patients treated with avatrombopag for immune thrombocytopenia (itp): post-hoc results from the phase 3 core and open-label extension study. Hemasphere, 2021, 5(SUPPL 2), 550-551.

[21] Jain S, Wojdyla M, Bernheisel C i wsp. Durability of platelet count response in patients treated with avatrombopag for immune thrombocytopenia (ITP): Post-hoc results from the phase 3 core and open-label extension study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2021 5:SUPPL 2. https://abstracts.isth.org/abstract/durability-of-platelet-count-response-in-patients-treated-with-avatrombopag-for-immune-thrombocytopenia-itp-post-hoc-results-from-the-phase-3-core-and-open-label-extension-study/ (listopad 2021)

[22] Al-Samkari H, Tian W, Kuter D i wsp. Baseline endogenous thrombopoietin concentrations and response to avatrombopag in immune thrombocytopenia. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2019 3 Supplement 1 (638-639) https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263585/david.kuter.baseline.endogenous.thrombopoietin.concentrations.and.response.to.html (listopad 2021).

[23] NCT01438840 https://clinicaltrials.gov/show/NCT01438840 (listopad 2021)

[24] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000830-12/NL (listopad 2021) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000830-12/results (listopad 2021).

RCT (AKR-501-CL-003) awatrombopag różne dawki w tym 20 mg/dobę vs placebo + faza rozszerzona

[25] Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM i wsp. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2014;123(25):3887-94.

[26] Bussel JB, Zhang J, Tang S i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial on the efficacy, safety and tolerability of E5501 (AKR501) in subjects with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Blood, 2010, 116(21). https://ashpublications.org/blood/article/116/21/71/70184/A-Randomized-Double-Blind-Placebo-Controlled-Phase (listopad 2021).

[27] Bussel JB, Zhang J, Tang S i wsp. Efficacy, safety and tolerability of E5501 (AKR501) in a 6-month extension study in subjects with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Blood 2010 116:21 https://ashpublications.org/blood/article/116/21/3695/67684/Efficacy-Safety-and-Tolerability-of-E5501-AKR501 (listopad 2021).

[28] Bussel J, Zhang Y, Tang S i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase ii trial on the efficacy, safety and tolerability of E5501 (AKR501) in subjects with chronic immune thrombocytopenia (CITP). Haematologica, 2011, 96, 223.

[29] Bussel J, Zhang Y, Tang S i wsp. A phase II 6-month extension study of the efficacy, safety and tolerability of E5501 (AKR501)

in subjects with chronic immune thrombocytopenia (cITP). Haematologica, 2011, 96, 90-91.

[30] Bussel JB, Zhang J, Tang S i wsp. Efficacy, safety and tolerability of E5501 (AKR501) in a 6-month extension study in subjects with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Blood, 2010, 116(21). https://ashpublications.org/blood/article/116/21/3695/67684/Efficacy-Safety-and-Tolerability-of-E5501-AKR501 (listopad 2021).

[31] https://clinicaltrials.gov/show/NCT00441090 (faza RCT) (listopad 2021).

[32] https://clinicaltrials.gov/show/NCT00625443 (faza przedłużona) (listopad 2021).

Badania o niższej wiarygodności

[33] Al-Samkari H, Kuter DJ. Relative potency of the thrombopoietin receptor agonists eltrombopag, avatrombopag and romiplostim in a patient with chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(2):168.

[34] Lee EJ, Seshadri M, Bussel JB i wsp. Clinical outcomes in patients with immune thrombocytopenia treated with all 3 approved thrombopoietin receptor agonists. Blood 2020 136:SUPPL 1 (18-19) https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/18/472388/Clinical-Outcomes-in-Patients-with-Immune (listopad 2021).

[35] Lee EJ, Seshadri M, Bussel JB. Clinical outcomes in eight patients with immune thrombocytopenia each treated with the three approved thrombopoietin receptor agonists. Am J Hematol. 2021;96(10):E373-E376 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.26277 (listopad 2021).

[36] Vredenburg M, Kolodny S, Wojdyla M i wsp. Length of thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment and persistence in immune thrombocytopenia (ITP): Real world united states claims analyses. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2021 5:SUPPL 2. https://abstracts.isth.org/abstract/length-of-thrombopoietin-receptor-agonist-tpo-ra-treatment-and-persistence-in-immune-thrombocytopenia-itp-real-world-united-states-claims-analyses/ (listopad 2021)

[37] Vredenburg M, Kolodny S, Wojdyla M i wsp. Length of thrombopoietin receptor agonist (tpo-ra) treatment and persistence in immune thrombocytopenia (itp): Real world United States Claims Analyses. HemaSphere 2021 5:SUPPL 2 (552-).

[38] Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T i wsp. Switching from eltrombopag or romiplostim to avatrombopag in immune thrombocytopenia: A multicenter study of U.S. ITP referral centers. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2021 5:SUPPL 2. https://abstracts.isth.org/abstract/switching-from-eltrombopag-or-romiplostim-to-avatrombopag-in-immune-thrombocytopenia-a-multicenter-study-of-u-s-itp-referral-centers/ (listopad 2021)

[39] Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T i wsp. A multicenter u.s. Study of avatrombopag switch therapy following prior eltrombopag or romiplostim. HemaSphere 2021 5:SUPPL 2 (548-).

B. Opracowania wtórne

Przeglądy systematyczne z meta-analizą

[40] Koo Wilson. Network meta-analysis of efficacy and safety of avatrombopag versus comparators in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment. Version 3 (30-11-2020) + Technical Report for Systematic literature review of AVA for treating immune thrombocytopenic purpura (IT) version 1. 31.07.2021 [opracowanie dostarczone przez Zamawiającego].

[41] Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J i wsp. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Adv Ther https://doi.org/10.1007/s12325-021-01752-4 [opracowanie częściowo dostarczone przez Zamawiającego].

[42] Deng J, Hu H, Huang F i wsp. Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. Front Pharmacol. 2021;12:704093.

[43] Yang R, Lin L, Yao H i wsp. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. Hematology. 2019;24(1):290-299.

[44] Birocchi S, Podda GM, Manzoni M i wsp. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune

thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. Platelets. 2021;32(2):216-226.

[45] Birocchi S, Podda GM, Manzoni M i wsp. A systematic review and metaanalysis of the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2019 3 Supplement 1 (640-).

[46] Li C, Li X, Huang F i wsp. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2019;10:829. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018102888 (listopad 2021).

Przeglądy systematyczne bez meta-analizy

[47] Długosz-Danecka M, Zdziarska J, Jurczak W. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(4):327-339.

[48] Markham A. Avatrombopag: A Review in Thrombocytopenia. Drugs. 2021;81(16):1905-1913.

[49] Parvu A, Orasan OH, Pop SV i wsp. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in modern treatment of immune thrombocytopenia. Farmacia 2021 69:2 (219-230).

Analizy zbiorcze - zestawienie wyników z eltrombopagiem

[50] Birhiray R, Amin Z, Aggarwal K i wsp. Pooled safety analysis of avatrombopag (AVA) from clinical trials. Hemasphere, 2020, 4, 760-761.

[51] Birhiray R, Amin Z, Aggarwal K i wsp. Pooled safety analysis of avatrombopag (AVA) from clinical trials. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2020 4:SUPPL 1 (693-) https://abstracts.isth.org/abstract/pooled-safety-analysis-of-avatrombopag-ava-from-clinical-trials/ (listopad 2021).

C. Badania w toku

[52] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638829 (listopad 2021).

[53] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04993885 (listopad 2021)

[54] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04890041 (listopad 2021)

[55] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04949009 (listopad 2021)

[56] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04943042 (listopad 2021)

D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

[57] ChPL Doptelet https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_pl.pdf (listopad 2021).

[58] EPAR – streszczenie https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/doptelet-epar-medicine-overview_pl.pdf Pełny raport https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (listopad 2021).

[59] Plan zarządzania ryzykiem https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/doptelet-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (listopad 2021).

FDA

[60] Ulotka FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210238s006lbl.pdf (listopad 2021).

Analizy zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa awatrombopagu:

[61] Bussel J, Allen LF, Aggarwal K i wsp. Lack of clinically significant hepatotoxicity in patients with chronic immune thrombocytopenia (c-ITP) treated with the novel, oral thrombopoietin receptor agonist avatrombopag-pooled safety analysis of four clinical trials. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2019 3 Supplement 1 (647-648) https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263604/michael.vredenburg.lack.of.clinically.significant.hepatotoxicity.in.patients.html (listopad 2021).

[62] Piatek CI, Jamieson B, Vredenburg M. Characterization of thromboembolic events occurring during the avatrombopag

immune thrombocytopenia (ITP) clinical development program. Blood 2020 136:SUPPL 1 (39-) https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/39/470660/Characterization-of-Thromboembolic-Events (listopad 2021).

E. Badania pierwotne wykluczone

<u>Badania pierwotne dla awatrombopagu - wykluczone</u>

Nieodpowiednia populacja

[63] Kuter DJ, Allen LF. Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results of two double-blind, dose-rising, placebo-controlled Phase 1 studies. Br J Haematol. 2018;183(3):466-478.

[64] Terrault NA, Hassanein T, Howell CD i wsp. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. J Hepatol. 2014;61(6):1253-9.

[65] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516967?term=avatrombopag&draw=2&rank=7

[66] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003232-24/FR

Opis przypadku, nieodpowiednia populacja - trombocytopenia niespowodowana czynnikiem immunologicznym a gruczolakorakiem jelita

[67] Zahra FT, Ajmal Z, Ashraf MF, Martin TC. A rare case of immune thrombocytopenic purpura as initial presentation of right-sided colon cancer. American Journal of Gastroenterology 2020 115:SUPPL (S943-S944) https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/10001/S1824_A_Rare_Case_of_Immune_Thrombocytopenic.1825.aspx

Porównanie AWA, ELT i ROM, ale nieodpowiednie punkty końcowe i metodyka badania

[68] Karaev MI, Kruse A, Morrisey M i wsp. Effects of anti-glycoprotein antibodies on response of immune thrombocytopenia patients to thrombopoietin receptor agonists and on megakaryocytes viability. Blood 2015 126:23 (1048-).

Brak uwzględnienia wyników dla wnioskowanej interwencji

[69] Moulis G, Rueter M, Lafaurie M, Lapeyre-Mestre M. Eltrombopag for immune thrombocytopenia in adult patients in the real-world in France. Final results of the Elextra study. Abstract #2662. Presented at the 2020 American Society of Hematology Annual Meeting, December 7, 2020.

Omówienie wyników badań innych autorów

[70] Stasi R. Avatrombopag maleate. Thrombopoietinreceptor agonist treatment of thrombocytopenia. Drugs of the Future 2012 37:5 (309-314)

Brak wyodrębnionych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla awatrombopagu

[71] Garabet L, Lee S, Mowinckel MC i wsp. Effect of thrombopoietin receptor agonists on coagulation and platelet activation in patients with immune thrombocytopenia. Haematologica 2015 100 SUPPL. 1 (568-)

[72] Ghanima W, Geyer JT, Lee CS i wsp. Bone marrow fibrosis in immune thrombocytopenia (ITP) patients treated with thrombopoietin receptor agonists (TRA)-a single center long-term follow-up. Blood 2013 122:21.

[73] Kruse A, Morrissey P, Tchatchouang C i wsp. Thrombopoietic agents increase platelet counts more effectively in ITP patients with higher platelet production prior to treatment. Haematologica 2014 99 SUPPL. 1 (207-208).

[74] Basciano PA, Giannakakou P, Bussel JB. Immune Thrombocytopenia (ITP) and Hβ-1 tubulin: The Arg307 his substitution leads to increased treatment failures and increased platelet turnover. Blood 2011 118:21.

[75] Ruiz-Negrón N, Crook J, Rondina MT, et al. Comparing the risk of complications for second-line treatments of immune thrombocytopenia in veterans: a U.S. national study. Abstract #85. Presented at the 2019 American Society of Hematology Annual Meeting, December 7, 2019; Orlando, FL.

Brak zastosowania analizowanej interwencji jako głównego leku stosowanego w badaniu (awatrombopag był dopuszczony do stosowania jako terapia bazowa, a nie jako oceniana interwencja)

[76] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004103-12/BG

<u>Badania pierwotne wykluczone z porównania pośredniego/NMA</u>

Nieodpowiednia populacja - pacjenci z pierwotną lub wtórną małopłytkowością immunologiczną, przed zabiegiem chirurgicznym, nieodpowiednia porównanie – eltrombopag vs immunoglobulina

[77] Arnold DM, Heddle NM, Cook R i wsp. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial. Lancet Haematol. 2020;7(9):e640-e648.

Badanie nierandomizowane, obserwacyjne, retrospektywne

[78] Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ i wsp. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. Blood. 2020;136(26):3056-3061.

Badanie nierandomizowane, jednoramienne

[79] Lucchini E, Palandri F, Volpetti S i wsp. Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. Br J Haematol. 2021;193(2):386-396.

Nieodpowiednia metodyka – opracowanie wtórne oparte na analizie zbiorczej kilku badań klinicznych

[80] Kuter DJ, Arnold DM, Rodeghiero F i wsp. Safety and efficacy of self-administered romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials. Am J Hematol. 2020;95(6):643-651.

Publikacja dodatkowa do badania Yang 2016 (NCT01762761) uwzględnionego w przeglądzie systematycznym Wilson, ale wykluczonego z NMA, z wynikami z otwartej części badania, w której wszyscy pacjenci mogli stosować jedynie eltrombopag

[81] Liu X, Hou M, Li J i wsp. Efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia: stage 2 results from a multicenter phase III study. Platelets 2020.

Nieodpowiednia populacja – pacjenci nowozdiagnozowani lub z przetrwałą ITP, abstrakt

[82] Rodeghiero, I Pabinger, D Selleslag i wsp. Romiplostim increases and maintains platelet counts in adults with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia (ITP) who have not undergone splenectomy. Haematologica the hematology journal, 2012, 97(Suppl 1).

Badanie w którym eltrombopag porównywano z nieodpowiednim komparatorem (rekombinowaną ludzką trombopetyną), nieodpowiednia początkowa dawka eltrombopagu, krótki czas fazy RCT (tylko 2 tygodnie)

[83] Mei H, Xu M, Yuan G i wsp. A multicentre double-blind, double-dummy, randomised study of recombinant human thrombopoietin versus eltrombopag in the treatment of immune thrombocytopenia in Chinese adult patients. Br J Haematol. 2021;195(5):781-789.

F. Opracowania wtórne wykluczone

Nieodpowiednie wskazanie – pacjenci z trombocytopenią spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby

[84] Saab S, Brown RS Jr. Management of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease. Dig Dis Sci. 2019;64(10):2757-2768.

Nieodpowiednie wskazanie

[85] Desborough M JR, Hadjinicolaou AV, Chaimani A i wsp. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD012055.

Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą

[86] Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. Eur J Haematol. 2019;103(6):531-541.

[87] Shirley M. Avatrombopag: First Global Approval. Drugs. 2018;78(11):1163-1168.

[88] Bankston PC, Al-Horani RA. New Small Molecule Drugs for Thrombocytopenia: Chemical, Pharmacological, and Therapeutic Use Considerations. Int J Mol Sci. 2019;20(12):3013.

[89] Metjian A, Abrams CA. New insights and therapeutics for immune-mediated thrombocytopenia. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(1):71-84.

[90] Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Biologic aspects of thrombopoietin and the development of novel thrombopoietic agents for clinical use. Curr Drug Discov Technol. 2007;4(3):162-73.

[91] Cheloff AZ, Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. J Blood Med. 2019;10:313-321.

[92] Al-Samkari H, Kuter DJ. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719841735.

[93] Dou X, Yang R. Current and emerging treatments for immune thrombocytopenia . Expert Rev Hematol. 2019;12(9):723-732.

[94] Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. Drugs. 2021;81(11):1285-1305.

[95] Kuter DJ. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. Blood Rev. 2021;100909.

Brak uwzględnienia analizowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu

[96] Yan Zeng, Xin Duan, Jiajun Xu, Xun Ni. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database of Systematic Reviews2011, Issue 7. Art. No.: CD008235.

W momencie publikacji opracowania dostępne były jedynie badania na zdrowych ochotnikach dotyczące awatrombopagu, brak uwzględnienia badań w analizowanym wskazaniu

[97] Stasi R, Evangelista ML, Amadori S. Novel thrombopoietic agents: a review of their use in idiopathic thrombocytopenic purpura. Drugs. 2008;68(7):901-12.

W przeglądzie systematycznym poszukiwano ale finalnie nie zidentyfikowano/uwzględniono badań dotyczących zastosowania awatrombopagu w czasie ciąży u pacjentek z ITP, w odniesieniu do wpływu awatrombopagu na ciążę i płód przedstawiono jedynie wyniki badań prowadzonych na zwierzętach

[98] Agarwal N, Mangla A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy: a narrative review. Ther Adv Hematol. 2021;12:20406207211001139.

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

[99] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/ (listopad 2021).

[100] Wytyczne Cochrane Collaboration,www.cochrane.org (listopad 2021).

[101] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.

[102] Rozporządzenie Ministra Zdrowia dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf (listopad 2021)

[103] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.

[104] Analiza Problemu Decyzyjnego dla awatrombopagu (produkt leczniczy Doptelet®) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z.o.o., Sp. Komandytowa.

[105] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM i wsp. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood advances. 2019;3(23):3829-3866. https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for. (listopad 2021).

[106] Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H i wsp. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncology research and treatment. 2018;41(Suppl. 5):1-30.

[107] Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K i wsp. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów, Pol Arch Med Wewn. 2010;120(Suppl): 2-28.

[108] Provan D, Arnold BM, Busel JB i wsp. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood advances. 2019;3(22): 3780-3817.

https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the. (listopad 2021).

[109] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology, 1997; 50(6): 683–691.

[110] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

[111] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. British Medical Journal, 2003; 326(7387): 472.

[112] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. Medical Care, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.

[113] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. International Journal of Clinical Practice, 2009; 63(6):841-854.

[114] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Statistics in Medicine, 2004; 23(20): 3105-3124.

[115] Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Adv Ther. 2015;32(10):875-887. doi:10.1007/s12325-015-0251-z.

[116] Analiza weryfikacyjna. Produkt leczniczy Nplate® (romiplostym). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/096/AWA/096_AWA_OT_4331.21.2019_Nplate_dorosli_BIP_2019.10.04.pdf. (listopad 2021).

[117] Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W i wsp. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. EClinicalMedicine. 2019;14:80-87. doi:10.1016/j.eclinm.2019.07.015

[118] OrphaNET. Immune trombocytopenia. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=3002. (listopad 2021).

[119] Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2017. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. 2017:1794. ISBN 978-83-7430-517-4.

[120] National Organisation for Rare Disorders. Immune Thrombocytopenia. https://rarediseases.org/rare-diseases/immune-thrombocytopenia/#supporting-organizations. (listopad 2021).

[121] NFZ. Statystyka. https://statystyki.nfz.gov.pl/. (listopad 2021).

[122] Ministerstwo Zdrowia. Choroby rzadkie. https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie. (listopad c 2021).

[123] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16. doi:10.3390/jcm6020016.

[124] Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf (listopad 2021).

[125] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nplate® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pl.pdf (listopad 2021).

[126] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T i wsp. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2019;113(11), 2386-2393. https://ashpublications.org/blood/article/113/11/2386/109971/Standardization-of-terminology-definitions-and. (listopad 2021).

[127] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

[128] Proponowany zmodyfikowany program lekowy B.97 „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)".

[129] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-

refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r (listopad 2021).

[130] Ważna E. Płytki krwi jako regulatory procesów odpornościowych. Postepy Hig Med Dosw. (online), 2006; 60: 265-277.

[131] Karlikowska M. Małopłytkowość. Medycyna Praktyczna dla pacjentów 2017. https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170467,maloplytkowosc (marzec 2020).

[132] Lee E-J, Lee AI. Thrombocytopenia. Prim Care. 2016;43(4):543-557. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866576/ (listopad 2021).

[133] Pluta J, Trzebicki J. Małopłytkowość — najczęstsze zaburzenie hemostazy na OIT. Varia Medica 2019, 3(3): 189–197.

[134] Michelson AD, Smolensky Koganov E, Forde EE i wsp. Avatrombopag increases platelet count but not platelet activation in patients with thrombocytopenia resulting from liver disease. J Thromb Haemost. 2018;16(12):2515-2519.

[135] Frelinger AL, Koganov ES, Forde EE i wsp. Avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist, increases platelet counts without increasing platelet activation in patients with thrombocytopenia due to chronic liver disease. Blood, 2017, 130. https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/290/80447/Avatrombopag-a-Novel-Thrombopoietin-Receptor (listopad 2020).

[136] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F i wsp. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019; 104(6): 1112–1123.

[137] Cheng G, Saleh MN, Marcher C i wsp. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. The Lancet 2011, 377(9763), 393–402.

[138] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN i wsp. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. New England Journal of Medicine 2007, 357(22), 2237–2247. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa073275. (listopad 2021).

[139] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2656 (listopad 2021)

[140] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003; http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (listopad 2021)

[141] Janssens A, Selleslag D, Depaus J i wsp. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. Acta Clin Belg. 2021 Feb 26:1-14. doi: 10.1080/17843286.2021.1876310.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Dostosowanie dawki awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [57].. 45
Tabela 2. Poziomy dawki awatrombopagu w celu dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną [57]. 45
Tabela 3. Zalecana dawka początkowa awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w zależności od jednocześnie stosowanych leków [57]..... 46
Tabela 4. Kluczowe przyczyny uwzględnienia/wykluczenia poszczególnych wyżej wymienionych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla awatrombopagu w rozpatrywanym wskazaniu, tj. pacjentów z przewlekłą ITP, oporna na inne metody leczenia [104], [105], [106], [107], [108], [129]..... 47
Tabela 5. Sposób refundacji komparatorów dla awatrombopagu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na listopad 2021) [129]. 48
Tabela 6. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania awatrombopagu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia. 51
Tabela 7. Podsumowanie metodyki badania o akronimie AVA-305 [1]-[4]. 56
Tabela 8. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych. 60
Tabela 9. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – pacjenci z liczbą płytek krwi <10 x10^9/l oraz pacjenci z liczbą płytek krwi ≥50 x10^9/l. 62
Tabela 10. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową. 63
Tabela 11. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego. 64
Tabela 12. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek pacjentów z krwawieniami. 64
Tabela 13. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych w fazie przedłużonej badania AVA-305. 65
Tabela 14. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – pacjenci z liczbą płytek krwi <10 x10^9/l w fazie przedłużonej badania AVA-305..... 66
Tabela 15. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – odsetek pacjentów z krwawieniami w fazie przedłużonej badania AVA-305. 67
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń/działań niepożądanych. 68
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u >1 chorego) klasyfikowanymi według słownika MedDRA..... 70

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (TEAE) klasyfikowanymi według słownika MedDRA. 73
Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń/działań niepożądanych; faza RCT+faza przedłużona. 74
Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u >1 chorego) klasyfikowanymi według słownika MedDRA, faza RCT+faza przedłużona. 75
Tabela 21. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stosujących wcześniej inne terapie – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (TEAE) klasyfikowanymi według słownika MedDRA; faza RCT+faza przedłużona. 76
Tabela 22. Podsumowanie metodyki badań Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] oraz Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]. 81
Tabela 23. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową. 85
Tabela 24. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – odsetek pacjentów z różnie zdefiniowanymi płytkowymi odpowiedziami na leczenie. 86
Tabela 25. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – liczba płytek krwi. 87
Tabela 26. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – stosowanie dodatkowych terapii. 88
Tabela 27. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – krwawienia, konieczność stosowania leków ratunkowych. 88
Tabela 28. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – przerwanie terapii z powodu braku skuteczności. 89
Tabela 29. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; odsetek pacjentów z płytkową odpowiedzią na leczenie w zależności od punktu czasowego terapii i rożnym czasem trwania odpowiedzi płytkowej. 91
Tabela 30. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową. 93
Tabela 31. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; pacjenci z klinicznie istotną^ płytkową odpowiedzią na leczenie 94
Tabela 32. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, liczba tygodni z klinicznie istotną odpowiedzią płytkową. 95
Tabela 33. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, pacjenci stosujący jednocześnie kortykosteroidy. 96
Tabela 34. Charakterystyka pacjentów otrzymujących awatrombopag, z uwzględnieniem liczby wcześniej stosowanych terapii przeciwko ITP [18]. 97

Tabela 35. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*, w zależności od liczby stosowanych wcześniej terapii przeciwko ITP (<3 lub ≥3). 98
Tabela 36. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie – czas do utraty odpowiedzi na leczenie [19]. 101
Tabela 37. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie – czas do utraty odpowiedzi na leczenie, pacjenci uczestniczący w fazie przedłużonej [20], [21]. 101
Tabela 38. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – analiza *post-hoc*; odsetek pacjentów uzyskujących każdą klasę odpowiedzi płytkowej według wyjściowego poziomu trombopoetyny [22]..... 103
Tabela 39. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych. 104
Tabela 40. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję. 106
Tabela 41. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – profil bezpieczeństwa – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)..... 107
Tabela 42. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – poszczególne zdarzenia niepożądane; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję. 109
Tabela 43. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – ogólny profil bezpieczeństwa; odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych oraz współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję. 110
Tabela 44. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia – odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (które wystąpiły u co najmniej 5 pacjentów) oraz współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję..... 111
Tabela 45. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – pacjenci z płytkową odpowiedzią na leczenie. 114
Tabela 46. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą metodę leczenia – pacjenci z odpowiedzią na leczenie [definicje alternatywne]. 115
Tabela 47. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą metodę leczenia – zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych..... 117
Tabela 48. Skuteczność kliniczna awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą metodę leczenia – wyniki z fazy przedłużonej. 118
Tabela 49. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanych. 120
Tabela 50. Metodyka przeglądu systematycznego Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41]; opisana głównie na podstawie referencji [40]; uzupełniona danymi z referencji [41]..... 124

Tabela 51. Charakterystyka badań zidentyfikowanych dla interwencji stosowanych w leczeniu przewlekłej ITP, w czasie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w opracowaniu Wilson 2020 [40]/ Wojciechowski [41]; zielonym tłem oznaczono badania ostatecznie uwzględnione w obu referencjach, a kolorem szarym – badania uwzględnione tylko w referencji [40]. 128
Tabela 52. Porównanie definicji głównego punktu końcowego w badaniach uwzględnionych w NMA [40]. 135
Tabela 53. Wpływ przedwczesnego przerwania terapii (przedwczesnego przerwania udziału w badaniach) na wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa [40]. 137
Tabela 54. Szacowany czas trwania ekspozycji na oceniana terapie w badaniach włączonych do NMA [40]. 138
Tabela 55. Porównanie definicji trwałej odpowiedzi płytkowej na leczenie w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40]. 139
Tabela 56. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*. 140
Tabela 57. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40], [41]. 141
Tabela 58. Porównanie definicji pacjentów wymagających zastosowania terapii ratunkowej w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40]. 142
Tabela 59. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie odsetka chorych wymagających zastosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*. 143
Tabela 60. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie konieczności stosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40]. 145
Tabela 61. Porównanie definicji redukcji stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40]. 145
Tabela 62. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*.146
Tabela 63. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40], [41]. 147
Tabela 64. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawienia niezależnie od nasilenia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*. 150
Tabela 65. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawień niezapeżnie od stopnia nasilenia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40]. 151
Tabela 66. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*. 152
Tabela 67. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawień stopnia 2-4 wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40]. 154
Tabela 68. Porównanie częstości zgonów w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w NMA [40]. 155
Tabela 69. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40], [41]*. 156
Tabela 70. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP [40]. 157
Tabela 71. Porównanie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych w opracowaniu [40]. 158
Tabela 72. Porównanie częstości występowania zdarzeń związanych z hepatotoksycznością w badaniach uwzględnionych dla poszczególnych interwencji w opracowaniu [40]. 159

Tabela 73. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. 213
Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*, dla zastosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (data ostatniego wyszukiwania: 29.11.2021 roku)..... 214
Tabela 75. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (data ostatniego wyszukiwania: 29.11.2021 roku). 216
Tabela 76. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty..... 223
Tabela 77. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania awatrombopagu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia..... 225
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AVA-305 [1]-[4]. 237
Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24]. 238
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]. 238
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do NMA, na podstawie referencji Wojciechowski i wsp. 2021 [41] (suplement)..... 239
Tabela 82. Charakterystyka pacjentki opisanej w publikacji Al-Samkari i wsp. 2018 [33]. 248
Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lee i wsp. 2020 [34]-[35]. 248
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39]..... 248
Tabela 85. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu awatrombopagu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej. 250
Tabela 86. Skuteczność poszczególnych TPO-RA: eltrombopagu, romiplostymu i awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą, trudną do leczenia ITP [34]-[35]..... 251
Tabela 87. Czas trwania terapii (LOT) dla poszczególnych TPO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu w populacji pacjentów z ITP (ID-10: D69.3 lub D69.49) [36]-[37]..... 254
Tabela 88. *Persistence* (PER) poszczególnych TPO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu w populacji pacjentów z ITP (ID-10: D69.3 lub D69.49) [36]-[37]. 254
Tabela 89. Wskaźniki odpowiedzi płytkowej po przestawieniu na awatrombopag w przypadku braku terapii ratunkowej (wykluczano pacjentów <8 tygodni od otrzymania ratunkowych kortykosteroidów lub <4 tygodni od otrzymania dożylnych immunoglobulin) [38]-[39]..... 255
Tabela 90. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania awatrombopagu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (Doptelet®) [57]. 256
Tabela 91. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE) awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczna (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58]..... 267
Tabela 92. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE) awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, występujących z częstością równą lub większą niż 5% (w kolejności częstości występowania – od najczęstszych do najrzadszych) (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58]..... 268
Tabela 93. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE) awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stopnia 3 lub 4, występujących u przynajmniej 2 pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58]. 269
Tabela 94. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, występujących z częstością równą lub większą niż 2% (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58]. 270

Tabela 95. Tabelaryczne zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania awatrombopagu, eltrombopagu i placebo u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, odnotowanych u 2 lub więcej pacjentów (badania CL-003, CL-004, 302 i 305) [58]. 271
Tabela 96. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych o specjalnym znaczeniu występujących podczas stosowania awatrombopagu, eltrombopagu i placebo u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (badania CL-003, CL-004, 302 i 305) [58]. 272
Tabela 97. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania awatrombopagu, eltrombopagu i placebo (TEAE) u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną prowadzących do przerwania leczenia (badania CL-003, CL-004, 302 i 305) [58]. 278
Tabela 98. Działania niepożądane występujące z częstością ≥ 10% u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną leczonych produktem Doptelet® - zbiorcze dane z badań klinicznych [60]. 286
Tabela 99. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – ogólny profil bezpieczeństwa w czasie fazy RCT i fazy przedłużonej. 290
Tabela 100. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – zdarzenia niepożądane występujące u >10% pacjentów w grupach awatrombopagu (łączne dane dla wszystkich ocenianych dawek) w czasie fazy RCT i fazy przedłużonej. 291
Tabela 101. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanych (występującymi z częstością >10% w którejkolwiek z grup). 292
Tabela 102. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – poważne zdarzenia niepożądane (3. lub 4. stopnia nasilenia), w czasie fazy RCT i fazy przedłużonej. 293
Tabela 103. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię w fazie przedłużonej [32]. 296
Tabela 104. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w fazie przedłużonej [32]. 296
Tabela 105. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ≥2 pacjentów w którejkolwiek z podgrup) oraz działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem (występującymi u ≥2 pacjentów w którejkolwiek z podgrup) w fazie przedłużonej [32]. 297
Tabela 106. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi nieciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w fazie przedłużonej [32]. 298
Tabela 107. Zestawienie zmian odnotowanych w testach czynności wątroby u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych awatrombopagiem [61]. 300
Tabela 108. Zestawienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych odnotowanych w uwzględnionych badaniach u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych awatrombopagiem [62]. 301
Tabela 109. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. 303
Tabela 110. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania awatrombopagu u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. 315
Tabela 111. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych)* [40]. 325

Tabela 112. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 325
Tabela 113. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości zastosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 326
Tabela 114. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości konieczności stosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 326
Tabela 115. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych)* [40]. 327
Tabela 116. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. ... 327
Tabela 117. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości jakiegokolwiek krwawienia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 327
Tabela 118. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości jakichkolwiek krwawień, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 328
Tabela 119. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 328
Tabela 120. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawień stopnia 2-4 wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 328
Tabela 121. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 329
Tabela 122. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 329
Tabela 123. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40]. 330
Tabela 124. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40]..... 331
Tabela 125. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. 331
Tabela 126. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40]. ... 331
Tabela 127. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40]. 332
Tabela 128. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy wystąpienia jakichkolwiek krwawień, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40]. 333
Tabela 129. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy wystąpienia krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40]. 333
Tabela 130. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy krwawień stopnia 2-4 wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40]. 334
Tabela 131. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie AVA-305 [1]-[4] (dotyczy fazy RCT). 335
Tabela 132. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] (dotyczy fazy RCT). 335
Tabela 133. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] (dotyczy fazy RCT). 336
Tabela 134. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. 337

Tabela 135. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE 339
Tabela 136. Ocena metodologii przeglądu systematycznego z meta-analiza sieciową w skali AMSTAR 2*. 339
Tabela 137. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* 341
Tabela 138. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. 344
Tabela 139. Klasyfikacja doniesień naukowych*. 344
Tabela 140. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [101]. 345
Tabela 141. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[127]. 345
Tabela 142. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE 348
Tabela 143. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE 349
Tabela 144. Formularz ekstrakcji danych z badań. 349

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne terapie. 218
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne terapie. 220
Schemat 3. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatorów – eltrombopagu i romiplostymu, użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne terapie. 222

Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba płytek krwi (mediana, kwartyl 1.; kwartyl 3.) w grupie badanej leczonej awatrombopagiem i w grupie kontrolnej stosującej eltrombopag, w czasie 26-tygodniowej randomizowanej fazy badania AVA-305 [1]. 59
Rysunek 2. Liczba płytek krwi (mediana, kwartyl 1.; kwartyl 3.) u pacjentów leczonych awatrombopagiem w ramach fazy przedłużonej badania AVA-305 [1] 65
Rysunek 3. Schemat przebiegu badania Jurczak i wsp. 2018. przedstawiony w referencji [5] (faza główna – RCT oraz faza przedłużona). AVA – awatrombopag, PBO – placebo, EOT – koniec leczenia, ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna, R – randomizacja, qd – raz dziennie. #Podczas wizyty EOT (wizyta 22) pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej i otrzymać terapię awatrombopagiem w sposób niezaślepiony. Pacjentom, którzy nie przeszli do fazy przedłużonej, zmniejszano dawkę i poddano dodatkowej obserwacji. *Pacjenci, którzy przerwali leczenie przedwcześnie, którzy spełnili kryteria braku efektu leczenia, mogli przejść bezpośrednio do otwartej fazy przedłużonej 79
Rysunek 4. Mediana liczby płytek krwi [kwartyl 1, kwartyl 3] w zależności od punktu czasowego w badaniu [25]. 116
Rysunek 5. Sieć utworzona z wykorzystaniem włączonych badań w opracowaniu [40]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab. 134
Rysunek 6. Sieć utworzona z wykorzystaniem włączonych badań w opracowaniu [41]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym. 135
Rysunek 7. Diagram sieciowy dla trwałej odpowiedzi płytkowej na leczenie [40], [41]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym. 140
Rysunek 8. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie szansy na wystąpienie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie (model efektów stałych) [40] (w referencji [41] wartości OR oraz dolna granica 95% CrI były analogiczne jak w referencji [40]; natomiast ze względu na bardzo wysoką wartość nie oszacowano/nie

przedstawiono górnej granicy 95% CrI). AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym. 141
Rysunek 9. Diagram sieciowy dla częstości zastosowania terapii ratunkowej [40]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX - rytuksymab. 142
Rysunek 10. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości stosowania terapii ratunkowych (model efektów stałych) z referencji [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab. * na wykresie A w referencji [40], podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA. 144
Rysunek 11. Diagram sieciowy dla redukcji stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP [40]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, PLC – placebo, ROM – romiplostym. 146
Rysunek 12. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie szansy redukcji stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP (model efektów stałych) [40] (w referencji [41] wartości OR oraz dolna granica 95% CrI były analogiczne jak w referencji [40]; natomiast ze względu na bardzo wysoką wartość nie oszacowano/nie przedstawiono górnej granicy 95% CrI). AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, PLC – placebo, ROM – romiplostym. 147
Rysunek 13. Diagram sieciowy dla ryzyka krwawienia niezależnie od stopnia nasilenia [40]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX - rytuksymab. 149
Rysunek 14. Diagram sieciowy dla ryzyka 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO [40]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX - rytuksymab. 149
Rysunek 15. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości krwawień niezależnie od nasilenia (model efektów stałych) z referencji [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab; * na wykresie A w referencji [40], podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA. 151
Rysunek 16. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości krwawień 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO (model efektów stałych) z referencji [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab; *na wykresie A w referencji [40], podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA. 153
Rysunek 17. Diagram sieciowy dla częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych [40]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX - rytuksymab. 156
Rysunek 18. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (model efektów stałych) [40] (A) oraz referencji [41] (B), w której w sieci nie uwzględniono badań dla rytuksymabu. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab; *na wykresie A w referencji [40], podano, iż obliczanym parametrem był HR, najprawdopodobniej jednak był to parametr IRR [95% CrI], podany w tabeli z analogicznymi wynikami i zgodny z opisem metodyki NMA. 157
Rysunek 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pod względem wieku, w badaniach włączonych do NMA [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib. 240
Rysunek 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pod względem odsetka kobiet, w badaniach włączonych do NMA [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib. 241
Rysunek 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pod względem rasy, w badaniach włączonych do NMA [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib. 242

Rysunek 22. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pod względem liczby stosowanych wcześniej terapii przeciwko ITP, w badaniach włączonych do NMA [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib. 243
Rysunek 23. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pod względem przebytej splenektomii, w badaniach włączonych do NMA [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib. 244
Rysunek 24. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pod względem stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP, w badaniach włączonych do NMA [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib. 245
Rysunek 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pod względem czasu trwania ITP, w badaniach włączonych do NMA [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib. 246
Rysunek 26. Charakterystyka pacjentów pod względem przyczyn przerwania terapii, w badaniach włączonych do NMA [33]. AEs – zdarzenia niepożądane, AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, PLC – placebo; ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab, FOS – fostamatynib, W – tydzień. 247
Rysunek 27. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie częstości redukcji stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP (model efektów stałych) [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, PLC – placebo, ROM – romiplostym. 330
Rysunek 28. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie szansy wystąpienia jakichkolwiek krwawień (model efektów stałych) [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab. 332
Rysunek 29. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania awatrombopagu względem innych terapii, w zakresie szansy wystąpienia krwawień 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO (model efektów stałych) [33]. AVA – awatrombopag, ELT – eltrombopag, FOS – fostamatynib, PLC – placebo, ROM – romiplostym, RTX – rytuksymab. 334

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *primary chronic immune thrombocytopenia*, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (kortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny, u których wykonano splenektomię lub u których wykonanie splenektomii jest przeciwwskazane).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [99] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [102]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [redacted] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [redacted]). Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.11.2021 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination* oraz *w Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline, Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline, Embase i Cochrane Library,* naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących awatrombopagu (produkt leczniczy Doptelet®) stosowanego w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library,* w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do wskazania czy stosowanych wcześniej terapii – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 73. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	*Z uwagi na niewielką liczbę wyników w poszczególnych bazach danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji, nie zastosowano słów kluczowych specyficznych dla problem zdrowotnego - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.*
AND	
Interwencja wnioskowana – awatrombopag (produkt leczniczy Doptelet®)	*Avatrombopag OR Doptelet OR AKR 501 OR AKR501 OR AKR-501 OR YM 477 OR YM477 OR YM-477 OR E5501 compound OR e 5501 OR E5501 OR as 1670542 OR as1670542*
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) - eltrombopag	*eltrombopag OR eltrombopag olamine OR Revolade OR Promacta OR SB-497 115 OR sb 497115 OR sb497115 OR sss 20 OR sss20*
Interwencja opcjonalna (komparator) - romiplostym	*Romiplostim OR Nplate OR AMG531 OR AMG 531 OR Amgen Megakaryopoiesis protein 531 OR remiplistim*
AND	

Słowa kluczowe	
Punkty końcowe	*Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.*
AND	
Metodyka - opracowania [badania] wtórne	*Baza PubMed: Systematic Review, Meta-analysis, Review* *Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Systematic Review, Meta Analysis;* *Baza Cochrane: Word variations have been searched (All text), Cochrane Reviews*
Metodyka - pierwotne badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej	*Baza PubMed:* Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Clinical Study, Observational Study, Case reports, Comparative Study *Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim;* *Baza Cochrane: Word variations have been searched (All text), Trials*
Metodyka - pierwotne badania kliniczne dla komparatorów, użyteczne do porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej	*Baza PubMed:* Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial (wyniki od 2020 roku)* *Baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim;* (wyniki od 2020 roku)* *Baza Cochrane: Word variations have been searched (All text), Trials* (wyniki od 2020 roku)*
AND	
Język	*English, Polish*

*tj. od daty ostatniego przeszukania baz w meta-analizie sieciowej dostarczonej przez Zamawiającego - Wilson 2020 [40]-[41].

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 74. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*, dla zastosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (data ostatniego wyszukiwania: 29.11.2021 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed[1]	Embase[2]	Cochrane[3]
Interwencja wnioskowana				
#1	*Avatrombopag OR Doptelet* [1, 3] *'avatrombopag'/exp OR avatrombopag OR 'doptelet'/exp OR doptelet* [2]	70	293	79
#2	*AKR 501 OR AKR501 OR AKR-501* [1, 3] *akr AND 501 OR akr501 OR 'akr 501'* [2]	77	122	17
#3	*YM 477 OR YM477 OR YM-477* [1, 3] *ym AND 477 OR ym477 OR 'ym 477'* [2]	71	58	32
#4	*E5501 compound OR e 5501 OR E5501* [1, 3] *'e5501 compound' OR 'e 5501' OR e5501* [2]	76	30	57
#5	*as 1670542 OR as1670542* [1, 3] *as AND 1670542 OR as1670542* [2]	3	2	0
#6	***#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5***	**84**	**388**	**153**
Interwencja wnioskowana – opracowania wtórne				
#7	***#6****	47	15	**21**
#8	***#7^***	**45**	**15**	**-**
Interwencja wnioskowana – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie				

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed[1]	Embase[2]	Cochrane[3]
#9	***#6*****	15	141	**131**
#10	***#9^***	**14**	**138**	**-**
Pierwotne badania kliniczne od 2020 roku dla komparatora – eltrombopagu (do porównania pośredniego)				
#11	*eltrombopag OR eltrombopag olamine* [1, 3] *'eltrombopag'/exp OR eltrombopag OR 'eltrombopag olamine'/exp OR 'eltrombopag olamine' OR (('eltrombopag'/exp OR eltrombopag) AND olamine)* [2]	1 006	2 6976	316
#12	*Revolade OR Promacta* [1, 2, 3]	1 007	248	26
#13	*SB-497 115 OR sb 497115 OR sb497115 OR sss 20 OR sss20* [1, 3] *'sb 497' AND 115 OR (sb AND 497115) OR sb497115 OR (sss AND 20) OR sss20* [2]	2 009	2 787	361
#14	***#11 OR #12 OR #13***	2 010	5 675	641
#15	***#14******	33	107	**129**
#16	***#15^***	**29**	**107**	**-**
Pierwotne badania kliniczne od 2020 roku dla komparatora – romiplostymu (do porównania pośredniego)				
#17	*Romiplostim OR Nplate OR remiplistim* [1, 3] *'romiplostim'/exp OR romiplostim OR 'nplate'/exp OR nplate OR 'remiplistim'/exp OR remiplistim* [2]	706	2 339	183
#18	*AMG531 OR AMG 531 OR Amgen Megakaryopoiesis protein 531* [1, 3] *amg531 OR (amg AND 531) OR (amgen AND megakaryopoiesis AND protein AND 531)* [2]	716	228	62
#19	***#17 OR #18***	719	2 371	227
#20	***#19******	5	32	**31**
#21	***#20^***	**5**	**32**	**-**

*Zastosowane filtry w bazie: PubMed = *Systematic Review, Meta-analysis, Review*; Embase = *Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Systematic Review, Meta Analysis;* Cochrane Library = *Word variations have been searched, Cochrane Reviews.*
**Zastosowane filtry w bazie: PubMed = Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; Clinical Trial, Clinical Study, Observational Study, Case reports, Comparative Study; Embase = *Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim;* Cochrane Library = *Word variations have been searched, Trials.*
*** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych*: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; wyniki od 2020 roku;* baza Embase = *Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Records added to Embase 01-01-2020 to 29-11-2021*; baza Cochrane = *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched); Added to Central trials Database from 01/01/2020 to 29/11/2021.*
^język: English, Polish.

Podsumowanie: W pierwszym etapie przeprowadzono szerokie wyszukiwanie opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla awatrombopagu, bez zawężenia dla słów kluczowych dotyczących problemu zdrowotnego i komparatora; takie wyszukiwanie pozwala zidentyfikować wszystkie badania, w tym obserwacyjne, dla analizowanej interwencji. Dzięki temu zidentyfikowano między innymi jedno badanie RCT AVA-305 [1]-[4] uwzględniające porównanie awatrombopagu względem eltrombopagu (przedwcześnie zakończone) oraz dwa badania RCT uwzględniające bezpośrednie porównanie awatrombopagu z placebo: AVA-302 (Jurczak i wsp. 2018) [5]-[24] (w populacji z przewlekłą ITP) oraz Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] (w populacji z przetrwałą lub przewlekłą ITP), natomiast nie odnaleziono badań zawierających porównanie interwencji wnioskowanej z

romiplostymem. W związku z czym rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy analizowaną interwencją a romiplostymem w oparciu o zidentyfikowany przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41], którego celem było porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa awatrombopagu z różnymi terapiami stosowanymi w przewlekłej ITP, opornej na inne metody leczenia (niewystarczająca odpowiedzią na wcześniejsze terapie), w tym romiplostymem i eltrombopagiem. Z uwagi na to, że przeszukanie medycznych baz danych w ww. przeglądzie systematycznym Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41] przeprowadzono w marcu-maju 2020 roku, w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono weryfikację jego aktualności, dokonując przeszukania trzech głównych baz danych (PubMed, EMBASE i Cochrane) z zastosowaniem słów kluczowych dla komparatorów, w poszukiwaniu badań RCT, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, spełniających kryteria włączenia do NMA.
Nie odnaleziono nowych badań dedykowanych komparatorom, spełniających kryteria włączenia do NMA, zatem opracowanie [40]-[41] uznano za aktualne.

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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline, Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących awatrombopagu (produkt leczniczy Doptelet®, tabletki powlekane) stosowanego w przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: *European Hematology Association* (EHA) oraz *American Society of Hematology* (ASH), a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 75. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Doptelet® (awatrombopag) w przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (data ostatniego wyszukiwania: 29.11.2021 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	*Avatrombopag*	**0**
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	*Avatrombopag*	**2**
European Medicines Agency (EMA)	#1	*Avatrombopag*	**41**
Food and Drug Administration (FDA)	#1	*Avatrombopag*	**38**
Health Canada (HC)	#1	*Avatrombopag*	**11**
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	*Avatrombopag*	**0**
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	#1	*Avatrombopag*	**10**

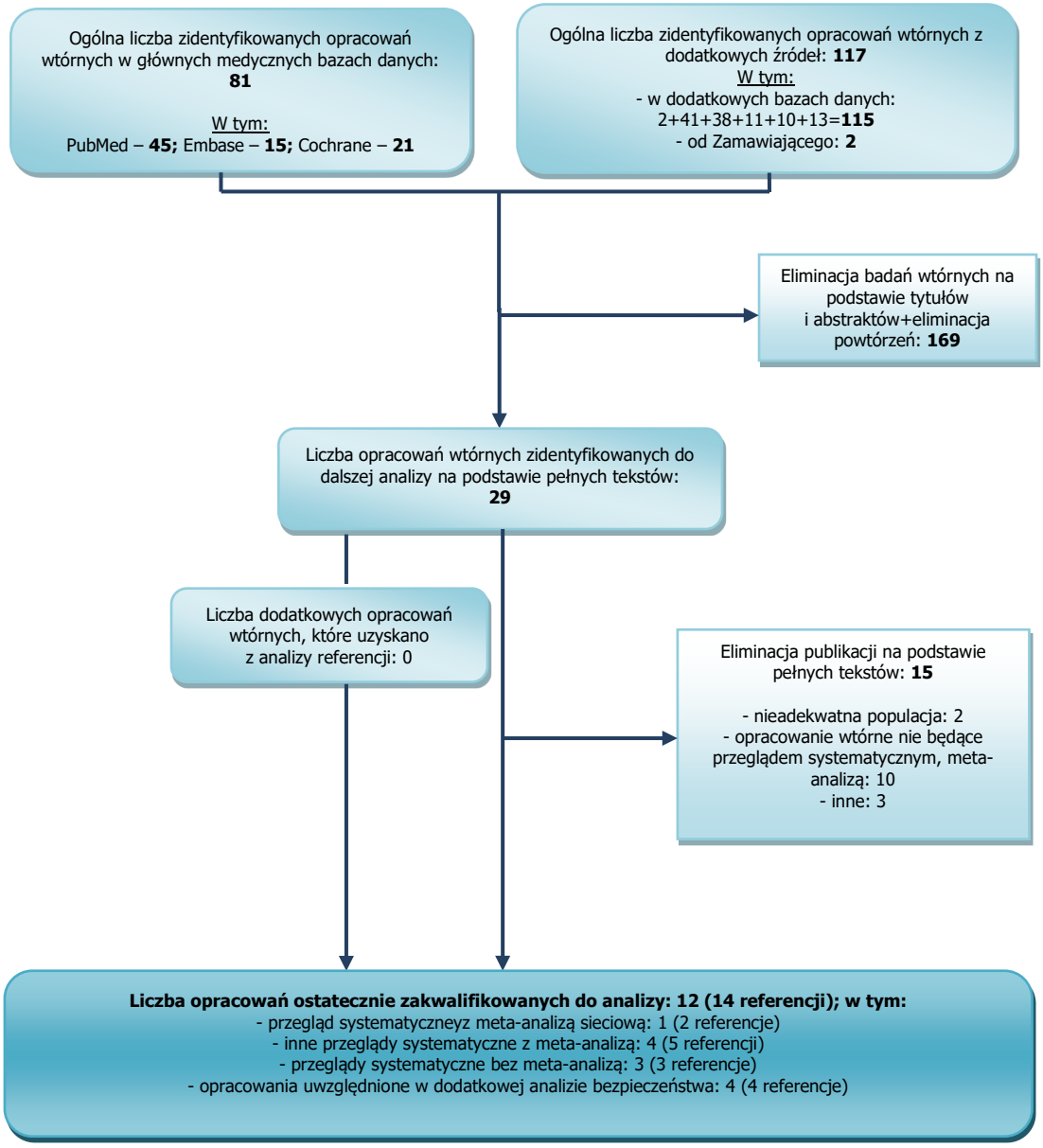
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
(IQWiG)			
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	*Avatrombopag*	**13**
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	*Avatrombopag*	**0**
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	*Avatrombopag*	**0**
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	*Avatrombopag*	**0**
The Uppsala Monitoring Centre	#1	*Avatrombopag*	**0**
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	*Avatrombopag*	**0**
	#2	*Awatrombopag*	**0**
	#3	*Doptelet*	**0**
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	*Avatrombopag*	**43**
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	*Avatrombopag*	**35**
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	*Avatrombopag*	**8**
European Hematology Association, https://ehaweb.org/	#1	*Avatrombopag*	**0**
American Society of Hematology, https://www.hematology.org/	#1	*Avatrombopag*	**26**
Platelet Disorder Support Association https://www.pdsa.org/itp-conference-2019.html	#1	*Avatrombopag*	**19**

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

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej awatrombopagu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla awatrombopagu



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne terapie.

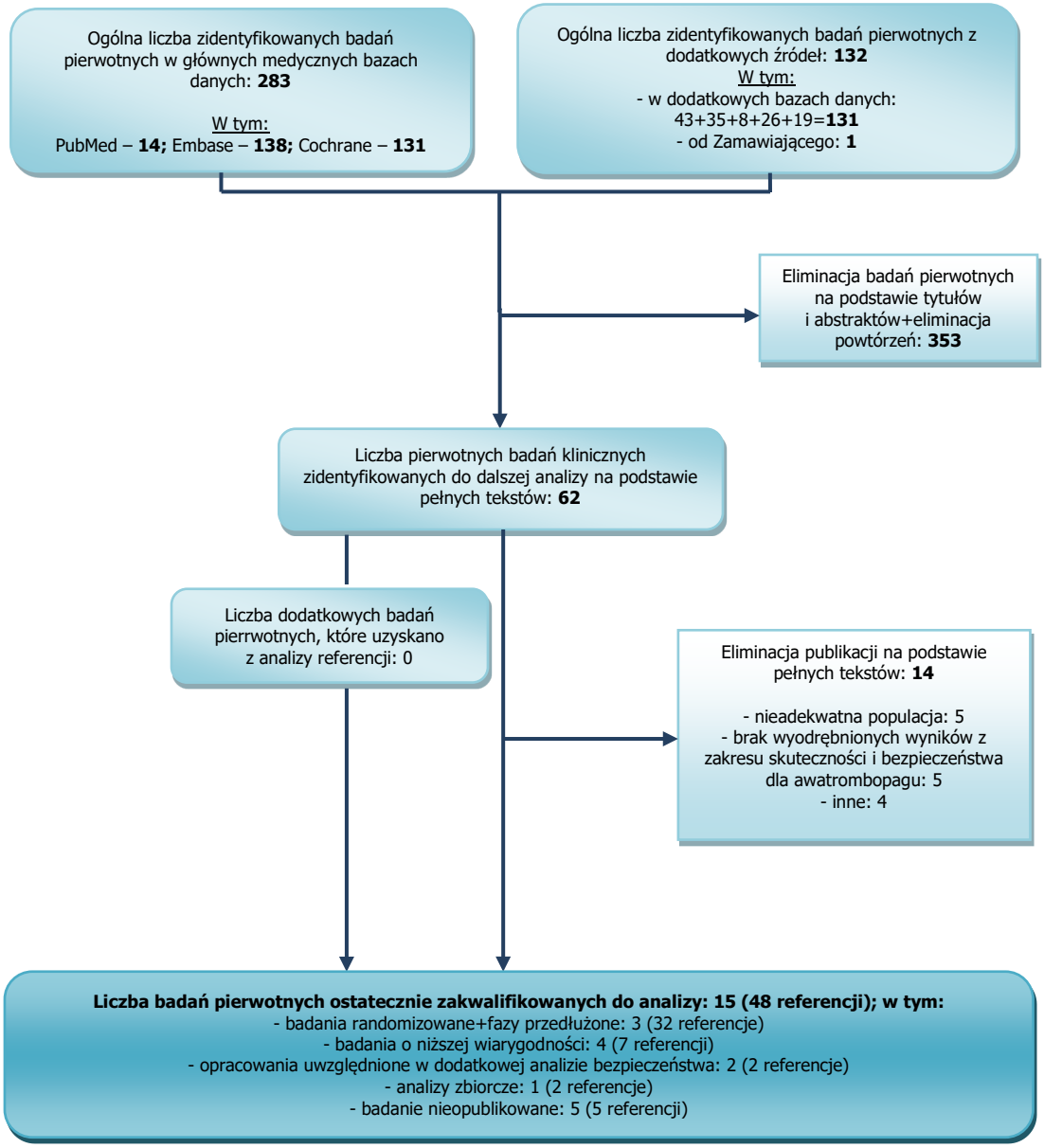
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, dostarczony przez Zamawiającego, dotyczący porównania awatrombopagu z komparatorami (w tym eltrombopagiem i romiplostymem), w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, z niezadowalającą odpowiedzią na wcześniejsze terapie -

Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41];

- 4 inne przeglądy systematyczne z meta-analizą: Yang i wsp. 2019 [43], Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45], Li i wsp. 2019 [46], Deng i wsp. 2021 [42];
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Długosz-Danecka i wsp. 2019 [47], Markham 2021 [48], Parvu i wsp. 2021 [49];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Doptelet® [57], streszczenie oraz pełną treść EPAR, opracowanego przez EMA dla produktu leczniczego Doptelet® [58], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Doptelet® [59], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Doptelet® [60].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla awatrombopagu



Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne terapie.

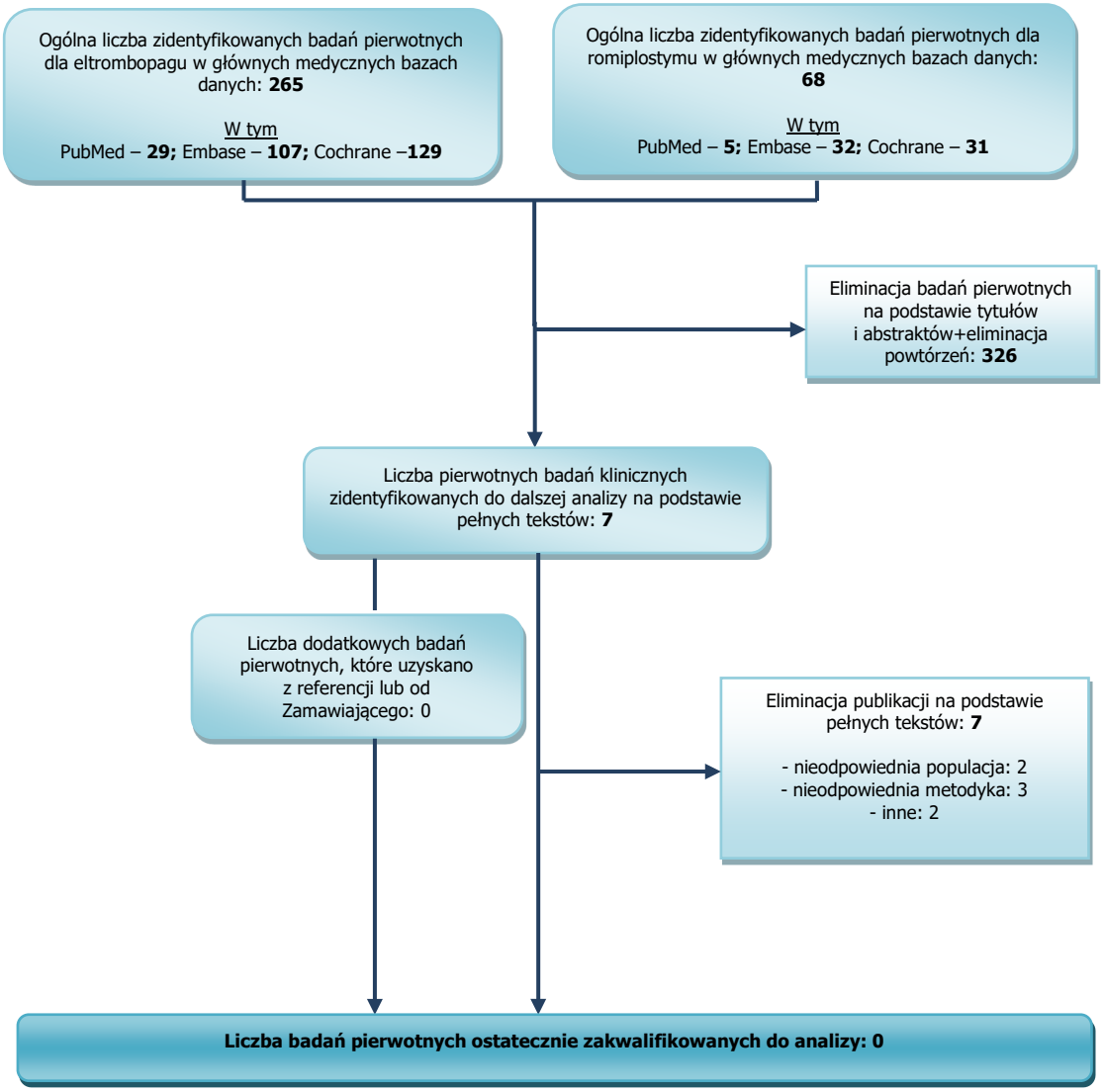
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT) o akronimie AVA-305 [1]-[4] wraz z fazą przedłużoną;
- 2 randomizowane badania kliniczne, dotyczące zastosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo: AVA-302 - Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] (wraz z fazą przedłużoną) oraz Bussel i wsp. 2014

[25]-[32];

- 4 badania o niższej wiarygodności dla awatrombopagu: Al-Samkari i wsp. 2018 [33] i Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35], Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37], Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39];
- 2 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Bussel i wsp. 2019 [61], Piątek i wsp. 2020 [62];
- 1 analizę zbiorczą uwzględnioną w rozdziale dotyczącym opracowań wtórnych: Birhiray i wsp. 2020 [50]-[51];
- 5 badań nieopublikowanych/w toku: NCT04638829 [52], NCT04993885 [53], NCT04890041 [54], NCT04949009 [55], NCT04943042 [56].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych dla eltrombopagu i romiplostymu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej



Schemat 3. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) komparatorów – eltrombopagu i romiplostymu, użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej, w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne terapie.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów (eltrombopagu i romiplostymu), opublikowanych po dacie przeszukania przeprowadzonego w ramach opracowania Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41], spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

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

Tabela 76. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Wykluczone opracowania wtórne	
Nieodpowiednia populacja	Saab i wsp. 2019 [84], Desbrough i wsp. 2016 [85]
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą	Witkowski i wsp. 2019 [86], Shirley 2018 [87], Bankston i wsp. 2019 [88], Metjian i wsp. 2008 [89], Evangelista i wsp. 2007 [90], Cheloff i wsp. 2019 [91], Al-Samkari i wsp. 2019 [92], Dou i wsp. 2019 [93], Gilreath i wsp. 2021 [94], Kuter 2021 [95]
Brak uwzględnienia analizowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu	Yan Zeng i wsp. 2011 [96]
W momencie publikacji opracowania dostępne były jedynie badania na zdrowych ochotnikach dotyczące awatrombopagu, brak uwzględnienia badań w analizowanym wskazaniu	Stasi i wsp. 2008 [97]
W przeglądzie systematycznym poszukiwano ale finalnie nie zidentyfikowano/uwzględniono badań dotyczących zastosowania awatrombopagu w czasie ciąży u pacjentek z ITP, w odniesieniu do wpływu awatrombopagu na ciążę i płód przedstawiono jedynie wyniki badań prowadzonych na zwierzętach	Agarwal i wsp. 2021 [98]
Wykluczone badania pierwotne dla awatrombopagu	
Nieodpowiednia populacja	Kuter i wsp. 2018 [63], Terrault i wsp. 2014 [64], NCT04516967 [65], Edura CT 2020-003232-24 [66]
Opis przypadku, nieodpowiednia populacja - trombocytopenia niespowodowana czynnikiem immunologicznym a gruczolakorakiem jelita	Zahra i wsp. 2020 [67]
Porównanie awatrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu, ale nieodpowiednie punkty końcowe (klinicznie nieistotne) i metodyka badania	Karaev i wsp. 2015 [68]
Brak uwzględnienia wyników dla awatrombopagu	Moulis i wsp. 2020 [69]
Omówienie wyników badań innych autorów	Stasi 2012 [70]
Brak wyodrębnionych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla awatrombopagu	Garabet i wsp. 2015 [71], Ghanima i wsp. 2014 [72], Kruse i wsp. 2014 [73], Basciano i wsp. 2011 [74], Ruiz-Negron i wsp. 2019 [75]
Brak zastosowania analizowanej interwencji jako głównego leku stosowanego w badaniu (awatrombopag był dopuszczony do stosowania jako terapia bazowa, a nie jako oceniana interwencja)	Edura CT 2019-004103-12 [76]
Wykluczone badania dla komparatorów (niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej)	
Nieodpowiednia populacja - pacjenci z pierwotną lub wtórną małopłytkowością immunologiczną, przed zabiegiem chirurgicznym, nieodpowiednie porównanie – eltrombopag vs immunoglobulina	Arnold i wsp. 2020 [77]
Badanie nierandomizowane	Michel i wsp. 2020 [78], Lucchini i wsp. 2021 [79]
Nieodpowiednia metodyka – opracowanie wtórne oparte na analizie zbiorczej kilku badań klinicznych	Kuter i wsp. 2020 [80]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Publikacja dodatkowa do badania Yang 2016 (NCT01762761) uwzględnionego w przeglądzie systematycznym Wilson, ale wykluczonego z NMA, z wynikami z otwartej części badania, w której wszyscy pacjenci mogli stosować jedynie eltrombopag	Liu i wsp. 2020 [81]
Nieodpowiednia populacja – pacjenci nowo zdiagnozowani lub z przetrwałą ITP, abstrakt	Rodeghiero i wsp. 2012 [82]
Badanie w którym eltrombopag porównywano z nieodpowiednim komparatorem (rekombinowaną ludzką trombopetyną), nieodpowiednia początkowa dawka eltrombopagu, krótki czas fazy RCT (tylko 2 tygodnie)	Mei i wsp. 2021 [83]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Doptelet® (awatrombopag, tabletki powlekane) oraz komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [104].

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

Tabela 77. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania awatrombopagu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na inne metody leczenia.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie AVA-305 [1]-[4]	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (72 ośrodki w Australii, Austrii, Belgii, Francji, Niemczech, Korei, Holandii, Hiszpanii, Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: *non-inferiority*). Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie Raportu z badania klinicznego (CSR) dostarczonego przez Zamawiającego, abstraktu konferencyjnego i danych z rejestru badań klinicznych. Czas trwania badania:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	[redacted]				

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		[redacted]			

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					[redacted]
Jurczak i wsp. 2018 (AVA-302) [5]-[24]	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (27 ośrodków w Australii, Belgii, Bułgarii, Czechach, Nowej Zelandii, Holandii, Polsce, Singapurze, Słowacji, Południowej Afryce, Ukrainie), przeprowadzone w układzie grup równoległych,	Dorośli pacjenci z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczeni co najmniej jedną terapią, N=49. Badanie składało się z fazy RCT oraz fazy przedłużonej. **Faza RCT** (główna faza, ang. *core study*): Grupa badana: awatrombopag, 20-40 mg doustnie 1x dobę, N=32,	Faza RCT (główna faza): W grupie badanej 22/32 (68,8%) pacjentów ukończyło fazę główną (RCT); 10 (31,2%) przerwało badanie, w tym: - 7 z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego, - 3 z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie kontrolnej 1/17 (5,9%) pacjentów ukończyło fazę główną (RCT);	- skumulowana liczba tygodni z odpowiedzią płytkową (odpowiedzią liczby płytek krwi) tj. liczba płytek krwi ≥50x10^9/l przy braku stosowania leczenia ratunkowego przez 6 miesięcy [główny punkt końcowy w fazie RCT]; - odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową w 8. dniu terapii; - odsetek pacjentów, u których zredukowano	Kryteria włączenia - kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat, z ITP trwającym ≥12 miesięcy, i średnią liczbą płytek krwi z dwóch pomiarów wynoszącą <30x10^9/l; - rozmaz krwi potwierdzający ITP i wcześniejsza co najmniej jedna terapia przeciwko ITP; - badanie szpiku kostnego wskazujące na ITP w ciągu 3 lat w celu wykluczenia zespołu mielodysplastycznego lub innych przyczyn małopłytkowości; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - wtórna ITP;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: *superiority względem placebo*). Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych. Czas trwania badania: Od 6 stycznia 2012 do 9 kwietnia 2015. Sponsor: Eisai Inc. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: Niskie/niejasne.	Grupa kontrolna: placebo, N=17. Schemat leczenia (faza RCT): - grupa badana – stosowanie awatrombopagu rozpoczynano od dawki 20 mg/dobę, następnie w dniach 5-28 dawka była dopasowywana (w zakresie 5-40 mg/dobę) w zależności od określonych w protokole badania wyników i indywidualnej odpowiedzi pacjenta; w tygodniach 6-16 możliwa była redukcja jednocześnie stosowanych terapii, a w tygodniach 18-26 pacjenci stosowali ustabilizowane dawki awatrombopagu [faza podtrzymująca - pod koniec tego okresu przeprowadzano ocenę kliniczną] – po tym czasie pacjenci spełniający odpowiednie kryteria mogli przejść do otwartej fazy przedłużonej, w której stosowano awatrombopag, lub kontynuować terapię w ramach fazy RCT (obniżanie dawkowania w tygodniach 27-30, a następnie dodatkowy okres obserwacji do 34. tygodnia); - grupa kontrolna – placebo imitujące awatrombopag. **Faza przedłużona (ang. *extension*), N=39:** Pacjenci, którzy ukończyli fazę podtrzymującą lub przerwali fazę	16 (94,1%) przerwało badanie, w tym: - 15 z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego, - 3 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Żaden pacjent w fazie RCT nie został utracony z okresu obserwacji. Faza przedłużona: 29/39 (74,4%) pacjentów ukończyło badanie, 9 (23,1%) przerwało badanie, w tym: - 3 z powodu zdarzeń niepożądanych; - 3 z własnego wyboru; 2 z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego; - 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji. Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT). Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. *safety analysis set*), tj. z uwzględnieniem	stosowane jednocześnie leki na ITP; - wskaźnik trwałej odpowiedzi płytkowej; - częstość i nasilenie krwawień; - odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej; - profil bezpieczeństwa.	- istotna klinicznie zakrzepica żylna lub tętnicza, choroba układu sercowo-naczyniowego, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, marskość wątroby, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, nowotwór złośliwy, zespół mielodysplastyczny, anemia złośliwa, nadciśnienie wrotne; - stosowanie eltrombopagu lub romiplostymu w ciągu 6 tygodni przed randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		RCT z powodu braku efektów terapii, bez istotnych zastrzeżeń co do profilu bezpieczeństwa czy tolerancji, mogli kontynuować udział w fazie przedłużonej, w ramach której stosowano awatrombopag początkowo w dawce 20 mg/dobę; w czasie 90 tygodni leczenia podtrzymującego dozwolone było dostosowywanie dawki awatrombopagu jak również redukcja jednocześnie stosowanych innych terapii. Następnie w ciągu 4 tygodni obniżano dawkę awatrombopagu; dodatkowo pacjentów poddawano 30-dniowej obserwacji po przyjęciu ostatniej dawki leku. <u>Inne jednocześnie stosowane terapie</u> Pacjenci przyjmujący jednocześnie leki przeciw ITP w momencie przystąpienia do badania mogli redukować stosowanie tego leku i ostatecznie wyeliminować go w głównym badaniu (faza RCT) podczas okresu leczenia podtrzymującego czy okresu redukcji jednoczesnego leczenia ITP w fazie przedłużonej. Zmniejszenie miareczkowania jednocześnie stosowanych leków przeciw ITP odbywało się według uznania badacza i	wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa w czasie fazy RCT lub fazy przedłużonej (odpowiada definicji mITT). Ponadto wszyscy pacjenci, którzy otrzymali badany lek i dla których dostępna była co najmniej jedna ocena liczby płytek krwi i odpowiednia ocena skuteczności w fazie przedłużonej, zostali włączeni do zmodyfikowanej populacji FAS (mFAS; definicja odpowiada mITT).		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		można było je rozważyć tylko wtedy, gdy liczba płytek krwi u pacjenta pozostała > $150x10^9$ /l. U pacjentów z liczbą płytek krwi > $150x10^9$ /l do ≤$250x10^9$ /l można było zmniejszyć dawkę jednocześnie stosowanego leku ITP o ≤25% pierwotnej dawki przez 14 dni, podczas gdy dawka została zmniejszona o ≤50% u pacjentów z liczbą płytek krwi >$250x10^9$ /l przez 14 dni. Jeśli pacjent otrzymywał co najmniej 2 leki na ITP jednocześnie, tylko jeden lek był odstawiany na raz. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - okres leczenia faza RCT (główna faza): 30 tygodni; - okres leczenia faza przedłużona: 100 tygodni; - okres obserwacji faza RCT: do 34 tygodni (poprzedzone 2 tygodniową fazą screeningową); - okres obserwacji faza przedłużona: 104 tygodnie.			
Bussel i wsp. 2014 [25]-[32]	Badanie eksperymentalne, fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (19 ośrodków w USA – faza RCT, 17 ośrodków – faza przedłużona), przeprowadzone w układzie grup równoległych,	Dorośli pacjenci z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wcześniej leczeni jedną terapią, N=64. Badanie składało się z fazy RCT oraz fazy przedłużonej. **Faza RCT:** <u>Grupa badana I</u>: awatrombopag, 2,5 mg doustnie 1x dobę, N=15,	<u>Faza RCT (główna faza):</u> - w grupie badanej I 13/15 (87%) pacjentów ukończyło fazę główną (RCT); 2 (13%) przerwało badanie, w tym: - 1 wycofał zgodę na udział w badaniu, - 1 z powodu nieskuteczności terapii; - w grupie badanej II 14/15 (93%) pacjentów ukończyło fazę główną (RCT); 1 (7%)	<u>Faza RCT:</u> - odsetek pacjentów z odpowiedzią płytkową (odpowiedzią liczby płytek krwi) tj. liczba płytek krwi ≥$50x10^9$/l i jednocześnie wzrost o $20x10^9$/l liczby płytek krwi w porównaniu względem wartości wyjściowych [główny	<u>Kryteria włączenia</u> - chorzy w wieku ≥18 lat, z ITP zdiagnozowaną na podstawie wytycznych *American Society of Hematology*, trwającą ≥3 miesięcy (przetrwała lub przewlekła) przed randomizacją; - średnia liczba płytek krwi w ciągu 96 godzin przed randomizacją wynoszącą <$30x10^9$/l w przypadku niestosowania steroidów lub <$50x10^9$/l w przypadku stosowania stabilnych dawek steroidów przez ≥2 tygodnie przed screeningiem i

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy – badanie typu *proof-of-concept*, nie ukierunkowane na wykazanie istotnych statystycznie różnic, niemniej jednak zawierające porównanie z placebo). Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych. Czas trwania badania: Od 6 lutego 2007 do czerwca 2009 (faza RCT na podstawie danych z rejestru badań); maj 2007 do października 2009 (faza przedłużona na podstawie danych z rejestru badań klinicznych). Sponsor: Eisai. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: Niejasne.	Grupa badana II: awatrombopag, 5 mg doustnie 1x dobę, N=15, Grupa badana III: awatrombopag, 10 mg doustnie 1x dobę, N=14, Grupa badana IV: awatrombopag, 20 mg doustnie 1x dobę, N=15, Grupa kontrolna: placebo, N=5. Schemat leczenia (faza RCT): Pacjenci stosowali przydzielone terapie przez 28 dni lub do momentu wycofania się z badania. Dawkowanie prowadzono na czczo, ponieważ w czasie wykonywania badania nie przeprowadzono badań wpływu pokarmu na farmakokinetykę leku; kolejne badania na zdrowych ochotnikach wykazały, że ogólnoustrojowa ekspozycja na awatrombopag nie zmienia się znacząco po podaniu z pokarmem. Kluczowe kryteria wycofania z badania obejmowały podanie leku doraźnego na ITP, wzrost liczby płytek krwi do 500x10^9 /l oraz obecność ciężkiego (stopień 3 lub 4) i / lub poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem. **Faza przedłużona (ang. *extension*), N=53:**	pacjent przerwał badanie z powodu zdarzeń niepożądanych; - w grupie badanej III 2/14 (86%) pacjentów ukończyło fazę główną (RCT); 2 (14%) przerwało badanie, w tym: - 1 wycofał zgodę na udział w badaniu, - 1 z powodu zdarzeń niepożądanych; - w grupie badanej IV 13/15 (87%) pacjentów ukończyło fazę główną (RCT); 2 (13%) przerwało badanie z uwagi na znaczny wzrost liczby płytek krwi; - w grupie kontrolnej wszyscy pacjenci ukończyli badanie. Faza przedłużona: Ogółem fazę przedłużoną ukończyło 35/53 (66%) pacjentów, 18 pacjentów przerwało terapię, w tym: - 3 wycofało zgodę na udział w badaniu; - 6 decyzją badacza; - 5 z powodu zdarzeń niepożądanych; - 1 z powodu nieprzestrzegania protokołu badania; - 1 z powodu zbyt dużego wzrostu liczby płytek krwi; - 2 z innych powodów.	punkt końcowy w fazie RCT]; - średnia i mediana zmiany liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; - odsetek pacjentów którzy osiągnęli liczbę płytek krwi ≥50x10^9/l i ≥100x10^9/l w 28 dniu; - odsetek pacjentów, u których doszło do podwojenia liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; - profil bezpieczeństwa; Faza przedłużona: - zmiana liczby płytek krwi; - utrzymanie odpowiedniej liczby płytek krwi; - redukcja stosowanych jednocześnie leków przeciwko ITP; - odsetek pacjentów z podwójną odpowiedzią płytkową; - odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią płytkową; - profil bezpieczeństwa.	- niepowodzenie lub nawrót po wcześniejszej odpowiedzi na 1 wcześniejszą terapię ITP; - odpowiednia funkcja nerek (kreatynina ≤1,5x powyżej górnej granicy normy [GGN]) i wątroby (bilirubina całkowita, aminotransferaza alaninowa i asparaginianowa ≤3x GGN), w przeszłości brak schorzeń układu sercowo-naczyniowego, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zakrzepicy żył głębokich lub jakiegokolwiek stanu chorobowego wymagającego ogólnoustrojowej antykoagulacji przez 6 miesięcy; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - pacjenci z antykoagulantem tocznia lub zespołem antyfosfolipidowym; - kobiety w ciąży i/lub w okresie laktacji.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		W fazie przedłużonej pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu kontynuowali terapię według stałego schematu zaślepionego, przyjmując taką samą dzienną dawkę awatrombopagu (lub placebo). Osoby bez odpowiedzi na leczenie po 28 dniu fazy RCT otrzymywały w sposób niezaślepiony awatrombopag 10 mg 1x/dobę w fazie przedłużonej; dozwolone było zwiększenie dawki do 40 mg 1x/dobę celu utrzymania liczby płytek krwi >50x10^9 /l. <u>Inne jednocześnie stosowane terapie</u> Zmniejszenie ilości stosowanych jednocześnie leków przeciw pierwotnej małopłytkowości immunologicznej nie było dozwolone fazie RCT, ale było dozwolone w fazie przedłużonej. Dopuszczalne było zmniejszenie dawki do 50% jednocześnie stosowanych leków przeciwko ITP, jeśli liczba płytek krwi wynosiła >200x10^9 /l; dalsze redukcje były dozwolone w odstępach 2-tygodniowych, jeśli utrzymywał się zwiększony poziom płytek krwi. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - faza RCT: 28 dni;	Żaden pacjent w fazie RCT i fazie przedłużonej nie został utracony z okresu Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, dla których był dostępny co najmniej jeden pomiar liczby płytek krwi w czasie uczestnictwa w badaniu (odpowiada definicji analizy ITT). Brakujące dane uzupełniano z uwzględnieniem ostatniego odnotowanego wyniku (LOCF, ang. *last observation carried forward*) Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa w czasie badania (odpowiada definicji mITT).		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		- faza przedłużona: 24 tygodnie leczenia+4 tygodnie dodatkowej obserwacji.			
Al-Samkari i wsp. 2018 [33]	Opis przypadku, typu IVD^. Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu/notatki. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena wiarygodności: nie dotyczy.	Pacjentka z przewlekłą ITP, oporną na wcześniejsze terapie, N=1. Schemat leczenie: - awatrombopag w ramach badania klinicznego (10-30 mg/dobę) przez 6 miesięcy; - następnie eltrombopag w dawce 50-75 mg/dobę (około 10 tygodni), - następnie romiplostym w dawce 3-1 µg/kg/dobę przez około 50 tygodni. Okres leczenia/obserwacji: Łącznie około 90 tygodni.	Nie dotyczy	- zmiana liczby płytek krwi; - występowanie krwawień.	Nie dotyczy
Lee i wsp. 2020/2021 [34]-[35]	Badanie opisowe, jednoośrodkowe, retrospektywne, typu IVC^. Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu i listu do edytora. Czas trwania badania: Lipiec 2019-wrzesień 2020. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 3 punkty.	Dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporną na inne metody leczenia, N=8. Schemat leczenia: - awatrombopag (20-40 mg*), - eltrombopag (50-100 mg*), - romiplostym (0,5-15 µg/kg). Okres leczenia/obserwacji: kilka lat - trudny do jednoznacznego określenia, w przypadku każdego pacjenta obserwacja niemal od początku diagnozy	Nie dotyczy.	- odpowiedź płytkowa na leczenie; - ocena przyczyn przerwania terapii.	Kryteria włączenia: Pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, oporną na inne metody leczenia (trudną do leczenia), leczeniu trzema agonistami receptora dla trombopoetyny

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37]	Badanie kohortowe, prawdopodobnie wieloośrodkowe (dane z różnych baz), prawdopodobnie retrospektywne, typu IIID^. Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych. Czas trwania badania: 2019 oraz sierpień-grudzień 2019. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: średnia.	Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, N=2854. Kohorty: - awatrombopag, N=171 - eltrombopag, N=1400 - romiplostym, N=1283. Brak danych na temat dawkowania, ale najprawdopodobniej zgodne z zarejestrowanym przez FDA. Okres leczenia/obserwacji: kilka miesięcy (brak dokładnych informacji dla wszystkich chorych); pacjenci rozpoczęli terapię w czasie 2019 roku.	Nie dotyczy.	- czas trwania/pozostania (ang. *persistence*) na terapii TRO-RA.	Kryteria włączenia: Pacjenci z rozpoznaniem ICD-10: D69.3 lub D69.49 dla ITP i ≥1 zamówienie dotyczące eltrombopagu lub romiplostymu w roku kalendarzowym 2019 w bazie Health Claims Database i z zamkniętego systemu aptek specjalistycznych (CVS, Accredo, Biologics, Kroger, PharmaCord, Panther) od sierpnia 2019 do grudnia 2019 dla awatrombopagu.
Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39]	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, retrospektywne, typu IVC^. Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych. Czas trwania badania: lipiec 2019-grudzień 2020. Sponsor: brak danych.	Dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, N=45. Pacjenci leczeni awatrombopagiem, =45, 20 mg/dobę u wszystkich pacjentów i 40 mg/dobę u pacjentów przestawionych z leczenia eltrombopagiem/romiplostymem z powodu nieskuteczności. Okres leczenia awatrombopagiem: co najmniej 2 miesiące; mediana: 9 miesięcy.	-	- odpowiedź na leczenie (całkowita); - jednocześnie stosowane terapie; - przyczyny przerwania terapii; - ocena liczby płytek krwi.	Kryteria włączenia: - wszyscy dorośli pacjenci z ITP, którzy zostali przestawieni z leczenia eltrombopagiem lub romiplostymem na awatrombopag, leczeni w centrach referencyjnych trzeciego stopnia w USA od lipca 2019 do grudnia 2020 roku, u których terapia awatrombopagiem była prowadzona przez co najmniej 2 miesiące.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NICE: 6 punktów				

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna; ITT – analiza w populacji zgodnej z intencją leczenia; GGN – górna granica normy; mITT - analiza w zmodyfikowanej populacji zgodnej z intencją leczenia
^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.
*prawdopodobnie dawka dobowa.

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AVA-305 [1]-[4].

Cecha/kategoria		[redacted]
Wiek [lata]	Średnia (SD)	
	Mediana [zakres]	
	<65 lat, n (%)	
	≥65 lat, n (%)	
Płeć, n (%)	Męska	
	Żeńska	
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie	
	Nie-hiszpańskie	
Rasa, n (%)	Biała	
	Czarna lub Afroamerykańska	
	Azjatycka (ale inna niż chińska)	
	Inna	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		
Wzrost, średnia (SD) [cm]		
BMI, średnia (SD) [kg/m^2]		
Wyjściowa liczba płytek krwi, [x10^9/l]	Średnia (SD)	
	Mediana [zakres]	
	≤15 x10^9/l	
	>15 do <30 x10^9/l	

Cecha/kategoria	[redacted]
Wcześniejsza splenektomia, (TAK) n [%]	
Wyjściowo stosowanie jednocześnie innych leków na ITP, (TAK) n [%]	
Komentarz	

BMI – wskaźnik masy ciała; ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna.

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24].

Cecha/kategoria		Grupa badana, awatrombopag, N=32	Grupa kontrolna, placebo, N=17	Wszyscy pacjenci, N=49
Wiek, średnia (SD) [lata]		46,4 (14,2)	41,2 (14,7)	44,6 (14,4)
Wiek <65 roku życia, n (%)		29 (90,6%)	16 (94,1%)	45 (91,8%)
Płeć żeńska, n (%)		23 (71,9%)	8 (47,1%)	31 (63,3%)
Rasa, n (%)	**Biała**	31 (96,9%)	15 (88,2%)	46 (93,9%)
	Czarna lub Afroamerykańska	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (2,0%)
	Azjatycka	1 (3,1%)	1 (5,9%)	4 (4,1%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		81,90 (22,71)	84,97 (20,48)	82,97 (21,79)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		167,89 (8,00)	170,53 (7,46)	168,81 (7,84)
BMI, średnia (SD) [kg/m^2]		28,99 (7,32)	29,24 (6,64)	29,08 (7,02)
Wyjściowa liczba płytek krwi, n (%)	**≤15 x10^9/l**	18 (56,3%)	10 (58,8%)	28 (57,1%)
	15-30 x10^9/l	13 (40,6%)	7 (41,2%)	20 (40,8%)
	≥30 x10^9/l	1 (3,1%)	0 (0%)	1 (2,0%)
Wcześniejsza splenektomia, n (%)		11 (34,4%)	5 (29,4%)	16 (32,7%)
Wyjściowo stosowanie jednocześnie innych leków na ITP, n (%)		15 (46,9%)	7 (41,2%)	22 (44,9%)
Komentarz		**Grupy badana i kontrolna ogólnie dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby, za wyjątkiem płci (znacznie wyższy odsetek kobiet w grupie leczonej awatrombopagiem niż w grupie leczonej placebo)**		**-**

BMI – wskaźnik masy ciała; ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna.

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32].

Cecha/kategoria		Faza randomizowana					Faza przedłużona
		Grupa badana I, awatrombopag 2,5 mg/dobę, N=15	Grupa badana II, awatrombopag 5 mg/dobę, N=15	Grupa badana III, awatrombopag 10 mg/dobę, N=14	Grupa badana, awatrombopag 20 mg/dobę, N=15	Grupa kontrolna, placebo, N=5	Wszystkie dawki awatrombopagu, N=53
Wiek, średnia (SD) [lata]		53 (18)	56 (18)	58 (18)	48 (17)	40 (21)	50 (18)
Płeć żeńska, n (%)		6 (40%)	6 (40%)	6 (43%)	4 (27%)	2 (40%)	15 (28%)
Rasa, n (%)	**Azjatycka**	1 (7%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (2%)
	Afroamerykańska	2 (13%)	0 (0%)	1 (7%)	2 (13%)	0 (0%)	5 (9%)
	Hiszpańska	1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)	1 (20%)	5 (9%)
	Biała	11 (73%)	11 (73%)	12 (86%)	10 (67%)	4 (80%)	40 (76%)
	Inna	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (4%)
Wyjściowe stosowanie steroidów (TAK), n (%)		4 (27%)	8 (53%)	6 (43%)	10 (67%)	3 (60%)	25 (47%)
Wyjściowa liczba płytek krwi ≤15x10^9/l, n (%)		5 (33%)	2 (13%)	5 (36%)	4 (27%)	2 (40%)	15 (28%)
Wcześniejsza splenektomia (TAK), n (%)		5 (33%)	4 (27%)	3 (21%)	6 (40%)	2 (40%)	17 (32%)
Komentarz		**Grupy badane i kontrolna ogólnie dość dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych, w przypadku przebiegu choroby występowały pewne dysproporcje pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów z liczbą płytek krwi ≤15x10^9/l, z wcześniejszą splenektomią czy stosujących steroidy.**					-

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów włączonych do NMA, na podstawie referencji Wojciechowski i wsp. 2021 [41] (suplement).

Badanie	Grupa badana i kontrolna, N	Wiek; mediana (zakres) [lata]	Czas trwania ITP; mediana (zakres) [lata]	Liczba płytek krwi x10^9/l; mediana (zakres)	≥3 wcześniejsze terapie, n (%)	Jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, n (%)
AVA-302	Awatrombopag, N=32	46,4 (14,2)*	bd	14,1 (8,6)*	19 (60%)*	15 (46,9%)
	Placebo, N=17	41,2 (14,7)*	bd	12,7 (7,8)*	9 (53%)	7 (41,2%)
AVA-305	Awatrombopag, N=12	50,8 (23,0)*	bd	8,5 (3,0–27,5)	bd	2 (16,7%)
	Eltrombopag, N=11	45,4 (20,1)*	bd	15,0 (9,0–29,5)	bd	1 (9,1%)
RAISE	Eltrombopag, N=135	47,0 (34–56)	bd	16 (8–22)	75 (56%)	63 (47%)
	Placebo, N=62	52,5 (43–63)	bd	16 (9–24)	32 (52%)	31 (50%)
Kuter 2008 NCT00102323 (pacjenci po splenektomii)	Romiplostym, N=42	51 (27–88)	7,75 (0,6–44,8)	14 (3–29)	39 (93%)	12 (29%)
	Placebo, N=21	56 (26–72)	8,50 (1,1–31,4)	15 (2–28)	20 (95%)	6 (29%)
Kuter 2008 NCT00102336 (pacjenci bez splenektomii)	Romiplostym, N=41	52 (21–80)	2,20 (0,1–31,6)	19 (2–29)	15 (37%)	11 (27%)
	Placebo, N=21	46 (23–88)	1,60 (0,1–16,2)	19 (5–31)	5 (24%)	10 (48%)
Bussel 2018 (FIT 1)	Fostamatynib, N=51	57 (20–88)	7,5 (0,6–53,0)	16,20 (1–51)	3,0 (1–9)#	bd
	Placebo, N=25	57 (26–77)	5,5 (0,4–45,0)	15,84 (1–48)	5,0 (1–10)#	bd

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.

Badanie	Grupa badana i kontrolna, N	Wiek; mediana (zakres) [lata]	Czas trwania ITP; mediana (zakres) [lata]	Liczba płytek krwi x10^9/l; mediana (zakres)	≥3 wcześniejsze terapie, n (%)	Jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, n (%)
Bussel 2018 (FIT 2)	Fostamatynib, N=50	50 (21–82)	8,8 (0,3–50,2)	15,90 (1–33)	3,0 (1–13)#	bd
	Placebo, N=24	50 (20–78)	10,8 (0,9–29,1)	23,96 (1–156)	3,0 (1–10)#	bd

ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna; bd- brak danych; *średnia (SD); #wcześniejsze terapie przeciwko ITP, mediana (zakres).

[redacted]

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.

Tabela 82. Charakterystyka pacjentki opisanej w publikacji Al-Samkari i wsp. 2018 [33].

Pacjentka leczona awatrombopagiem, N=1
Wiek: 64 lata **Diagnoza:** przewlekła pierwotna małopłytkowość immunologiczna, wtórna do tocznia rumieniowatego układowego **Liczba płytek krwi:** trwale ≤20 x10^9/l **Objawy ITP**: wybroczyny na kończynach dolnych i częste samoistne siniaki **Wcześniejsze terapie:** glikokortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny, rytuksymab, immunoglobulina anty Rh D, azatiopryna.

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lee i wsp. 2020 [34]-[35].

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Rok diagnozy ITP	Liczba wcześniejszych terapii przed pierwszym TPO-RA	Splenektomia przed pierwszym TPO-RA
1	Kobieta	64	2007	3	Tak
2	Mężczyzna	64	2014	2	Nie
3 (nr 7 w ref [35])	Kobieta	33	2013	2	Nie
4 (nr 3 w ref [35])	Mężczyzna	55	1976	13	Tak
5 (nr 4 w ref [35])	Kobieta	35	2014	4	Nie
6 (nr 5 w ref [35])	Mężczyzna	66	1989	7	Tak
7 (nr 6 w ref [35])	Kobieta	77	2012	2	Nie
8	Kobieta	89	1992	4	Nie

ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna, TOP-RA – agonista receptora dla trombopoetyny.

W badaniu **Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37] nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów.**

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39].

Cecha	Awatrombopag, N=45
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (21-87)
Kobiety (%)53%	53%
Czas trwania ITP w momencie rozpoczęcia terapii awatrombopagiem, średnia [lata]	8,3
Liczba wcześniej stosowanych terapii z powodu ITP, średnia (zakres)	4,8 (2-10)
Przyczyny przerwania wcześniejszych terapii romiplostymem/eltrombopagiem, (%)	- wygoda stosowania: 51% - nieskuteczność: 31% - zdarzenia niepożądane: 18%

ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA AWATROMBOPAGU

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania awatrombopagu w terapii ITP.

Tabela 85. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu awatrombopagu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Badanie Al-Samkari i wsp. 2018 [33]	
Opis pojedynczego przypadku 64-letniej pacjentki z przewlekłą ITP, wtórną do tocznia rumieniowatego układowego, oporną na wcześniejsze terapie. Liczba płytek krwi u pacjentki utrzymywała się stale na poziomie ≤20 x10^9/l; z występującymi wybroczynami na kończynach dolnych i częstymi samoistnymi siniakami. Chora stosowała wcześniej glikokortykosteroidy, dożylne immunoglobuliny, rytuksymab, immunoglobuliny anty Rh oraz azatioprynę, jednakże nie uzyskała trwałej odpowiedzi na leczenie. **Skuteczność** U pacjentki rozpoczęto terapię awatrombopagiem w ramach badania klinicznego (początkowa dawka awatrombopagu wynosiła 10 mg/dobę, a następnie została zwiększona do 20 i finalnie 30 mg/dobę (przez około 20 tygodni), dzięki czemu liczba płytek krwi zwiększyła się do ≥100 x10^9/l i ustały krwawienia z błon śluzowych. Po 6 miesiącach terapii badanie kliniczne zakończyło się, a pacjentka została przestawiona na terapię eltrombopagiem w dawce 50-75 mg/dobę (przez około 10 tygodni). Po podaniu eltrombopagu liczba płytek krwi ustabilizowała się w zakresie 20–50 x10^9/l, ale powróciły krwawienia, gdy liczba płytek krwi wynosiła ≤30 x10^9/l. Z tego powodu pacjentkę przestawiono na terapię romiplostymem (początkowo 3 µg/kg, a następnie po krótkim czasie 1 µg/kg za względu na zbyt wysoką liczbę płytek krwi [około 600x x10^9/l]), w wyniku czego liczba płytek krwi mieściła się w zakresie 200–300 x10^9/l. Pacjentka nie otrzymywała żadnego leczenia ratunkowego. Awatrombopag podawany w dawce 20 mg/dobę pozwalał na osiągnięcie maksymalnej liczby płytek krwi 3-5 raza większej, niż w wyniku stosowania eltrombopagu (w dawce 75 mg/dobę). Dodatkowo, romiplostym podawany w maksymalnych dawkach powodował o 8-10 razy większy wzrost maksymalnej liczby płytek krwi w porównaniu do zastosowania maksymalnych dawek eltrombopagu [33].	W pacjentki z przewlekłą ITP oporną na wcześniejsze terapie zastosowanie awatrombopagu czy romiplostymu wiązało się ze znacznie większym wzrostem liczby płytek krwi w porównaniu do terapii eltrombopagiem.
Badanie Lee i wsp. 2020 [34]-[35]	
Badanie opisowe, jednoośrodkowe, retrospektywne, w którym przeanalizowano dane 7 pacjentów **[34], a w nowszej referencji 8 pacjentów [35]** z przewlekłą, trudną do leczenia ITP, którzy stosowali kolejno po sobie 3 TPO-RA: eltrombopag, romiplostym i awatrombopag. Z uwagi na datę publikacji oraz uwzględnienie danych dla większej liczby pacjentów (N=8), opisano wyniki z referencji **[35].** W badaniu uwzględniono 5 kobiet i 3 mężczyzn, których mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres 33-89). Wszyscy mieli pierwotną małopłytkowość immunologiczną z medianą 4 (zakres 2-13) oddzielnych terapii ITP, w tym terapii eksperymentalnych, poprzedzających leczenie pierwszym TPO-RA. Wszystkich 8 pacjentów miało trudną do leczenia ITP z epizodami ciężkiej trombocytopenii pomimo przewlekłego leczenia, wymagającą okresowego stosowania terapii ratunkowej za pomocą dożylnych immunoglobulin i / lub steroidów. Czterech pacjentów otrzymało eltrombopag jako pierwszy TPO-RA a następnie romiplostym, a 4 pacjentów otrzymało najpierw romiplostym a następnie eltrombopag. Wszystkich 8 pacjentów otrzymywało awatrombopag jako trzeci TPO-RA i wszyscy otrzymywali również inne terapie w połączeniu z lub pomiędzy poszczególnymi TPO-RA. Żaden pacjent nie przeszedł bezpośrednio od jednego TPO-RA do drugiego bez leczenia interwencyjnego. Spośród 8 pacjentów, 3 (37,5%) przeszło splenektomię przed zastosowaniem pierwszego TPO-RA.	Odpowiedź na leczenie była bardzo dobra dla wszystkich 3 leków, bez wyraźnej preferencji jednego względem innych. Pacjenci byli leczeni drugim i trzecim TPO-RA z powodu braku odpowiedzi/utraty odpowiedzi na wcześniejszy TPO-RA lub byli to chorzy, którzy zmienili leczenie z powodu preferencji co do formy podania. Utrata odpowiedzi na leczenia na jeden TPO-RA nie powinna wykluczać możliwości

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Skuteczność Siedmiu z 8 pacjentów (87,5%) odpowiedziało początkowo na pierwszy zastosowany TPO-RA. Spośród czterech pacjentów, którzy jako pierwszy TPO-RA otrzymali eltrombopag, trzech uzyskało odpowiedź z medianą wynoszącą 12 miesięcy. Najkrótsza odpowiedź trwała 1 tydzień (reakcja alergiczna), a najdłuższa 8 lat. U jednego pacjenta (nr 7) z powodzeniem odstawiano eltrombopag do czasu nawrotu ITP rok później. Pacjentka numer osiem nie odpowiedziała na leczenie, ponieważ otrzymywała IVIg co 1-2 tygodnie w ciągu pierwszych 7 miesięcy leczenia eltrombopagiem. Jednak chora ta zdecydowała się na ponowne rozpoczęcie leczenia eltrombopagiem w tej samej dawce (75 mg) po kilku tygodniach przerwy i nie wymagała podawania IVIg przez prawie 3 miesiące. Czterech pacjentów, którzy jako pierwsi otrzymali romiplostym, odpowiedziało na leczenie z medianą odpowiedzi wynoszącą 18 miesięcy (zakres 4–96 miesięcy). Dwóch chorych (nr 1 i 6) przerwało jednak leczenie po 4 miesiącach z powodu niestabilnej odpowiedzi płytkowej i konieczności zastosowania terapii ratunkowej Sześciu z ośmiu pacjentów (75%) odpowiedziało na drugi TPO-RA. W przypadku czterech, którzy początkowo otrzymywali eltrombopag, wszyscy odpowiedzieli na romiplostym z medianą czasu leczenia 36,5 miesiąca (zakres 21–48 miesięcy). Powody skłaniające do przejścia z eltrombopagu na romiplostym to: brak odpowiedzi/utrata odpowiedzi (2), reakcja alergiczna (1) oraz kwestie ubezpieczeniowe/finansowe (1). Dwóch z czterech pacjentów, którzy otrzymali romiplostym, po raz pierwszy odpowiedziało na eltrombopag, a mediana czasu leczenia wynosiła 6,5 miesiąca. Warto zauważyć, że jeden chory nieodpowiadający na leczenie (pacjent 1) otrzymał tylko przez 1,5 tygodnia eltrombopag bez zwiększania dawki do maksymalnej; szczegóły są niejasne, ponieważ miało to miejsce w instytucji zewnętrznej. Przed udostępnieniem awatrombopagu, sześciu pacjentów powróciło do zastosowania TPO-RA, który otrzymali wcześniej. Pięciu wymagało wyższych dawek po ponownym zastosowaniu, większość bez wyraźnej odpowiedzi na leczenie (pacjenci 1, 3, 5, 6, 7). Czterech z ośmiu pacjentów poddano biopsji szpiku kostnego przed rozpoczęciem leczenia awatrombopagiem; u żadnego wynik nie wskazywał na nowotwór hematologiczny, a dwóch chorych miało stabilne zwłóknienie szpiku kostnego (MF-1). Sześciu z ośmiu (75%) pacjentów odpowiedziało na awatrombopag. Powodami skłaniającymi do przejścia na awatrombopag z poprzedniego TPO-RA były preferencje pacjenta (n = 4), utrata odpowiedzi (n = 3), brak odpowiedzi (n = 1). W momencie publikacji 5 pacjentów kontynuowało leczenie awatrombopagiem, z czasem trwania odpowiedzi wahającym się od 8 do 16 miesięcy. Jeden pacjent (nr 8) utrzymał odpowiedź przez 4 tygodnie. Dwóch pacjentów (nr 2, 5) rozpoczęło stosowanie prednizonu, początkowo w dawce 20–60 mg, jednocześnie z poprzednim TPO-RA na kilka tygodni przed rozpoczęciem leczenia awatrombopagiem; u obydwóch wznowiono leczenie steroidami w przypadku liczby płytek krwi <30 x10^9/l odpowiednio po 8 i 9 miesiącach leczenia awatrombopagiem. Pozostali trzej pacjenci (nr 7, 4, 6) stosowali awatrombopag w monoterapii. Dwóch pacjentów, którzy nie reagowali na awatrombopag, również nie reagowało na eltrombopag. **Tabela 86. Skuteczność poszczególnych TPO-RA: eltrombopagu, romiplostymu i awatrombopagu w populacji pacjentów z przewlekłą, trudną do leczenia ITP [34]-[35].**	spróbowania innego. Pacjenci mogą nie reagować tak dobrze na ponowną ekspozycję na wcześniej stosowany ten sam TPO-RA; w związku z tym idealnie byłoby, jeśli to możliwe, utrzymać leczenie początkowym stosowanym lekiem.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa						Wnioski
Pacjent	**Liczba wcześniejszych terapii przed pierwszym TPO-RA**	**Splenektomia przed pierwszym TPO-RA**	**Pierwszy TPO-RA**	**Drugi TPO-RA**	**Trzeci TPO-RA**	
1	3	Tak	**Romiplostym** (pierwszy cykl; 2-4 µg/kg) przez 4 miesiące, Odpowiedź na leczenie: TAK, Terapia przerwana z powodu niestabilnej odpowiedzi płytkowej* **Romiplostym** (drugi cykl, 4-5 µg/kg) przez 37 miesięcy, Odpowiedź na leczenie: TAK	**Eltrombopag** 50 mg przez 1,5 tygodnia, odpowiedź na leczenie: BRAK#, przerwania terapii z powodu braku odpowiedzi na leczenie	**Awatrombopag** 20 mg przez 1 miesiąc, odpowiedź na leczenie: BRAK, przerwania terapii z powodu braku odpowiedzi na leczenie	
2	2	Nie	**Romiplostym** 0,5-5 µg /kg przez 32 miesiące, odpowiedź na leczenie: TAK Terapia przerwana z powodu preferencji pacjenta	**Eltrombopag** 100 mg przez 7 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK, przerwanie terapii z powodu utraty odpowiedzi na leczenie	**Awatrombopag** 40 mg przez 6 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK (terapia nadal trwa)	
3 (nr 7 w ref [35])	2	Nie	**Eltrombopag** (pierwszy cykl, 50 mg) przez 12 miesięcy, Odpowiedź na leczenie: TAK Skuteczne obniżenie dawki i zaprzestanie terapii **Eltrombopag** (drugi cykl, 50-100 mg) przez 23 miesiące, odpowiedź na leczenie: TAK Terapia przerwana z powodu utraty skuteczności	**Romiplostym** 2-6 µg /kg przez 21 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK, przerwanie terapii z powodu preferencji pacjenta	**Awatrombopag** 20-40 mg przez 3 miesiące, odpowiedź na leczenie: TAK (terapia nadal trwa)	
4 (nr 3 w ref [35])	13	Tak	**Romiplostym** (pierwszy cykl, 7-15 µg/kg) przez 96 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK, Terapia przerwana z powodu preferencji pacjenta **Romiplostym** (drugi cykl, 10-14 µg/kg) przez 84 miesiące, odpowiedź na leczenie: niejasna^ (terapia nadal trwa)	**Eltrombopag** 75 mg przez 5 miesięcy, odpowiedź na leczenie: BRAK, przerwanie terapii z powodu braku odpowiedzi na leczenie	**Awatrombopag** 40 mg przez 2 miesiące, odpowiedź na leczenie: BRAK, przerwanie terapii z powodu braku odpowiedzi na leczenie i zdarzeń niepożądanych (bólu głowy)	
5 (nr 4 w ref [35])	4	Nie	**Eltrombopag** 75 mg przez 1 tydzień, odpowiedź na leczenie: TAK, przerwanie terapii z powodu reakcji alergicznej	**Romiplostym** 5-9 µg/kg przez 48 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK, przerwanie terapii z zaniku odpowiedzi na leczenie, preferencji pacjenta	**Awatrombopag** 40 mg przez 11 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK (terapia nadal trwa)	

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa						Wnioski
6 (nr 5 w ref [35])	7	Tak	**Eltrombopag** (pierwszy cykl, 75 mg) przez 84 miesiące, odpowiedź na leczenie: TAK, terapia przerwana z powodów finansowych/ubezpieczenia. **Eltrombopag** (drugi cykl, 100 mg) przez 33 miesiące, odpowiedź na leczenie: TAK, terapia przerwana z powodu utraty odpowiedzi na leczenie	**Romiplostym** 1-2 µg/kg przez 27 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK, przerwanie terapii z powodów finansowych/ubezpieczenia	**Awatrombopag** 40 mg przez 7 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK (terapia nadal trwa)	
7 (nr 6 w ref [35])	2	Nie	**Romiplostym** (pierwszy cykl, 3-4 µ/kg) przez 4 miesiące, odpowiedź na leczenie: TAK, terapia przerwana z powodu niestabilnej odpowiedzi na leczenie*. **Romiplostym** (drugi cykl, 6-9 µ/kg) przez 65 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK, terapia przerwana z powodu preferencji pacjenta.	**Eltrombopag 75 mg** przez 6 miesięcy, odpowiedź na leczenie: TAK, terapia przerwana z powodu zdarzeń niepożądanych (*transaminitis*)	**Awatrombopag** 20-40 mg przez 3 miesiące, odpowiedź na leczenie: TAK (terapia nadal trwa)	
8	4	Nie	**Eltrombopag** (7 miesięcy, maksymalna dawka brak odpowiedzi)	**Awatrombopag** (1 miesiąc, maksymalna dawka, odpowiedź, a następnie utrata odpowiedzi)	**Romiplostym** (46 miesięcy, maksymalna dawka, zanik odpowiedzi)	
*pacjent nie stosował regularnych, tygodniowych dawek, ^liczba płytek krwi często <20 x10^9/l; #Pacjent nie stosował maksymalnych dawek leku.						
Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37]						
Badanie kohortowe, prawdopodobnie wieloośrodkowe (dane z różnych baz), prawdopodobnie retrospektywne, W badaniu uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: D69.3 lub D69.49 dla ITP i ≥1 receptą/zamówieniem dotyczącym eltrombopagu lub romiplostymu w roku kalendarzowym 2019 w bazie Health Claims Database i z zamkniętego systemu aptek specjalistycznych (CVS, Accredo, Biologics, Kroger, PharmaCord, Panther) od sierpnia 2019 do grudnia 2019 dla awatrombopagu. Ogółem uwzględniono dale dla 171 pacjentów zamawiających awatrombopag, 1400 eltrombopag i 1283 romiplostym. Nie wskazano czy pacjenci mieli przewlekłą IPT. **Skuteczność –czas pozostania na terapii i *persistence*** Długość leczenia (LOT) dla każdego TPO-RA została określona poprzez obliczenie czasu między pierwszym roszczeniem/datą wysyłki a ostatnim zamówieniem/datą wysyłki, dodając liczbę dni dostawy podaną w ostatnim zamówieniu/wysyłce. Trwałość (PER; ang. persistence) dla każdego TPO-RA została określona na podstawie zamówień występujących w określonych miesiącach. W przeciwieństwie do LOT, w przypadku PER nie dodawano liczby dni dostawy do ostatniej możliwej do oceny wysyłki/zamówienia. Czas trwania terapii (LOT) był najdłuższy u pacjentów stosujących awatrombopag, niezależnie od tego, czy zastosowano w analizie konserwatywne pojedyncze zamówienie/przesyłkę, czy ≥ 2 zamówienia/przesyłki. PER dla każdego osiągniętego miesiąca był najwyższy dla awatrombopagu, z medianą 10 miesięcy leczenia.						Awatrombopag cechował się dłuższym czasem leczenia i wyższym wskaźnikiem *persistence* niż inne TPO-RA, prawdopodobnie z powodu różnych zmiennych: drogi podania, wygody, preferencji pacjenta, skuteczności, zdarzeń niepożądanych, ubezpieczenia. Wyniki te należy interpretować z ostrożnością. Wykorzystano dane dotyczące zamówień leków przy użyciu dopasowanych metodologii; jednak ze względu na komercyjną dostępność awatrombopagu w lipcu 2019 r. oceniono w jego przypadku nieco inne ramy czasowe.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa

Tabela 87. Czas trwania terapii (LOT) dla poszczególnych TPO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu w populacji pacjentów z ITP (ID-10: D69.3 lub D69.49) [36]-[37].

TPO-RA	Miesiące terapii (1 zamówienie/dostawa)	Miesiące terapii (2+ zamówienie/dostawa)
Awatrombopag, N=171	7,7	9,3
Eltrombopag, N=1400	6,5	8,2
Romiplostym, N=1283	5,5	6,4

Tabela 88. ***Persistence*** **(PER) poszczególnych TPO-RA: awatrombopagu, eltrombopagu, romiplostymu w populacji pacjentów z ITP (ID-10: D69.3 lub D69.49) [36]-[37].**

TPO-RA	Odsetek (%) pacjentów, którzy osiągnęli poszczególne miesiące leczenia											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Awatrombopag, N=171	100	80	71	66	63	60	57	56	52	51	47	43
Eltrombopag, N=1400	00	75	66	60	55	50	47	43	40	37	34	29
Romiplostym, N=1283	100	78	63	55	51	46	42	38	35	32	30	28

Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39]

Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, retrospektywne, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, wcześniej intensywnie leczonych innymi terapiami, N=45. W badaniu uwzględniono chorych wcześniej stosujących eltrombopag lub romiplostym, którzy zostali przestawieni na awatrombopag z różnych przyczyn (w tym: wygodę stosowania: 51%, z powodu nieskuteczności: 31% lub z powodu zdarzeń niepożądanych: 18%). Awatrombopag stosowany był przez średnio 9 miesięcy.

Skuteczność

Odpowiedź na leczenie

Dla każdego pacjenta mediana liczby płytek krwi jest medianą ostatnich 3 pomiarów liczby płytek krwi zmierzonych podczas otrzymywania danego leku.

U wszystkich pacjentów mediana liczby płytek krwi po podaniu eltrombopagu lub romiplostymu wyniosła 45×10^9/l w porównaniu z 114×10^9/l po podaniu awatrombopagu (**p<0,0001**); u pacjentów, u których zmieniono terapię z powodu nieskuteczności, liczba płytek krwi wynosiła 28×10^9/l w przypadku romiplostymu/eltrombopagu w porównaniu z 88×10^9/l po zmianie leczenia na awatrombopag (**p=0,025**). Niezależnie od wskazania do zmiany terapii większość pacjentów osiągnęła całkowitą odpowiedź (liczba płytek krwi $\geq100\times10^9$/l) w wyniku stosowania awatrombopagu.

Jednocześnie stosowane terapie/terapie ratunkowe

Spośród 19 pacjentów, którzy wymagali jednoczesnego stosowania kortykosteroidów podczas leczenia romiplostymem/eltrombopagiem, 12 (63%) przerwało leczenie steroidami, 6 (32%) zmniejszyło dawkę steroidu i żaden nie zwiększył dawki steroidu po zmianie leku na awatrombopag. 15 pacjentów (33%) wymagało terapii ratunkowej w ciągu roku przed zmianą w porównaniu z 9 (20%) po zmianie leczenia na awatrombopag. Ogółem 11 pacjentów którzy wymagali zastosowania terapii ratunkowej podczas stosowania eltrombopagu/romiplostymu nie wymagało stosowania tego rodzaju leczenia po przestawieniu na awatrombopag.

Wnioski

W populacji pacjentów z przewlekłą ITP wcześniej intensywnie leczonych, awatrombopag był skuteczny po leczeniu romiplostymem lub eltrombopagiem, z wysokim odsetkiem odpowiedzi nawet u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniej stosowany TPO-RA.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski

Przerwanie leczenia awatrombopagiem

Ogółem 7 pacjentów (16%) przerwało stosowanie awatrombopagu, w tym 2 pacjentów (4%) z powodu zdarzeń niepożądanych (ból głowy, zakrzepica żyły wrotnej), 1 (2%) z powodu braku odpowiedzi, 1 z powodu własnych preferencji, 1 uzyskał remisję a 1 został przestawiony na rytuksymab z powodu współistniejącej anemii hemolitycznej, a 1 z powodu braku leku.

Tabela 89. Wskaźniki odpowiedzi płytkowej po przestawieniu na awatrombopag w przypadku braku terapii ratunkowej (wykluczano pacjentów <8 tygodni od otrzymania ratunkowych kortykosteroidów lub <4 tygodni od otrzymania dożylnych immunoglobulin) [38]-[39].

Próg liczby płytek krwi	Przyczyny zmiany terapii z romiplostymu lub eltrombopagu na awatrombopag			
	Wszyscy pacjenci, N=45	Nieskuteczność, N=14	Wygoda, N=23	Zdarzenia niepożądane, N=8
≥30×10^9/l, n/N (%)	42/45 (93%)	12/14 (86%)	23/23 (100%)	7/8 (88%)
≥50×10^9/l, n/N (%)	42/45 (93%)	12/14 (86%)	23/23 (100%)	7/8 (88%)
≥100×10^9/, n/N (%)l	39/45 (87%)	10/14 (71%)	22/23 (96%)	7/8 (88%)

ITP - pierwotna małopłytkowość immunologiczna; TPO-RA – agonista receptora dla trombopoetyny.

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA AWATROMBOPAGU

Charakterystyka Produktu Leczniczego Doptelet® [57]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu oceniono w trzech badaniach kontrolowanych i jednym badaniu niekontrolowanym z udziałem 161 pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną. Zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z tych czterech badań obejmują 128 pacjentów narażonych na awatrombopag przez medianę czasu trwania wynoszącą 29 tygodni.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Doptelet®

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z preferowanym terminem i klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/100); bardzo rzadko (< 1/10 000).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Doptelet® przedstawiono dane dla różnych zarejestrowanych wskazań, jednak ze względu na potrzeby niniejszej analizy w poniższej tabeli uwzględniono jedynie dane dotyczące populacji pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Tabela 90. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania awatrombopagu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (Doptelet®) [57].

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Czyrak, septyczne zakrzepowe zapalenie żył, zakażenie górnych dróg oddechowych	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Zwłóknienie szpiku kostnego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony	Leukocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu	Odwodnienie, hipertrójglicerydemia, zwiększenie apetytu, niedobór żelaza	
Zaburzenia psychiczne			Wahania nastroju	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, dyskomfort w głowie, migrena, parestezje	Udar mózgowo-naczyniowy, zaburzenia poznawcze, zaburzenia smaku, niedoczulica,	

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana
			zaburzenia czucia, przemijający atak niedokrwienny	
Zaburzenia oka			Nieprawidłowe uczucie w oku, podrażnienie oka, świąd oka, obrzęk oka, nasilone łzawienie, dyskomfort w oku, światłowstręt, niedrożność tętnicy siatkówki, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			Ból ucha, nadwrażliwość słuchowa	
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył szyjnych, skurcz naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa, duszność	Krwioplucie, przekrwienie błony śluzowej nosa, zatorowość płucna	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, biegunka, wymioty, ból w nadbrzuszu, wzdęcia	Dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, ból w podbrzuszu, żylaki odbytu i odbytnicy, zaparcia, eruktacja, refluks żołądkowo-przełykowy, ból języka, hemoroidy, parestezje w jamie ustnej, obrzęk języka, zaburzenia języka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zakrzepica żyły wrotnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, trądzik, wybroczyny, świąd	Łysienie, suchość skóry, siniak, nadmierna potliwość, zaburzenia pigmentacji, wysypka świądowa, krwotok skórny, podrażnienie skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, ból pleców, ból kończyn, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy	Artropatia, dyskomfort kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwotok miesiączkowy, ból sutków	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Astenia	Dyskomfort w klatce piersiowej, głód, ból, obrzęk obwodowy	
Badania diagnostyczne		Zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, podwyższone ciśnienie krwi, nieregularne tętno, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana
		aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia gastryny we krwi		

*słownik terminów medycznych stosowany podczas czynności rejestracyjnych.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

W czterech połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną incydenty zakrzepowo-zatorowe obserwowano u 7% (9/128) pacjentów. Jedynym incydentem zakrzepowo-zatorowym, który wystąpił u więcej niż 1 pacjenta, był udar mózgowo-naczyniowy, występujący u 1,6% (2/128).

Małopłytkowość po zaprzestaniu leczenia u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną

W 4 połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, po zaprzestaniu leczenia obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomów niższych niż początkowe u 8,6% (11/128) pacjentów leczonych awatrombopagiem.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości, w tym świąd, wysypka, obrzęk twarzy i obrzęk języka.

Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania awatrombopagu. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego Doptelet® i dokładnie monitorować liczbę płytek krwi, ponieważ awatrombopag zwiększa liczbę płytek krwi w sposób zależny od dawki.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Awatrombopag nie stymuluje wytwarzania płytek krwi u myszy, szczurów, małp ani psów ze względu na wyjątkową specyficzność receptora TPO. Dlatego dane z tych badań na zwierzętach nie w pełni modelują potencjalne działania niepożądane związane ze zwiększeniem liczby płytek krwi po podaniu awatrombopagu u ludzi.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Podstawowa toksyczność awatrombopagu w zasadniczych badaniach po podaniu wielokrotnym występowała w żołądku po podaniu dużych dawek z odpowiednimi

marginesami bezpieczeństwa w porównaniu z narażeniem po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Te działania były odwracalne nawet w badaniach toksyczności przewlekłej.

Rakotwórczość

W trwających dwa lata badaniach rakotwórczości u myszy i szczurów po podaniu dużych dawek występowały nowotwory żołądka (rakowiaki) komórek neuroendokrynnych (komórki enterochromafinopodobne, komórki ECL). Rakowiaki żołądka uznano za prawdopodobnie spowodowane przez przedłużoną hipergastrynemię obserwowaną w badaniach toksyczności. Uważa się, że rakowiaki żołądka związane z hipergastrynemię u gryzoni zasadniczo stanowią małe ryzyko lub mają niewielkie znaczenie dla ludzi.

Awatrombopag nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji powrotnych bakterii (AMES) ani działania klastogennego *in vitro* w teście aberracji na chromosomowych ludzkich limfocytach ani *in vivo* w teście mikrojąderkowym szpiku kostnego u szczurów.

Badania toksyczności i (lub) farmakologiczne u zwierząt

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych przez cztery tygodnie lub dłużej obserwowano związane z leczeniem uszkodzenia żołądka u myszy, szczurów i małp *Cynomolgus*. U tych gatunków podawanie awatrombopagu wiązało się ze zmianami histopatologicznymi w błonie śluzowej dna żołądka gruczołowego, charakteryzującymi się zwyrodnieniem nabłonka gruczołowego ze zmniejszeniem liczby dojrzałych komórek okładzinowych. Działanie to nie było związane z odpowiedzią zapalną ani żadnym dowodem na powstawanie nadżerki lub wrzodów. Nasilenie uszkodzeń żołądka zależało od dawki i czasu podawania awatrombopagu i wykazywało wyraźną tendencję do odwracalności w okresie rekonwalescencji. Narażenie (AUC) w dawkach, które nie wykazywały uszkodzeń żołądka u wszystkich gatunków, było od 3 do 33 razy większe niż narażenie u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Awatrombopag nie wpływał na płodność ani na początkowy rozwój zarodkowy samców szczurów przy ekspozycji 22 razy większej lub u samic szczurów przy ekspozycji 114 razy większej niż wartości AUC obserwowane u pacjentów po podaniu zalecanej dawki 60 mg raz na dobę.

Przenikanie do mleka

Awatrombopag był obecny w mleku karmiących samic szczurów po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie awatrombopagu. Parametry farmakokinetyczne awatrombopagu w mleku były podobne do parametrów w osoczu przy stosunku narażenia na radioaktywność związaną z awatrombopagiem (stosunek ilości obecnej w mleku do ilości obecnej w osoczu) wynoszącym 0,94.

Badania na młodych zwierzętach

W trwającym 10 tygodni badaniu toksykologicznym na młodych szczurach podawano awatrombopag w dawkach od 20 do 300 mg/kg/dobę. W przypadku dawek wynoszących do 300 mg/kg/dobę nie stwierdzono śmiertelności związanej z badanym artykułem ani objawów klinicznych. W przypadku dawek wynoszących 100 i 300 mg/kg/dobę, w żołądkach występowały zależne od dawki zwyrodnienia, rozrost regeneracyjny i zanik nabłonka gruczołowego; narażenie na dawkę 100 mg/kg/dobę u samców szczurów było 14 razy większe niż AUC u pacjentów przyjmujących maksymalną zalecaną dawkę 60 mg raz na dobę. Awatrombopag nie powodował zmian w żołądkach młodych samców szczurów przy 7-krotnie większym narażeniu niż AUC obserwowane u pacjentów po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki 60 mg raz na dobę. Zwiększoną częstość występowania mineralizacji ogniskowej w tle obserwowano również w nerkach samic w przypadku dawki 300 mg/kg/dobę (narażenie u samic szczurów było 50-krotnie większe niż narażenie u ludzi na podstawie AUC w przypadku dawki dobowej 60 mg).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na awatrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Incydenty zakrzepowe/zatorowo-zakrzepowe

Wiadomo, że u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby występuje zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Zakrzepicę żyły wrotnej zgłaszano z większą częstością u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, u których liczba płytek krwi wynosiła > 200 x 10^9/l, otrzymujących agonistę receptora trombopoetyny. Wśród pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną incydenty zakrzepowo-zatorowe (tętnicze lub żylne) wystąpiły u 7% (9/128) pacjentów otrzymujących awatrombopag.

Produktu leczniczego Doptelet® nie badano u pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi. Należy rozważyć potencjalne zwiększone ryzyko zakrzepicy podczas podawania produktu leczniczego Doptelet® pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym z genetycznymi chorobami sprzyjającymi zakrzepicy (czynnik V Leidena, protrombina 20210A, niedobór antytrombiny lub niedobór białka C lub S), zaawansowany wiek, pacjentom z przedłużonymi okresami unieruchomienia, nowotwory złośliwe, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza, zabieg chirurgiczny/urazy, otyłość i palenie. Doptelet® nie powinien być podawany pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby w celu normalizacji liczby płytek krwi.

Wydłużenie odstępu QTc w związku z jednocześnie stosowanymi lekami

W przypadku narażenia podobnego do osiąganego po dawkach 40 mg i 60 mg produkt leczniczy Doptelet® nie wydłużał odstępu QT w istotnym klinicznie stopniu. Na podstawie analizy danych z połączonych badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby nie przewiduje się

średniego efektu wydłużenia odstępu QTc > 20 ms w przypadku stosowania największego zalecanego schematu dawkowania terapeutycznego. Należy jednak zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Doptelet® jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4/5 i CYP2C9 lub z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności CYP2C9, ponieważ te leki mogą zwiększać narażenie na awatrombopag (tj. zwiększają siłę działania awatrombopagu). Należy również zachować ostrożność u pacjentów z polimorfizmami utraty funkcji cytochromu CYP2C9, ponieważ mogą one zwiększać narażenie na awatrombopag.

Nawrót małopłytkowości i krwawienia po zaprzestaniu leczenia u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną

Istnieje prawdopodobieństwo nawrotu małopłytkowości u pacjentów z ITP po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem. Po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem u większości pacjentów liczba płytek krwi powraca do poziomu początkowego w ciągu 2 tygodni, co zwiększa ryzyko krwawienia, a w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, jeśli zaprzestanie się leczenia awatrombopagiem w obecności leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem zmniejszenia liczby płytek krwi i podjąć odpowiednie działania medyczne, aby uniknąć krwawienia po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem. W przypadku zaprzestania leczenia awatrombopagiem zaleca się wznowienie leczenia ITP zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Dodatkowe działania medyczne mogą obejmować zaprzestanie leczenia przeciwzakrzepowego i (lub) przeciwpłytkowego, odwrócenie leczenia przeciwzakrzepowego lub wspomaganie płytek krwi.

Zwiększone stężenie retykuliny w szpiku kostnym

Przypuszcza się, że zwiększone stężenie retykuliny w szpiku kostnym jest wynikiem stymulacji receptora trombopoetyny (TPO), co prowadzi do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które mogą następnie uwalniać cytokiny. Na zwiększone stężenie retykuliny mogą wskazywać zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej i stan ten można wykryć na podstawie biopsji szpiku kostnego. Z tego względu przed i w trakcie leczenia awatrombopagiem zaleca się wykonanie badań w kierunku wykrycia nieprawidłowości morfologicznych komórek przy użyciu rozmazu krwi obwodowej i morfologii krwi.

W przypadku stwierdzenia utraty skuteczności i nieprawidłowego rozmazu krwi obwodowej u pacjentów należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, wykonać badanie lekarskie i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z odpowiednim barwieniem w kierunku retykuliny. Należy dokonać porównania z wcześniejszą biopsją szpiku kostnego, o ile jest dostępna. W przypadku utrzymania skuteczności, lecz stwierdzenia nieprawidłowego rozmazu krwi obwodowej u pacjentów, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednią oceną kliniczną, w tym rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego i ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka stosowania awatrombopagu oraz wziąć pod uwagę alternatywne opcje leczenia ITP.

Progresja istniejącego zespołu mielodysplastycznego (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS)

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Doptelet w leczeniu małopłytkowości spowodowanej przez MDS. Nie należy stosować produktu leczniczego Doptelet® poza badaniami klinicznymi w leczeniu małopłytkowości spowodowanej przez MDS.

Istnieje teoretyczna obawa, że agoniści receptora trombopoetyny mogą stymulować progresję istniejących hematologicznych nowotworów złośliwych, takich jak MDS. Agoniści TPO-R są czynnikami wzrostu, które prowadzą do ekspansji i różnicowania trombopoetycznych komórek progenitorowych oraz wytwarzania płytek krwi. TPO-R ulega ekspresji głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W związku z agonistami TPO-R istnieje obawa, że mogą stymulować progresję istniejących hematologicznych nowotworów złośliwych, takich jak MDS.

Rozpoznanie ITP u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych stanów klinicznych z występowaniem małopłytkowości, w szczególności należy wykluczyć rozpoznanie MDS. Należy rozważyć wykonanie aspiracji i biopsji szpiku kostnego w trakcie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u osób z objawami ogólnoustrojowymi lub nieprawidłowymi oznakami, takimi jak zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone informacje dotyczące stosowania awatrombopagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, wynik MELD > 24). Leczenie awatrombopagiem należy rozpoczynać u takich pacjentów wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni otrzymywać wsparcie zgodne z praktyką kliniczną obejmujące ścisłą obserwację pacjentów w celu wykrycia wczesnych objawów pogorszenia lub wystąpienia nowej encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza oraz tendencji do zakrzepicy lub krwawienia poprzez monitorowanie zależnie od potrzeb prób wątrobowych, badań stosowanych w ocenie stanu krzepnięcia i poprzez obrazowanie układu wrotnego.

Pacjenci z chorobą wątroby z klasą C w skali Childa-Pugha, a, przyjmujący awatrombopag przed zabiegiem inwazyjnym, powinni być oceniani w dniu zabiegu pod kątem nieoczekiwanie wysokiego wzrostu liczby płytek krwi.

Stosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym

Celem leczenia produktem leczniczym Doptelet® jest zwiększenie liczby płytek krwi. Chociaż profil korzyści i ryzyka w przypadku zabiegów, które nie zostały wyraźnie uwzględnione w badaniach

klinicznych jest prawdopodobnie porównywalny, to jednak nie określono skuteczności i bezpieczeństwa awatrombopagu w dużych operacjach, takich jak laparotomia, torakotomia, operacja na otwartym sercu, kraniotomia lub wycięcie narządów.

Ponowne leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym

Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania awatrombopagu u pacjentów wcześniej narażonych na awatrombopag.

Jednoczesne podawanie z preparatami interferonu

Wiadomo, że preparaty interferonu zmniejszają liczbę płytek krwi i dlatego należy brać to pod uwagę podczas jednoczesnego podawania awatrombopagu z preparatami interferonu.

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z inhibitorami P-gp powodowało zmiany narażenia, które nie były klinicznie istotne. Nie zaleca się dostosowania dawki.

Inhibitory aktywności CYP3A4/5 i CYP2C9

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP3A4/5 lub CYP2C9 (np. flukonazol) zwiększa narażenie na awatrombopag. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 zwiększa narażenie na awatrombopag.

Przewlekła choroba wątroby

Nie oczekuje się, aby zwiększenie narażenia na awatrombopag miało klinicznie istotny wpływ na liczbę płytek krwi w związku z 5-dniowym czasem trwania leczenia i nie zaleca się dostosowania dawki. Jednak należy tych pacjentów oceniać w dniu zabiegu pod kątem nieoczekiwanie wysokiego wzrostu liczby płytek krwi.

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy zmniejszyć dawkę początkową awatrombopagu w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanym lub silnym podwójnym inhibitorem aktywności cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki początkowej w przypadku pacjentów otrzymujących umiarkowany lub silny inhibitor aktywności cytochromu CYP2C9.

U pacjentów rozpoczynających leczenie umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5 lub umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 podczas przyjmowania awatrombopagu należy monitorować liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkę awatrombopagu.

Leki silnie indukujące aktywność cytochromu CYP3A4/5 lub CYP2C9

Jednoczesne stosowanie leków umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujących aktywność cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid) zmniejsza narażenie na awatrombopag i może powodować zmniejszenie wpływu leczenia na liczbę płytek krwi. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie awatrombopagu z lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 zmniejsza narażenie na awatrombopag.

Przewlekła choroba wątroby

Nie oczekuje się, aby zmniejszenie narażenia na awatrombopag miało klinicznie istotny wpływ na liczbę płytek krwi w związku z 5-dniowym czasem trwania leczenia. Nie zaleca się dostosowania dawki.

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy zwiększyć dawkę początkową produktu leczniczego Doptelet w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami umiarkowanie lub silnie podwójnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5. Należy również rozważyć zwiększenie dawki początkowej w przypadku pacjentów otrzymujących lek umiarkowanie lub silnie indukujący aktywność cytochromu CYP2C9.

U pacjentów rozpoczynających leczenie lekami umiarkowanie lub silnie podwójnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5 lub lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 podczas przyjmowania awatrombopagu należy monitorować liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkę.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ITP

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ITP w skojarzeniu z awatrombopagiem w badaniach klinicznych obejmowały kortykosteroidy, danazol, dapson i dożylną immunoglobulinę (IVIg). W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania awatrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są

niewystarczające. Doptelet® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych klinicznych dotyczących obecności awatrombopagu w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie wiadomo, czy awatrombopag lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Awatrombopag był obecny w mleku karmiących samic szczurów. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Doptelet® biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu awatrombopagu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach awatrombopag nie wywierał wpływu na płodność samców i samic ani na wczesną embriogenezę u szczurów.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Doptelet® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Streszczenie oraz pełny EPAR dla produktu leczniczego Doptelet® [58]

Najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku Doptelet® (mogące wystąpić u 1 na 10osób) to zmęczenie.

Dane dotyczące bezpieczeństwa awatrombopagu pochodzące z pełnego raportu EPAR

Dane dotyczące bezpieczeństwa obejmowały zbiorcze informacje z 24 badań klinicznych faz I-III zainicjowanych przez sponsora w różnych populacjach, wskazaniach, postaciach awatrombopagu, dawkach i schematach podawania. W związku z tym dane pochodzące z programu badań klinicznych dla awatrombopagu podzielono na 5 grup:

- grupę 1 – obejmującą pacjentów z trombocytopenią i przewlekłą chorobą wątroby (tylko badania III fazy);
- grupę 2 - obejmującą wszystkich pacjentów z trombocytopenią i przewlekłą chorobą wątroby (badania II i III fazy);
- grupę 3 - obejmującą wszystkich pacjentów z trombocytopenią i przewlekłą chorobą wątroby, w tym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (badania II i III fazy);
- grupę 4 – obejmującą pacjentów z trombocytopenią w przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej;

- grupę 5 – obejmującą pacjentów z trombocytopenią niezależnie od wskazania (czyli grupy 1-4);
- grupę 6 – uwzględniającą tylko osoby zdrowe (badania fazy I).

Ze względu na cel Analizy klinicznej podstawowe dane dotyczące bezpieczeństwa awatrombopagu uwzględnione w ramach niniejszej analizy obejmują zbiorcze dane z Grupy 4 (tj. obejmującej trombocytopenię we wszystkich badaniach dotyczących **przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**, N = 161). Były to wyniki badań rejestracyjnych dla awatrombopagu w proponowanym nowym wskazaniu, tj. leczeniu przewlekłej ITP u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia.

Grupa 4 obejmuje dane dotyczące bezpieczeństwa w zakresie ekspozycji na awatrombopag (od 5 do 40 mg) w celu utrzymania liczby płytek krwi w docelowym zakresie od 50 x 10^9/l do <150 x 10^9/l. Podstawowe dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują:

- badanie 302: fazy III, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych z otwartą fazą przedłużoną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa doustnego stosowanie awatrombopagu + opieki standardowej w leczeniu trombocytopenii u dorosłych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną;
- badanie 305: b fazy III wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, z aktywną kontrolą, przeprowadzone w układzie grup równoległych, z otwartą fazą przedłużoną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa doustnego stosowania awatrombopagu w porównaniu z eltrombopagiem u osób dorosłych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną.

Badania zakończone przed terminem z powodu trudności w rekrutacji:

- badanie CL-003: faza II, podwójnie zaślepione, randomizowane, z ustalaniem dawki, kontrolowane placebo, przeprowadzone w układzie grup równoległych; pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną przyjmowali awatrombopag doustnie, raz dziennie, przez 28 dni;
- badanie CL-004: faza II, badanie *rollover* przeprowadzone w układzie grup równoległych, dotyczące stosowania awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy ukończyli 28 dni badania w protokole AKR-501-CL-003.

<u>Zdarzenia niepożądane</u>

U pacjentów leczonych awatrombopagiem czas trwania ekspozycji był znacznie dłuższy niż u pacjentów leczonych zarówno placebo, jak i eltrombopagiem w badaniach nad przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, co może przekładać się na zaburzenia w ocenie porównawczej profilu bezpieczeństwa. W związku z tym oszacowano również współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję (liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym [AE] podzielona przez pacjento-lata) w celu dokładniejszego odzwierciedlenia częstości zdarzeń niepożądanych w leczonych grupach.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (ang. *Treatment Emergent Adverse Events,* TEAE) awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Tabela 91. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE) awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczna (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58].

Punkt końcowy	Ogólna częstość występowania, n (%)			Częstość występowania skorygowana o ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombopag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombopag^, n=128
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE	1 (63,6)	11 (100)	125 (97,7)	4,233	4,966	1,728
TEAE związane z zastosowaną terapią[b]	4 (18,2)	8 (72,2)	85 (66,4)	1,209	3,612	1,175
TEAE stopnia 3 lub wyższego wg CTCAE	0	3 (27,3)	45 (35,2)	0,000	1,354	0,622
Ciężkie TEAE	1 (4,5)	0	32 (25,0)	0,302	0,000	0,442
Zgony[c]	0	0	0	0,000	0,000	0,000
Inne ciężkie zdarzenia niepożądane[d]	1 (4,5)	0	32 (25,0)	0,302	0,000	0,442
Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	1 (4,5)	0	4 (3,1)	0,302	0,000	0,055
Ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia	1 (4,5)	0	16 (12,5)	0,302	0,000	0,221
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z przewlekłą lub znaczącą niepełnosprawnością lub utratą sprawności	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Ciężkie zdarzenia niepożądane istotne medycznie	0	0	8 (6,3)	0,000	0,000	0,111
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki leku	0	3 (27,3)	30 (23,4)	0,000	1,354	0,415
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0	1 (9,1)	17 (13,3)	0,000	0,451	0,235
TEAE prowadzące do podniesienia dawki leku	0	3 (27,3)	3 (2,3)	0,000	1,354	0,041
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	0	0	4 (3,1)	0,000	0,000	0,055
TEAE prowadzące do zaburzenia dawkowania leku	0	0	11 (8,6)	0,000	0,000	0,152

^N: pacjenci w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej przyjmujący awatrombopag; b: obejmuje TEAE uznane za badaczy za związane z zastosowanym leczeniem lub z brakującą przyczyną; c: wszyscy pacjenci z ciężkimi TAE skutkującymi śmiercią; d: obejmuje pacjentów z TEAE nieprowadzącymi do śmierci;

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, występujących z częstością równą lub większą niż 5%.

Tabela 92. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE) awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, występujących z częstością równą lub większą niż 5% (w kolejności częstości występowania – od najczęstszych do najrzadszych) (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58].

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n (%)			Częstość występowania skorygowana o ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombopag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombopag^, n=128
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE	14 (63,6)	11 (100)	125 (97,7)	4,233	4,966	1,728
Ból głowy	3 (13,6)	3 (27,3)	39 (30,5)	0,907	1,354	0,539
Zmęczenie	2 (9,1)	5 (45,5)	36 (28,1)	0,605	2,257	0,498
Kontuzja	4 (18,2)	2 (18,2)	33 (25,8)	1,209	0,903	0,456
Krwawienie z nosa	4 (18,2)	2 (18,2)	24 (18,8)	1,209	0,903	0,332
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (4,5)	0	19 (14,8)	0,302	0,000	0,263
Trombocytopenia	0	0	18 (14,1)	0,000	0,000	0,249
Ból stawów	0	2 (18,2)	16 (12,5)	0,000	0,903	0,221
Krwawienie z dziąseł	0	0	1 (12,5)	0,000	0,000	0,221
Krwiaki	2 (9,1)	0	14 (10,9)	0,605	0,000	0,194
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	0	3 (27,3)	13 (10,2)	0,000	1,354	0,180
Biegunka	0	3 (27,3)	12 (9,4)	0,000	1,354	0,166
Bezsenność	1 (4,5)	1 (9,1)	12 (9,4)	0,302	0,451	0,166
Nudności	0	2 (18,2)	12 (9,4)	0,000	0,903	0,166
Ból kończyn	1 (4,5)	0	12 (9,4)	0,302	0,000	0,166
Ból pleców	0	0	11 (8,6)	0,000	0,000	0,152
Zawroty głowy	1 (4,5)	2 (18,2)	11 (8,6)	0,302	0,903	0,152
Krwotok z jamy ustnej	0	0	10 (7,8)	0,000	0,000	0,138
Wymioty	0	1 (9,1)	10 (7,8)	0,000	0,451	0,138
Kaszel	0	2 (18,2)	9 (7,0)	0,000	0,903	0,124
Wybroczyny	0	0	8 (6,3)	0,000	0,000	0,111
Zwiększenie liczy płytek krwi	0	0	8 (6,3)	0,000	0,000	0,111
Duszność	0	0	7 (5,5)	0,000	0,000	0,097
Nadciśnienie	1 (4,5)	0	7 (5,5)	0,302	0,000	0,097
Obrzęk peryferyczny	0	0	7 (5,5)	0,000	0,000	0,097

^N - pacjenci w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej przyjmujący awatrombopag.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, o stopniu nasilenia 3 lub 4, występujących u przynajmniej 2 pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem

Tabela 93. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE) awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo stosowanymi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, stopnia 3 lub 4, występujących u przynajmniej 2 pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58].

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n (%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombopag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombopag^, n=128
Pacjenci z jakimikolwiek TEAE	0	3 (27,3)	45 (35,2)	0,000	1,354	0,0622
Trombocytopenia	0	0	13 (10,2)	0,000	0,000	0,180
Podwyższenie liczby płytek krwi	0	0	7 (5,5)	0,000	0,000	0,097
Obniżenie liczby płytek krwi	0	0	5 (3,9)	0,000	0,000	0,069
Wymioty	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Nudności	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Zmęczenie	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Ból głowy	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Krwotok z nosa	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028

^N - pacjenci w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej przyjmujący awatrombopag.

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Ogólnie odsetek TEAE związanych z leczeniem był podobny w grupie leczonej awatrombopagiem (66,4% [85/128] pacjentów) i eltrombopagiem (72,7% [8/11] pacjentów);w grupie przyjmującej placebo odsetek TEAE związanych z leczeniem był niższy (18,2% [4/22] pacjentów), w porównaniu zarówno z awatrombopagiem, jak i eltrombopagiem.

Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, odnotowanych u >2% chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, występujących z częstością równą lub większą niż 2% (CL-003, CL-004, 302 i 305) [58].

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE związanym z leczeniem	4 (18,2)	8 (72,7)	85 (66,4)	1,209	3,612	1,175
Ból głowy	2 (9,1)	1 (9,1)	26 (20,3)	0,605	0,451	0,359
Zmęczenie	2 (9,1)	2 (18,2)	16 (12,5)	0,605	0,903	0,221
Nudności	0	1 (9,1)	11 (8,6)	0,000	0,451	0,152
Zawroty głowy	1 (4,5)	2 (18,2)	9 (7,0)	0,302	0,903	0,124
Podwyższenie liczby płytek krwi	0	0	8 (6,3)	0,000	0,000	0,111
Biegunka	0	2 (18,2)	7 (5,5)	0,000	0,903	0,097
Krwawienie z nosa	0	0	7 (5,5)	0,000	0,000	0,097
Trombocytopenia	0	0	6 (4,7)	0,000	0,000	0,083
Wymioty	0	0	6 (4,7)	0,000	0,000	0,083
Ból stawów	0	0	5 (3,9)	0,000	0,000	0,069
Ból pleców	0	0	5 (3,9)	0,000	0,000	0,069
Ból kończyny	0	0	5 (3,9)	0,000	0,000	0,069
Bezsenność	1 (4,5)	1 (9,1)	4 (3,1)	0,302	0,451	0,055
Ból w nadbrzuszu	0	1 (9,1)	3 (2,3)	0,000	0,451	0,041
Podwyższenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej	0	0	3 (2,3)	0,000	0,451	0,041
Niestrawność	1 (4,5)	0	3 (2,3)	0,302	0,000	0,041
Wzdęcia żołądka	0	1 (9,1)	3 (2,3)	0,000	0,451	0,041
Hiperlipidemia	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041
Mialgia	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041
Obniżona liczba płytek krwi	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041
Wysypka	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041
Trądzik	0	1 (9,1)	2 (1,6)	0,000	0,451	0,028
Podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej	0	1 (9,1)	2 (1,6)	0,000	0,451	0,028
Senność	1 (4,5)	0	2 (1,6)	0,302	0,000	0,028
Dyskomfort w obrębie brzucha	0	1 (9,1)	1 (0,8)	0,000	0,451	0,014
Choroba refluksowa	0	1 (9,1)	1 (0,8)	0,000	0,451	0,014
Zespół piekących ust	0	1 (9,1)	1 (0,8)	0,000	0,451	0,014
Dyskomfort	0	1 (9,1)	0	0,000	0,451	0,000
Opuchlizna ucha	1 (4,5)	0	0	0,302	0,000	0,000

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
Podwyższenie liczby limfocytów	0	1 (9,1)	0	0,000	0,451	0,000
Zapalenie opłucnej	0	1 (9,1)	0	0,000	0,451	0,000

^N: pacjenci w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej przyjmujący awatrombopag.

Ciężkie zdarzenia niepożądane/ zgony/ inne istotne zdarzenia

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia u 2 lub więcej pacjentów.

Tabela 95. Tabelaryczne zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania awatrombopagu, eltrombopagu i placebo u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, odnotowanych u 2 lub więcej pacjentów (badania CL-003, CL-004, 302 i 305) [58].

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE	1 (4,5)	0	32 (25,0)	0,302	0,000	0,442
Trombocytopenia	0	0	8 (6,3)	0,000	0,000	0,111
Wymioty	0	0	4 (3,1)	0,000	0,000	0,055
Obniżenie liczby płytek krwi	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Ból głowy	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	1 (4,5)	0	2 (1,6)	0,302	0,000	0,028
Nudności	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028

^N: pacjenci w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej przyjmujący awatrombopag.

Zgony

W analizowanej populacji pacjentów nie odnotowano żadnego zgonu.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *Adverse events of special interest*; AESIs)

Zgodnie z ustaleniami w 2 badaniach III fazy u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (badanie 302 i badanie 305), AESI obejmowały nawrót trombocytopenii, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia, zanik śluzówki żołądka, zdarzenia nowotworowe, patologię szpiku

kostnego (z wyłączeniem nowotworów) i istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby. Wymienione AESI zostały uznane za szczególnie istotne, ponieważ zostały zgłoszone jako TEAE przy zastosowaniu 2 innych agonistów receptora TPO, z wyjątkiem zaniku śluzówki żołądka, który był odwracalnym zdarzeniem raportowanym w nieklinicznych badaniach toksykologicznych z zastosowaniem wielu dawek awatrombopagu.

Chociaż AESI nie zostały zdefiniowane w oryginalnych protokołach badania fazy II CL-003 i badania CL-004 ani oznaczone w bazach danych na poziomie badania, zostały one, w celu zapewnienia kompletności, retrospektywnie zidentyfikowane przy użyciu tych samych definicji dla niniejszej analizy bezpieczeństwa. AESI występujące w grupie pacjentów z ITP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych o specjalnym znaczeniu występujących podczas stosowania awatrombopagu, eltrombopagu i placebo u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (badania CL-003, CL-004, 302 i 305) [58].

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
Nawrót trombocytopenii	0	0	11 (8,6)	0,000	0,000	0,152
Trombocytopenia	0	0	11 (8,6)	0,000	0,000	0,124
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0	0	9 (7,0)	0,000	0,000	0,028
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,014
Zakrzepica żył głębokich	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zakrzepica żył szyjnych	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zawał mięśnia sercowego	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zakrzepica żył miednicy	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zakrzepica żyły wrotnej	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zatorowość płucna	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zamknięcie tętnicy siatkówkowej	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Powierzchowne zakrzepowe zapalenie żył	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Przejściowy atak niedokrwienny	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia związane z krwawieniem	1 (4,5)	0	18 (14,1)	0,302	0,000	0,249
Uraz	0	0	5 (3,9)	0,000	0,000	0,069
Krwotok z nosa	0	0	4 (3,1)	0,000	0,000	0,055
Krwawienie z dziąseł	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
Krwotok miesiączkowy	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041
Wybroczyny	1 (4,5)	0	3 (2,3)	0,302	0,000	0,041
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Krwawienie w jamie ustnej	0	0	2 (1,6)	0,000	0,000	0,028
Krwiaki	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Krwawienie wewnątrzczasz-kowe	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Skaza krwotoczna	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Małopłytkowość immunologiczna	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Podwyższona tendencja do powstawania krwiaków podskórnych	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Plamica	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Krwawienie z pochwy	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zanik śluzówki żołądka	0	0	0	0,000	0,000	0,000
Zdarzenia nowotworowe	0	0	6 (4,7)	0,000	0,000	0,083
Przewlekła białaczka limfocytarna	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Przewlekła białaczka mielomonocytowa	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Tłuszczak	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Mielofibroza	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Nowotwór mieloproliferacyjny	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Brodawczak skóry	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia związane ze szpikiem kostnym	0	0	0	0,000	0,000	0,000
Klinicznie istotne zmiany w badaniach czynności wątroby	0	0	5 (3,9)	0,000	0,000	0,069
Podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej	0	0	4 (3,1)	0,000	0,000	0,055
Podwyższenie poziomu aminotransferazy asparaginowej	0	0	3 (2,3)	0,000	0,000	0,041

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
Podwyższenie poziomu gamma-glutamylotransfe-razy	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014
Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	0	0	1 (0,8)	0,000	0,000	0,014

^N: pacjenci w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej przyjmujący awatrombopag.

Nawrót małopłytkowości zdefiniowano jako liczbę płytek krwi $<10 \times 10^9$/l i o 10×10^9/l poniżej wartości wyjściowej, która wystąpiła po zaprzestaniu stosowania badanego leku i do 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku. AESI w kategorii nawrotów małopłytkowości odnotowano u 8,6% (11/128) pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem.

W grupie leczonej awatrombopagiem 7,0% (9/128) pacjentów zgłosiło związane z leczeniem AESI w kategorii zdarzeń zakrzepowo-zatorowych; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję wyniósł 0,124. Wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe były zgłaszane tylko u pojedynczych pacjentów leczonych awatrombopagiem (0,8%), z wyjątkiem incydentów naczyniowo-mózgowych, które zgłosiło 2 (1,6%) pacjentów; nie stwierdzono zwiększonej częstości określonego rodzaju zdarzenia zakrzepowo-zatorowego i nie zidentyfikowano żadnego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa. Czas do wystąpienia AESI w kategorii zdarzeń zakrzepowo-zatorowych był dłuższy niż 26 tygodni w przypadku 2 pacjentów, od 12 do <26 tygodni w przypadku 4 osób, od 4 do < 12 tygodni w przypadku 1 pacjenta i od 1 do < 4 tygodni w przypadku 2 pacjentów.

W badaniu 302 i badaniu 305 oceniono panel biomarkerów żołądkowych w celu oceny potencjalnej toksyczności dla żołądka, w oparciu o odwracalne, niekliniczne zmiany histologiczne zidentyfikowane w żołądku (zanik śluzówki żołądka) w badaniach toksykologicznych po podaniu wielokrotnym; te biomarkery były związane ze zmniejszoną produkcją kwasu żołądkowego i kompensacyjnym wzrostem stężenia gastryny w surowicy. Oprócz stężenia gastryny w surowicy oceniano również gastrynę-17, PG-I i PG-II na czczo w celu dalszej oceny bezpieczeństwa żołądkowego.

W grupie leczonej awatrombopagiem 4,7% (6/128) badanych zgłosiło pojawiające się w trakcie leczenia AESI w kategorii zdarzenia nowotworowe; współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję wyniósł 0,083. Wszystkie zdarzenia wystąpiły tylko u pojedynczych osób (0,8%) i obejmowały przewlekłą białaczkę limfocytową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową, tłuszczaka, zwłóknienie szpiku, nowotwory mieloproliferacyjne i brodawczaka skóry. Czas wystąpienia AESI w kategorii zdarzeń nowotworowych był dłuższy niż 26 tygodni w przypadku 2 pacjentów, od 12 do <26 tygodni w przypadku 1 pacjenta i od 4 do < 12 tygodni w przypadku 3 osób.

Nie zgłoszono żadnych AESI związanych ze szpikiem kostnym. U jednego pacjenta w badaniu 305 wystąpiło zwłóknienie szpiku kostnego stopnia 3, bez żadnych powiązanych objawów klinicznych. W momencie opublikowania ostatniego dostępnego raportu zdarzenie zostało zgłoszone jako trwające. Badacz sklasyfikował zdarzenie zwłóknienia szpiku kostnego jako prawdopodobnie związane z awatrombopagiem.

Czas do wystąpienia AESI w kategorii klinicznie istotnych nieprawidłowości związanych z czynnością wątroby był dłuższy niż 26 tygodni w przypadku 1 pacjenta, 12 do <26 tygodni w przypadku 2 pacjentów, od 4 do <12 tygodni w przypadku 1 pacjenta i od 1 <4 tygodni w przypadku 1 osoby.
U wszystkich 5 pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, przebiegało ono bezobjawowo, a chorzy wrócili do zdrowia, przy czym 4 z 5 pacjentów kontynuowało przyjmowanie aktualnej dawki awatrombopagu przez okres podwyższenia enzymów (u 1 pacjenta przerwano na krótko awatrombopag, a następnie wznowiono w tej samej dawce), co sugeruje, że podawanie analizowanej interwencji nie było czynnikiem sprawczym wzrostu aktywności enzymów wątrobowych; wspomnianym nieprawidłowościom nie towarzyszył wzrost stężenia bilirubiny lub fosfatazy alkalicznej. W 4 badaniach z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną nie stwierdzono żadnych istotnych oznak hepatotoksyczności wywołanej awatrombopagiem.

Badania laboratoryjne

Hematologia
Średnie wartości w czasie badania, dla wszystkich parametrów hematologicznych były podobne w grupach leczonych awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo - we wszystkich grupach obecni byli pacjenci z wyraźnymi nieprawidłowościami parametrów hematologicznych (z wyłączeniem liczby płytek krwi). Wyraźnie zbyt niskie stężenie hemoglobiny obserwowano u większego odsetka pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem (9,5% [12/126] pacjentów) w porównaniu z grupą leczoną placebo (4,5% [1/22] pacjentka) i grupą leczoną eltrombopagiem (0%). Wyraźnie obniżone poziomy neutrofili i leukocytów obserwowano u mniejszego odsetka osób leczonych awatrombopagiem (po 2,4% [3/126] osób) i pacjentów otrzymujących placebo (po 4,5% [1/22] pacjentów) w porównaniu z osobami leczonymi eltrombopagiem (9,1% [1/11] badanych).

Wyniki badań biochemicznych
Podwyższone stężenie glutamylotransferazy odnotowano u 3 (48%) chorych w grupie awatrombopagu, podczas gdy nie wystąpiło ono w pozostałych subpopulacjach. Niski poziom glukozy we krwi występował u 7 (5,51%) chorych w grupie awatrombopagu, a podwyższony u 0, 1 (9,1%) oraz 10 (7,9%) pacjentów w grupach placebo, eltrombopagu i awatrombopagu, odpowiednio. Obniżony poziom hemoglobiny

odnotowano u 1 (4,5%), 0 i 12 (9,5%) osób wśród pacjentów przyjmujących placebo, eltrombopag i awatrombopag, a niską liczbę leukocytów, kolejno, u 1 (4,2%), 1 (9,1%) i 3 (2,4%) chorych.

Ocena parametrów życiowych, wyniki badań fizykalnych i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem

Średnie wartości parametrów funkcji życiowych w czasie były na ogół podobne w grupach leczonych awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo.

Średnia i średnia zmiana w stosunku do wyjściowych wyników EKG (elektrokardiografii) była na ogół podobna w grupach leczonych awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo. Odsetek pacjentów w grupach leczonych awatrombopagiem, eltrombopagiem i placebo, którzy mieli nieprawidłowe wyniki EKG na początku badania (odpowiednio 17,5%, 20,0% i 19,0%) był na ogół porównywalny. W ostatnim odnotowanym okresie obserwacji niższy odsetek pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem w porównaniu z grupą leczoną placebo miał nieprawidłowe wyniki EKG (odpowiednio 27,1% [13/48] pacjentów i 38,1% [8/21] pacjentów). Żaden pacjent w grupie leczonej eltrombopagiem nie miał nieprawidłowych wyników EKG w momencie zakończenia badania. Żaden pacjent w żadnej z leczonych grup nie miał nieprawidłowych wyników EKG podczas obserwacji.

W każdej leczonej grupie znajdowali się pacjenci z nieprawidłowym odstępem QT po punkcie początkowym skorygowanym o częstość akcji serca przy użyciu wyników formuł Bazetta (QTcB) i Fridericia (QTcF), przy czym 1,0% (1/105) badanych miało wysoce nieprawidłowe wyniki QTcB. Żaden pacjent w grupie leczonej eltrombopagiem lub placebo nie miał wyników QTcB, które były wysoce nieprawidłowe, i u żadnego pacjenta w żadnej z grup leczenia nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w zakresie QTcF na początku badania.

Bezpieczeństwo związane z interakcjami lek-lek i innymi interakcjami

Wykazano, że awatrombopag ma potencjalnie istotne klinicznie interakcje z podwójnymi umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 / 5 i CYP2C9, z mniej istotnymi interakcjami z silnymi inhibitorami CYP3A4 / 5 i umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9.

Umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A4 / 5

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z silnymi inhibitorami CYP3A4 / 5 zwiększało ekspozycję na awatrombopag. W otwartym, badaniu przeprowadzonym w układzie grup skrzyżowanych, z udziałem zdrowych dorosłych ochotników, jednoczesne podanie itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 / 5 200 mg na dobę w stabilnym stanie z pojedynczą dawką awatrombopagu (20 mg) spowodowało zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia(Cmax) i AUC (0-inf) dla awatrombopagu o odpowiednio 7,4% i 37,4%. Populacyjne symulacje farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne wykazały, że jednoczesne podawanie awatrombopagu z CYP3A4 / 5 miało jedynie minimalny wpływ na liczbę płytek krwi, dlatego modyfikacja dawki początkowej awatrombopagu (20 mg QD) nie jest zalecana. Jak opisano w

proponowanych zaleceniach dotyczących dawkowania i podawania, liczbę płytek krwi należy oceniać co tydzień, aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi, a następnie co miesiąc.

Umiarkowane lub silne inhibitory CYP2C9

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP2C9 zwiększało ekspozycję na awatrombopag. Populacyjne symulacje farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne w stanie stacjonarnym awatrombopagu wskazały, że jednoczesne podawanie awatrombopagu z inhibitorem CYP2C9 miałoby tylko minimalny wpływ na liczbę płytek krwi, dlatego modyfikacja dawki początkowej awatrombopagu (20 mg na dobę) nie jest zalecana. Jak opisano w proponowanym dawkowaniu i instrukcjach podawania, liczbę płytek krwi należy oceniać co tydzień, aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi, a następnie co miesiąc, aby zapewnić optymalne dawkowanie i utrzymanie liczby płytek krwi w docelowym zakresie.

Umiarkowane lub silne podwójne induktory CYP2C9 i CYP3A4 / 5

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 / 5 lub CYP2C9 zmniejszyło ekspozycję na awatrombopag. Może to spowodować spadek skuteczności. W otwartym badaniu przeprowadzonym w układzie grup skrzyżowanych z udziałem zdrowych dorosłych ochotników, jednoczesne podawanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 / 5 i umiarkowanego induktora CYP2C9, 600 mg na dobę w stanie stacjonarnym i pojedynczej dawki (20 mg) awatrombopagu nie spowodowało zmiany Cmax, ale odnotowano około 42,1% zmniejszenie AUC(0-inf) dla awatrombopagu. Symulacje farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne w populacji w stanie stacjonarnym awatrombopagu wykazały, że gdy awatrombopag jest podawany jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi induktorami CYP3A4 / 5 i CYP2C9, spodziewane jest znaczące zmniejszenie ogólnego zwiększenia liczby płytek krwi. Zatem jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanym lub silnym podwójnym induktorem CYP3A4 / 5 i CYP2C9 wymaga wyższej dawki początkowej awatrombopagu (40 mg QD), co spowoduje, że większy procent pacjentów osiągnie docelowy zakres liczby płytek krwi wynoszący (50 do <150 × 10^9/l) w porównaniu z dawką początkową 20 mg na dobę. Jak opisano w proponowanym dawkowaniu i instrukcjach podawania, liczbę płytek krwi należy oceniać co tydzień, aż do uzyskania stabilnej liczby płytek, a następnie co miesiąc, aby zapewnić optymalne dawkowanie.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, które doprowadziły do jego przerwania.

Tabela 97. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania awatrombopagu, eltrombopagu i placebo (TEAE) u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną prowadzących do przerwania leczenia (badania CL-003, CL-004, 302 i 305) [58].

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
Jakiekolwiek TEAE	0	1 (9,1)	17	0,000	0,451	0,235
Zdarzenia związane z krwią i układem limfatycznym	0	0	2	0,000	0,000	0,028
Skaza krwotoczna	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Leukocytoza	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia sercowe	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zawał mięśnia sercowego	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia związane z układem trawiennym	0	0	2	0,000	0,000	0,028
Erozyjne zapalenie dwunastnicy	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Krwawienie do układu pokarmowego	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Nudności	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Wymioty	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	0	1 (9,1)	1	0,000	0,451	0,014
Dyskomfort	0	1 (9,1)	0	0,000	0,451	0,000
Zapalenie wielobłonowe	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Infekcje i infestacje	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zapalenie płuc	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Urazy, zatrucia i powikłania pozabiegowe	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Kontuzje	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia dotyczące wyników badań laboratoryjnych	0	0	5	0,000	0,000	0,069
Podwyższony poziom płytek krwi	0	0	5	0,000	0,000	0,069
Zdarzenia dotyczące mięśni i tkanki łącznej	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Mięśniowo-szkieletowy ból	0	0	1	0,000	0,000	0,014

Termin MedDRA	Ogólna częstość występowania, n(%)			Częstość występowania skorygowana na ekspozycję, w przeliczeniu na pacjento-rok		
	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128	Placebo, n=22	Eltrombopag, n=11	Awatrombo-pag^, n=128
w obrębie klatki piersiowej						
Łagodne i niespecyficzne zmiany i nowotwory	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Przewlekła białaczka mielomonocy-towa	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia dotyczące układu nerwowego	0	0	5	0,000	0,000	0,069
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zawroty głowy	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Dyskomfort w obrębie głowy	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Ból głowy	0	0	2	0,000	0,000	0,028
Przejściowy atak niedokrwienny	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia psychiatryczne	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Bezsenność	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Wybroczyny	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zdarzenia naczyniowe	0	0	1	0,000	0,000	0,014
Zakrzepica żył miednicy	0	0	1	0,000	0,000	0,014

^N: pacjenci w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej przyjmujący awatrombopag.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

167 otrzymanych raportów dotyczyło łącznie 351 terminów MedDRA dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Spośród wszystkich zgłoszonych kategorii zdarzeń, pięć najczęściej występujących to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (25,1% [88/351]);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17,1% [60/351]);
- zaburzenia układu nerwowego (13,7% [48/351]);
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (13,7% [48/351]);
- zdarzenia związane z wynikami badań diagnostycznych (7,1% [25/351]).

Najczęściej zgłaszanymi (≥ 10) zdarzeniami wg terminologii MedDRA były:

- ból głowy (7,4% [26/351]);

- zmęczenie (6,6% [23/351]);
- nudności (5,1% [18/351]);
- stosowanie pozarejestracyjne (3,7% [13/351]);
- nieskuteczność leku (3,4% [12 / 351]);
- zmniejszenie liczby płytek krwi (3,4% [12/351]);
- niewłaściwy harmonogram podawania produktu (2,8% [10/351]).

Zmęczenie, ból głowy i nudności są „oczekiwanymi" działaniami niepożądanymi w zatwierdzonych amerykańskich informacjach o przepisywaniu analizowanego produktu leczniczego, natomiast zmęczenie jest wymienione jako „spodziewane" działanie niepożądane w zatwierdzonej Charakterystyce Produktu Leczniczego zatwierdzonego na terenie Unii Europejskiej.

Przegląd literatury dotyczący bezpieczeństwa w TPO-RA

Opublikowana literatura, potwierdza wniosek, że przewlekłe podawanie agonistów receptora TPO jest ogólnie dobrze tolerowane w leczeniu ITP, a przegląd literatury dostarcza przydatnych historycznych punktów odniesienia wspierających podstawowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z ITP

W opublikowanych badaniach istniało większe ryzyko klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych i zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby i dróg żółciowych zgłaszanych podczas stosowania eltrombopagu w porównaniu z romiplostymem, ale ryzyko innych zdarzeń niepożądanych było stosunkowo porównywalne między 2 zatwierdzonymi agonistami receptora TPO. Zgłoszone ogólne wskaźniki i ciężkość zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń ciężkich, TEAE i AESI w przypadku tych produktów były na ogół porównywalne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa klinicznego awatrombopagu, z wyjątkiem braku istotnej hepatotoksyczności lub zwiększonej częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub krwawień u pacjentów leczonych awatrombopagiem. Ponadto przegląd AESI nie wykazał znaczących różnic w profilach bezpieczeństwa i nie zgłoszono żadnych nowych lub unikalnych zdarzeń niepożądanych związanych z awatrombopagiem, których nie zgłaszano wcześniej w przypadku stosowania eltrombopagu lub romiplostymu.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach były:

- bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, biegunka i nudności po eltrombopagu;
- bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zmęczenie i obrzęki obwodowe podczas stosowania romiplostymu.

W analizie występowania częstych zdarzeń niepożądanych dla awatrombopagu (zgłaszane z częstością 10% lub wyższą) z 4 badań obejmujących pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, wraz z danymi z kluczowych opublikowanych badań uwzględniających eltrombopag i romiplostym wykazano, iż rodzaje zgłoszonych zdarzeń niepożądanych były podobne przy zastosowaniu wszystkich agonistów receptorów TPO, z pewną zmiennością częstości występowania, ale nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Podsumowując, uważa się, że charakter i częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych są zgodne z przewidywanymi po leczeniu agonistami receptora trombopoetyny pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Brak było nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa. Baza danych bezpieczeństwa jest jednak uważana za ograniczoną, dlatego też uzasadniony jest PASS w celu uzyskania większej ilości danych na temat długoterminowego profilu bezpieczeństwa awatrombopagu, zwłaszcza w celu oceny ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zwłóknienia szpiku kostnego i zaburzeń mieloproliferacyjnych (patrz: plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Planie Zarządzania Ryzykiem, ang. *Risk Management Plan*).

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Summary of Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Doptelet® [59]

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

Lista zidentyfikowanego istotnego ryzyka stosowania produktu leczniczego Doptelet® obejmuje:

- zakrzepy i powikłania związane ze skrzepami krwi (zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe):
    - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: jako klasa leków, agoniści receptora TPO stymulują produkcję endogennych płytek krwi, a tym samym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych / zakrzepowo-zatorowych; ponadto wiadomo, że pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby i małopłytkowością immunologiczną są również narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia tych zdarzeń; w programie rozwoju klinicznego u 7,0% (9/128) pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych awatrombopagiem wystąpiło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe; z wyjątkiem incydentu naczyniowo-mózgowego, który wystąpił u 1,6% (2/128) pacjentów, nie stwierdzono kumulacji określonego rodzaju zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, czas do wystąpienia wahał się od ponad 26 tygodni do mniej niż 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia; nie zaobserwowano związku z dawką leku, a zdarzenia występowały zwykle przy liczbie płytek krwi poniżej górnej granicy normy (450 000 / µl). U 0,4% (1/274) pacjentów z CLD wystąpiło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe;
    - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: awatrombopagu nie badano u pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi; pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby lub przewlekłą małopłytkowością immunologiczną są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych/ zakrzepowo-zatorowych jako chorób współistniejących; dodatkowe czynniki ryzyka obejmują historię zakrzepicy żył głębokich, zatoru tętnicy

płucnej, zakrzepicy żył powierzchownych, udaru/ innych zaburzeń neurologicznych związanych z paraliżem, unieruchomienie >3 dni, a także podeszły wiek, ciążę i połóg (<8 tygodni od porodu), raka, terapię przeciwnowotworową stosowanie środków antykoncepcyjnych, otyłość, palenie tytoniu, ostry zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca, złamania, stosowanie estrogenów, zabieg chirurgiczny / uraz lub genetyczne stany prozakrzepowe (czynnik V Leiden, protrombina 20210A, niedobór antytrombiny lub niedobór białka C lub S);

- środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
- punkty 4.4 i 4.8 ChPL [57];
- ulotka dla pacjenta: punkty 2 i 4 [60];
- dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak;

- dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: dalsza charakterystyka profilu bezpieczeństwa awatrombopagu u pacjentów z pierwotną przewlekłą małopłytkowością immunologiczną;

- <u>zwłóknienie szpiku kostnego związane z długotrwałym i powtarzanym stosowaniem:</u>
  - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: przy długotrwałym stosowaniu agoniści receptora trombopoetyny mogą zwiększać ryzyko rozwoju lub progresji zwłóknienia w szpiku kostnym; kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane; patofizjologia pozostaje nie do końca poznana, jednak uważa się, że zwiększona retykulina w szpiku kostnym jest wynikiem stymulacji receptora TPO, co prowadzi do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które mogą następnie uwalniać cytokiny; wydaje się, że do wystąpienia zwłóknienia niezbędne są cytokiny; awatrombopag, TPO-RA, wymaga długotrwałego stosowania u pacjentów z ITP i może stwarzać ryzyko rozwoju lub progresji zwłóknienia w szpiku kostnym; w programie rozwoju klinicznego 1 ze 128 (<1%) pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczono początkowo eltrombopagiem przez 56 dni, a następnie awatrombopagiem przez 161 dni; trzydzieści jeden dni po przerwaniu leczenia awatrombopagiem biopsja szpiku kostnego wykazała włóknienie retikulinowe szpiku kostnego 2+ z ogniskowymi obszarami 3+ u jednego pacjenta, który miał również podwyższone włóknienie retikulinowe szpiku kostnego przed leczeniem (1+); pacjentom z CLD, którzy poddawani są wielu zabiegom, można również przepisać awatrombopag przed każdym wykonaniem procedury, ale doświadczenie w wielokrotnym stosowaniu jest ograniczone;
  - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: w badaniach klinicznych nie zidentyfikowano żadnego konkretnego czynnika ryzyka; grupy ryzyka obejmują pacjentów długotrwale leczonych agonistami TPO-R, pacjentów poddawanych wielu zabiegom lub pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną lub innymi hematologicznymi i niehematologicznymi nowotworami złośliwymi, chorobami autoimmunologicznymi lub zaburzeniami endokrynologicznymi;
  - środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:

        - punkty 4.4 i 4.8 ChPL [57];
        - ulotka dla pacjenta: punkty 2 i 4 [60];
        - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak;
    - dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: dalsza charakterystyka profilu bezpieczeństwa awatrombopagu u pacjentów z pierwotną przewlekłą małopłytkowością immunologiczną;

Lista potencjalnego istotnego ryzyka stosowania produktu leczniczego Doptelet® obejmuje:

- pogorszenie czynności wątroby u pacjentów z klasą C w skali Child-Pugh:
    - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: w całym programie rozwoju klinicznego zgłoszono łącznie cztery śmiertelne zdarzenia niepożądane, z trzema zgonami w grupie leczonej awatrombopagiem i jednym zgonem w grupie otrzymującej placebo; wszystkie zgony zgłoszone w grupie awatrombopagu wystąpiły u pacjentów z chorobą wątroby klasy C w skali Child-Pugh, natomiast nie odnotowano zgonów u pacjentów z klasą C w skali Child-Pugh w grupie placebo; możliwe, że śmiertelne następstwa śpiączki wątrobowej i niewydolności wielonarządowej (ostra niewydolność wątroby, ostre uszkodzenie nerek i niewydolność oddechowa) są związane z naturalnym postępem choroby podstawowej;
    - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: pacjenci z klasą C w skali Child-Pugh, którzy otrzymują leczenie awatrombopagiem; pacjenci z infekcjami bakteryjnymi / posocznicą, krwawieniem z przewodu pokarmowego, spożywający alkohol, z toksycznością występującą w wyniku przyjmowania leków, przed zabiegiem chirurgicznym, z rakiem wątrobowokomórkowym lub wirusowym zapaleniem wątroby;
    - środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
        - punkty 4.4 i 4.4 ChPL [57];
        - ulotka dla pacjenta: punkty 2 [60];
        - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak;
    - dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: bezpieczeństwo wątrobowe awatrombopagu u pacjentów z chorobą wątroby klasy C w skali Child-Pugh lub w skali MELD> 24;
- nowotwory hematologiczne:
    - dowody na powiązanie ryzyka z lekiem: biorąc pod uwagę, że niektóre nowotwory układu krwiotwórczego wykazują ekspresję receptorów trombopoetyny, wysunięto teorię, że podawanie TPO-RA, ze względu na ich mechanizm działania, może dodatkowo zwiększać ryzyko nowotworów układu krwiotwórczego u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną; jednak badania epidemiologiczne sugerują również możliwy związek między ITP, a nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego;
    - czynniki ryzyka i grupy ryzyka: grupy ryzyka obejmują pacjentów długotrwale leczonych

agonistami TPO-R, pacjentów poddawanych wielokrotnym zabiegom, którzy otrzymują wielokrotne dawki agonisty TPO-R lub pacjentów z chorobą mieloproliferacyjną lub innymi hematologicznymi i niehematologicznymi nowotworami złośliwymi, chorobami autoimmunologicznymi lub zaburzeniami endokrynologicznymi;

- środki minimalizacji ryzyka: rutynowe środki minimalizacji ryzyka:
  - punkt 4.4 ChPL [57];
  - ulotka dla pacjenta: punkt 2 [60];
  - dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak;
- dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: dalsza charakterystyka profilu bezpieczeństwa awatrombopagu u pacjentów z pierwotną przewlekłą małopłytkowością immunologiczną.

Lista brakujących informacji odnosząca się do produktu leczniczego Doptelet® obejmuje:

- stosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, po splenektomii;
- stosowanie u pacjentów leczonych produktami interferonu – odpowiednie, rutynowe środki minimalizacji ryzyka przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego Doptelet® oraz ulotce dla pacjenta [57], [60];
- bezpieczeństwo u pacjentów poddawanych zabiegom o wysokiej inwazyjności - odpowiednie, rutynowe środki minimalizacji ryzyka przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego Doptelet® [57];
- stosowanie u pacjentów z wynikami w skali MELD> 24 - odpowiednie, rutynowe środki minimalizacji ryzyka przedstawione zostały w Charakterystyce Produktu Leczniczego Doptelet® oraz ulotce dla pacjenta [57], [60].

Ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Doptelet® zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Agency,* FDA) [60]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Doptelet® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje pochodzą z czerwca 2021 roku.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Doptelet® ujęte w ulotce zatwierdzonej przez FDA obejmują:

- leczenie małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani zabiegowi;
- w leczeniu małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, u których odpowiedź na poprzednie leczenie jest niewystarczająca.

Przeciwwskazania – brak.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Doptelet® jest agonistą receptora trombopoetyny, a leki z tej grupy związane są z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby lub przewlekłą małopłytkowością immunologiczną. U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica żyły wrotnej) wystąpiły u 0,4% (1/247) pacjentów otrzymujących Doptelet®. U pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (tętnicze lub żylne) wystąpiły u 7% (9/128) pacjentów otrzymujących Doptelet®.

Należy wziąć pod uwagę potencjalne zwiększone ryzyko zakrzepicy podczas podawania produktu Doptelet® pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy z zatorami, w tym genetycznymi chorobami zakrzepowymi (np. czynnik V Leiden, protrombina 20210A, niedobór antytrombiny lub niedobór białka C lub S).

Doptelet® nie powinien być podawany pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby lub przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w celu normalizacji liczby płytek krwi. Postępować należy zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania, aby osiągnąć docelową liczbę płytek krwi. Należy obserwować pacjentów otrzymujących Doptelet® pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i niezwłocznie rozpocząć leczenie.

Działania/zdarzenia niepożądane

Doświadczenie w badaniach klinicznych

Ponieważ badania kliniczne są prowadzone w bardzo różnych warunkach, częstości działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych leku nie można bezpośrednio porównywać ze wskaźnikami w badaniach klinicznych innego leku i mogą nie odzwierciedlać wskaźników obserwowanych w praktyce.

Bezpieczeństwo preparatu Doptelet® oceniano w czterech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną: w dwóch badaniach III fazy (jedno randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo i jedno randomizowane, podwójnie zaślepione, z aktywną kontrolą) oraz w dwóch badaniach fazy II (jedno randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, z ustalaniem zakresu dawek i jedno otwarte badanie przedłużone) z udziałem 161 pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną zarówno w podwójnie ślepej, jak i otwartej fazie przedłużonej. Zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa z tych czterech badań klinicznych obejmują 128 pacjentów, którzy otrzymywali 2,5 do 40 mg produktu Doptelet® raz na dobę przez średni czas trwania ekspozycji wynoszący 29,1 tygodnia i poddani byli 1 ocenie bezpieczeństwa po podaniu leku. Większość pacjentów stanowiły kobiety (63%), a mediana wieku wynosiła 50,5 lat (w zakresie 18-88 lat).

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u ≥ 10% pacjentów) u pacjentów leczonych Doptelet® w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z czterech badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 98. Działania niepożądane występujące z częstością ≥ 10% u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną leczonych produktem Doptelet® - zbiorcze dane z badań klinicznych [60].

Działania niepożądane	Doptelet, N=128	Placebo, N=22
Ból głowy [%]	31	14
Zmęczenie [%]	28	9
Kontuzja [%]	26	18
Krwawienie z nosa [%]	19	18
Infekcja górnych dróg oddechowych [%]	15	5
Ból stawów [%]	13	0
Krwawienie z dziąseł [%]	13	0
Wybroczyny [%]	11	0
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła [%]	10	0

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 9% (12/128) w grupie leczonej produktem leczniczym Doptelet®. Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u więcej niż 1 indywidualnego pacjenta leczonego preparatem Doptelet® obejmowały ból głowy, występujący u 1,6% (2/128). Działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia produktem Doptelet®, które wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta, obejmowały ból głowy (1,6% [2/128]).

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Następujące działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania produktu leczniczego Doptelet® po dopuszczeniu do obrotu (ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie w populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na lek):

- zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym świąd, wysypka, uczucie dławienia, rumień, obrzęk gardła, uogólniony świąd, wysypka plamkowa, obrzęk twarzy i obrzęk języka.

Interakcje z innymi lekami - wpływ innych leków na Doptelet® u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną

Umiarkowane lub silne podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanym lub silnym podwójnym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4 zwiększa AUC awatrombopagu, co może zwiększać ryzyko toksyczności produktu leczniczego Doptelet®. Należy zmniejszyć dawkę początkową Doptelet®, gdy jest stosowany jednocześnie z umiarkowanym lub silnym podwójnym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4. U pacjentów rozpoczynających od umiarkowanego lub

silnego podwójnego inhibitora CYP2C9 i CYP3A4 podczas przyjmowania Doptelet®, należy monitorować liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkę awatrombopagu.

Umiarkowane lub silne podwójne induktory CYP2C9 i CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanym lub silnym podwójnym induktorem CYP2C9 i CYP3A4 zmniejsza AUC awatrombopagu, co może zmniejszać skuteczność preparatu Doptelet®. Należy zwiększyć zalecaną dawkę początkową awatrombopagu w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanym lub silnym podwójnym induktorem CYP2C9 i CYP3A4. U pacjentów rozpoczynających od umiarkowanych lub silnych podwójnych induktorów CYP2C9 i CYP3A4 podczas otrzymywania Doptelet®, należy monitorować liczbę płytek krwi i dostosowywać dawkę w razie potrzeby.

Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

Zastosowanie produktu leczniczego Doptelet® w specyficznych populacjach

Ciąża

Podsumowanie ryzyka

W oparciu o wyniki badań nad reprodukcją na zwierzętach, Doptelet® może powodować uszkodzenie płodu po podaniu kobiecie w ciąży. Dostępne dane dotyczące preparatu Doptelet® u kobiet w ciąży są niewystarczające, aby określić związane z lekiem ryzyko wystąpienia niekorzystnych wyników rozwojowych. W badaniach reprodukcji na zwierzętach doustne podawanie awatrombopagu powodowało niekorzystne skutki rozwojowe, gdy był podawany podczas organogenezy u królików oraz podczas organogenezy i laktacji u szczurów. Jednak te wyniki obserwowano przy narażeniu opartym na AUC znacznie większym niż AUC obserwowane u pacjentów przyjmujących maksymalną zalecaną dawkę 60 mg raz na dobę. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Szacowane ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych i poronień we wskazanej populacji jest nieznane. Wszystkie ciąże wiążą się z ryzykiem wady wrodzonej, poronienia lub innych niekorzystnych następstw. W populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia w ciążach rozpoznanych klinicznie wynosi odpowiednio 2-4% i 15-20%.

Dane dotyczące zwierząt

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu awatrombopag podawano podczas organogenezy w dawkach 100, 300 i 1000 mg / kg / dobę szczurom oraz w dawkach 100, 300 i 600 mg / kg / dobę królikom. Minimalne zmniejszenie masy płodów obserwowano u szczurów po podaniu dawki toksycznej dla matki 1000 mg / kg / dobę przy ekspozycji 190-krotnej dawki narażenia dla ludzi na podstawie AUC. Samoistne poronienia obserwowano przy wszystkich badanych dawkach u królików i były one związane ze zmniejszeniem masy ciała i spożyciem pokarmu w dawkach 300 i 600 mg / kg / dobę; ekspozycja

przy najmniejszej dawce 100 mg / kg / dobę była 10-krotnie większa niż AUC u pacjentów przyjmujących maksymalną zalecaną dawkę 60 mg raz na dobę. Nie stwierdzono wpływu na zarodek i płód u szczurów, którym podawano awatrombopag w dawkach do 100 mg / kg / dobę (53-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC) lub królików, którym podawano awatrombopag w dawkach do 600 mg / kg (35-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC).

W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, awatrombopag podawano zarówno w okresie organogenezy, jak i laktacji w dawkach od 5 do 600 mg / kg / dobę. Dawki 100, 300 i 600 mg / kg / dobę powodowały toksyczność u matek, prowadząc do całkowitej utraty miotu, zmniejszenia masy ciała u młodych i zwiększonej śmiertelności młodych, przy czym większość śmiertelności młodych miała miejsce między 14 a 21 dniem po urodzeniu. Przy dawce 50 mg / kg / dobę, która nie powodowała wyraźnej toksyczności u matek, awatrombopag powodował zwiększoną śmiertelność młodych od 4 do 21 dnia po urodzeniu, a śmiertelność utrzymywała się do 25 dnia po urodzeniu. Dawka 50 mg / kg / dobę zmniejszała również przyrost masy ciała u młodych, co powodowało opóźnienie dojrzewania płciowego. Nie stwierdzono wpływu na funkcje behawioralne lub reprodukcyjne potomstwa. Dawka 50 mg / kg / dobę skutkowała 43-krotnie większą ekspozycją matek i około 3-krotnie większą ekspozycją u młodych pacjentów przy maksymalnej zalecanej dawce 60 mg raz na dobę.

Karmienie piersią

Podsumowanie ryzyka

Brak informacji dotyczących obecności awatrombopagu w mleku kobiecym, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Awatrombopag był obecny w mleku szczurów w okresie laktacji. Kiedy lek jest obecny w mleku zwierzęcym, jest prawdopodobne, że będzie on obecny w mleku ludzkim. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia produktem Doptelet® i przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

Rozważania kliniczne - minimalizowanie ekspozycji

Kobieta karmiąca piersią, przyjmująca Doptelet® przez krótkie okresy czasu, np. przed zabiegiem inwazyjnym, powinna przerwać karmienie piersią i odciągnąć pokarm oraz nie wykorzystywać mleka zebranego w okresie leczenia i przez dwa tygodnie po ostatniej dawce Doptelet® w celu zminimalizowania narażenia dziecka. Zaleca się kobietom karmiącym piersią otrzymującym przewlekłą terapię Doptelet®, aby nie karmiły piersią podczas leczenia i przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

<u>Populacja pediatryczna</u>

Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały ustalone.

W trwającym 10 tygodni badaniu toksykologicznym u młodych szczurów awatrombopag podawano w dawkach od 20 do 300 mg / kg / dobę. Nie stwierdzono śmiertelności związanej z badanym produktem ani objawów klinicznych przy dawkach do 300 mg / kg / dobę. W żołądku, przy dawkach 100 i 300 mg / kg / dobę, występowały zależne od dawki zwyrodnienia, przerost regeneracyjny i zanik nabłonka gruczołowego; ekspozycja na dawkę 100 mg / kg / dobę u samców szczurów była 14-krotnie większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 60 mg raz na dobę. Zwiększoną częstość występowania mineralizacji ogniskowej tła obserwowano również w nerkach samic przy dawce 300 mg / kg / dobę (ekspozycja samic szczurów była 50-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi na podstawie AUC przy dawce dobowej 60 mg).

Pacjenci w wieku podeszłym

Badania kliniczne Doptelet® nie obejmowały wystarczającej liczby osób w wieku 65 lat i starszych, aby określić, czy reagują inaczej niż osoby młodsze. Inne zgłoszone doświadczenia kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedziach między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami.

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania liczba płytek krwi może nadmiernie wzrosnąć i spowodować powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i liczbę płytek krwi. Leczyć powikłania zakrzepowe należy zgodnie ze standardami opieki.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania preparatu Doptelet®. Nie oczekuje się, że hemodializa zwiększy eliminację Doptelet® ponieważ jest on tylko w około 6% wydalany przez nerki i silnie wiąże się z białkami osocza.

Dane z badania Bussel i wsp. 2014 - fazy RCT oraz fazy przedłużonej

W badaniu II fazy Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa dla wszystkich ocenianych dawek awatrombopagu (niezarejestrowanych dawek: 2,5 mg/dobę, 5 mg/dobę, 10 mg/dobę oraz zarejestrowanej dawki 20 mg/dobę), pochodzące zarówno z fazy RCT jak i fazy przedłużonej.

W fazie RCT najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (u ≥10% osób, które otrzymały awatrombopag) były zmęczenie, ból głowy i krwawienie z nosa; występowały z podobną częstością jak w grupie kontrolnej, stosującej placebo. Jedynym zdarzeniem niepożądanym związanym z dawką obserwowanym fazie RCT było zwiększenie liczby płytek krwi, zgłoszone u 4 pacjentów otrzymujących awatrombopag w dobowej dawce 20 mg. Dwóch z tych pacjentów miało liczbę płytek krwi >500 $x10^9$/l i musieli zostać trwale przerwać udział w badaniu. Ogółem u siedmiu chorych w fazie RCT i badaniu przedłużonym wystąpił wzrost liczby płytek krwi; u 5/7 pacjentów zaprzestano z tego powodu leczenia na stałe [25].

Tabela 99. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – ogólny profil bezpieczeństwa w czasie fazy RCT i fazy przedłużonej.

Punkt końcowy*	Ref.	Całkowita liczba pacjentów leczonych awatrombopagiem N=64
≥ 1 zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia, n (%)	[25]	64 (100%)
Poważne zdarzenia niepożądane (stopnia 3 lub 4), n (%)	[25]	26 (41%)
Prawdopodobne działania niepożądane^, n (%)	[25]	42 (66%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	[25], [27]	12 (19%)
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	[25]	4 (6%)
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	[25]	10 (16%)
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	[25]	8 (13%)
Zgon, n (%)	[25]	0 (0%)

*pacjenci mogli być zakwalifikowani do więcej niż jednej kategorii; ^zdarzenia niepożądane, które w ocenie badacza były możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.

Przerwanie leczenia awatrombopagiem (tymczasowe zaprzestanie leczenia) z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 8 pacjentów (13%) w obu badaniach (fazie RCT i fazie przedłużonej). Pięciu z tych pacjentów miało przerwę w terapii z powodu zwiększonej liczby płytek krwi. U 3 pozostałych pacjentów przerwano terapię z powodu podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej 2 stopnia nasilenia (n=1), leukocytozy 2 stopnia (n=1) i incydentu naczyniowo-mózgowego stopnia 3 (n=1) [25].

Całkowite przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło łącznie u 16% (10/63) badanych (4 w fazie RCT i 6 w fazie przedłużonej). W obu fazach podwyższona liczba płytek krwi była jedynym zdarzeniem niepożądanym, które doprowadziło do trwałego przerwania leczenia u >1 osoby (2 chorych w fazie RCT i 3 w fazie przedłużonej). Jeden pacjent, który otrzymywał awatrombopag w dawce 10 mg zarówno w fazie RCT, jak i w przedłużonej, na stałe zaprzestał leczenia z powodu leukocytozy 2 stopnia nasilenia, która wystąpiła podczas fazy przedłużonej. Dalsza ocena zaowocowała rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego (MDS; oporna na leczenie niedokrwistość z nadmiarem blastów) i wyłączono uczestnika z badania. Około 1 miesiąc później rozwinęła się u niego ostra białaczka szpikowa 4. stopnia nasilenia (klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska: M2). Odnotowano ponadto 1 przerwanie leczenia z powodu bólu mięśniowo-szkieletowego w klatce piersiowej 2. stopnia nasilenia [25].

Tabela 100. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – zdarzenia niepożądane występujące u >10% pacjentów w grupach awatrombopagu (łączne dane dla wszystkich ocenianych dawek) w czasie fazy RCT i fazy przedłużonej.

Punkt końcowy	Ref.	Całkowita liczba pacjentów leczonych awatrombopagiem N=64		
		Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane*, n (%)	Poważne zdarzenie niepożądane (stopień nasilenia 3 lub 4), n (%)	Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)
Pacjenci z ≥1 zdarzeniem niepożądanym	[25]	64 (100%)	24 (41%)	12 (19%)
Zmęczenie	[25]	24 (38%)	2 (3%)	0 (0%)
Ból głowy	[25]	21 (33%)	1 (2%)	0 (0%)
Krwawienie z nosa	[25]	16 (25%)	1 (2%)	0 (0%)
Stłuczenie	[25]	13 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Artralgia	[25]	9 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Biegunka	[25]	9 (14%)	1 (2%)	1 (2%)
Poważna trombocytopenia (liczba płytek krwi <10 x10^9/l)	[25]	9 (14%)	8 (13%)	5 (8%)
Krwawienie z dziąseł	[25]	8 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból pleców	[25]	7 (11%)	1 (2%)	1 (2%)
Obrzęk obwodowy	[25]	7 (11%)	1 (2%)	0 (0%)
Wybroczyny	[25]	7 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost liczby płytek krwi	[25]	7 (11%)	7 (11%)	0 (0%)
Wymioty	[25]	7 (11%)	2 (3%)	2 (3%)

*niezależnie od stopnia nasilenia i związku z zastosowanym leczeniem.

U 6% (4/63) pacjentów leczonych awatrombopagiem odnotowano 5 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Zgłaszane zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (i liczba płytek krwi w czasie tych zdarzeń) to zakrzepica żył głębokich, biodrowych (liczba płytek krwi: 19 x10^9/l), udar (119 x10^9/l), zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (571 x10^9/l), zawał mięśnia sercowego (47 x10^9/l) i okluzja tętnicy siatkówki (27 x 10^9/l). Okluzję tętnicy siatkówki zgłoszono u tego samego pacjenta, u którego wystąpił zawał mięśnia sercowego, 14 dni po odstawieniu badanego leku. Dwa zakrzepowo-zatorowe zdarzenia niepożądane AE (zakrzepica żył głębokich biodrowych i zawał mięśnia sercowego) spowodowały trwałe przerwanie udziału w badaniu przez 2 chorych. U pacjenta z udarem czasowo odstawiono badany lek. Trzech z 4 pacjentów ze zgłoszonymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi miało inne czynniki ryzyka zakrzepicy;

na przykład osoba (72-letni Hiszpan) leczona awatrombopagiem w dawce 10 mg/dobę, która zgłosiła zawał serca i okluzję tętnicy siatkówkowej, miała w przeszłości zdarzenia sercowo-naczyniowe: 3 przemijające napady niedokrwienne, zawał serca, przeszczepem tętnic wieńcowych i angioplastyką także inne choroby, w tym oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, nadciśnienie, skurczowy szmer wyrzutowy, hiperlipidemię i chorobę małych naczyń (włączenie tej osoby było naruszeniem protokołu badania) [25], [26], [30].

Tabela 101. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanych (występującymi z częstością >10% w którejkolwiek z grup).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Awatrombopag 2,5 mg/dobę, N=15	Grupa badana Awatrombopag 5 mg/dobę, N=15	Grupa badana Awatrombopag 10 mg/dobę, N=14	Grupa badana Awatrombopag 20 mg/dobę, N=15	Grupa kontrolna Placebo, N=5
Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym, n (%)	[25]	12 (80%)	13 (87%)	11 (79%)	14 (93%)	4 (80%)
Zmęczenie, n (%)	[25]	2 (13%)	4 (27%)	4 (29%)	2 (13%)	1 (20%)
Ból głowy, n (%)	[25]	4 (27%)	3 (20%)	1 (7%)	4 (27%)	1 (20%)
Krwawienie z nosa, n (%)	[25]	4 (27%)	2 (13%)	1 (7%)	2 (13%)	1 (20%)
Biegunka, n (%)	[25]	1 (7%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)
Wymioty, n (%)	[25]	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	2 (13%)	0 (0%)
Wzrost liczby płytek krwi, n (%)^	[25]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	0 (0%)
Nudności, n (%)	[25]	0 (0%)	0 (0%)	2 (14%)	1 (7%)	0 (0%)
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	[25]	1 (7%)	0 (0%)	2 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból kończyn, n (%)	[25]	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)
Wybroczyny [ang. *petechiae*], n (%)	[25]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	1 (20%)
Siniaki [ang. *ecchymosis*], n (%)	[25]	0 (0%)	0 (0%)	3 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból brzucha, n (%)	[25]	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Migrena, n (%)	[25]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)

Tabela 102. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię – poważne zdarzenia niepożądane (3. lub 4. stopnia nasilenia), w czasie fazy RCT i fazy przedłużonej.

Punkt końcowy	Ref.	Całkowita liczba pacjentów leczonych awatrombopagiem N=64, n (%)
Pacjenci z ≥1 poważnym zdarzeniem niepożądanym	[25], [29]	16 (25,0%)
Pacjenci z ciężkim zdarzeniem niepożądanym	[30]	12 (18,8%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	[25]	3 (4,7%)
Trombocytopenia	[25]	1 (1,6%)
Skaza krwotoczna	[25]	1 (1,6%)
Splenomegalia	[25]	1 (1,6%)
Zaburzenia kardiologiczne	[25]	2 (3,1%)
Zawał mięśnia sercowego	[25], [27], [29]	1 (1,6%)
Niedomykalność zastawki mitralnej	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	[25]	2 (3,1%)
Wymioty	[25], [27], [29], [30]	2 (3,1%)
Biegunka	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Nudności	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	[25]	3 (4,7%)
Zmęczenie	[25]	2 (3,1%)
Obrzęk obwodowy	[25]	1 (1,6%)
Astenia	[25]	1 (1,6%)
Ból w klatce piersiowej	[25], [27]	1 (1,6%)
Gorączka	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	[25]	1 (1,6%)
Zapalenie płuc	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Wyniki badań	[25]	8 (12,5%)
Wzrost liczby płytek krwi	[25]	6 (9,4%)

Punkt końcowy	Ref.	Całkowita liczba pacjentów leczonych awatrombopagiem N=64, n (%)
Obniżenie liczby płytek krwi	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	[25]	1 (1,6%)
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	[25]	1 (1,6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	[25]	2 (3,1%)
Hiperurykemia	[25]	1 (1,6%)
Odwodnienie	[25]	1 (1,6%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	[25]	5 (7,8%)
Zawroty głowy	[25]	1 (1,6%)
Ból głowy	[25]	1 (1,6%)
Krwotok wewnątrzczaszkowy	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Przejściowy atak niedokrwienny	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Udar mózgowo-naczyniowy	[25], [27], [29], [30]	1 (1,6%)
Niedoczulica	[25]	1 (1,6%)
Migrena	[25]	1 (1,6%)
Zaburzenia naczyniowe	[25]	1 (1,6%)
Zakrzepica żył miednicy	[25], [29], [30]	1 (1,6%)

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych, 6,3% w czasie fazy RCT i fazy przedłużonej zostało uznanych za związane z zastosowanym leczeniem [29], [30].

W nawrót ciężkiej małopłytkowości zdefiniowano jako obniżenie liczby płytek krwi 10 $x10^9$/l po odstawieniu awatrombopagu. Stało się to u 14% (9/64) badanych w okresie obserwacji; wszyscy otrzymali awatrombopag w dawce 10 mg. Nawroty wystąpiły u 11% (1/9) chorych po 1 tygodniu, 56% (5/9) chorych po 2 tygodniach, 22% (2/9) po 3 tygodniach i 11% (1/9) po 4 tygodniach od zakończenia leczenia awatrombopagiem. Sześciu z tych 9 pacjentów uzyskało liczbę płytek krwi po odstawieniu awatrombopagu poniżej 10 $x10^9$/l i 10 $x10^9$/l poniżej wartości wyjściowej, co odpowiada definicji nawrotu ciężkiej trombocytopenii stosowaną w innych badaniach z agonistami receptora dla trombopoetyny [25].

Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami odnotowano u 67% (43/64) badanych, spośród których większość (90%) miała stopień nasilenia 1 lub 2 (tj. łagodny do umiarkowanego). Tylko 6,3% (4/64) badanych zgłosiło krwawienia 3. lub 4. stopnia nasilenia. Zgłaszane zdarzenia krwotoczne 3. lub 4. stopnia (zgłaszane jako preferowane terminy, wg. MedDRA v10.1) to:

- krwawienie z przewodu pokarmowego (żołądka) stopnia 4. (przy liczbie płytek krwi 2 $x10^9$/l);
- krwawienie śródczaszkowe stopnia 3 (liczba płytek krwi 2 $x10^9$/l);
- skaza krwotoczna (zgłoszona przez badacza jako zwiększone krwawienie; przy liczbie płytek krwi 4 $x10^9$/l);
- krwawienie z nosa 3. stopnia (liczba płytek krwi wynosiła 98 $x10^9$/l 12 dni po krwawieniu) [25], [30].

Stosowanie awatrombopagu nie wywierało niekorzystnego wpływu na czynność nerek ani nie wiązało się z klinicznie istotnymi zmianami krzepnięcia. Piętnaście z 21 nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3 lub 4, które wystąpiły w fazie RCT i fazie przedłużonej, było związanych z liczbą płytek krwi: trombocytopenią z liczbą płytek krwi <10 $x10^9$/l u 8 osób i zwiększoną liczba płytek krwi u 7 osób. Badanie ultrasonograficzne śledziony w fazie przedłużonej ujawniło tylko 2 klinicznie istotne zmiany w ocenie badacza: powiększenie śledziony i zmiany hiperechogeniczne. Odnotowano 2 zdarzenia 2. lub 3. stopnia dotyczące podwyższonych wartości testów czynności wątroby (1 przypadek dotyczył aminotransferazy alaninowej [ALT] 1 aminotransferazy asparaginianowej [AST]) u pacjentów otrzymujących awatrombopag. Nie było doniesień o aktywności ALT lub AST wynoszącej przekraczającej ponad 3x górna granicę normy [GGN] ani istotnych czynnikach ryzyka uszkodzenia wątroby wywołanego lekami (zgodnie z prawem Hy'sa, tj. podwyższenia stężenia aminotransferaz >3x GGN przy podwyższonym stężeniu bilirubiny całkowitej i bez początkowych objawów cholestazy [aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy >2x GGN]). Obserwowano przemijające fluktuacje testów czynności wątroby i innych parametrów laboratoryjnych, ale nie zaobserwowano żadnych trendów zależnych od dawki, z wyjątkiem wyżej wymienionego dotyczącego wzrostu liczby płytek krwi w trakcie leczenia i obniżenia liczby płytek krwi po przerwaniu leczenia. W fazie RCT i fazie przedłużonej nie wystąpiły klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych, wyników badań fizykalnych ani parametrów elektrokardiograficznych [25], [26].

W referencji [32] przedstawiono dodatkowo profil bezpieczeństwa awatrombopagu w fazie przedłużonej, w podziale na subpopulacje pacjentów wyodrębnione za względu na stosowane dawki analizowanej interwencji:

- niska dawka awatrombopagu (poniżej 8,85 mg/dobę), N=12;
- średnia dawka awatrombopagu (≤8,85 mg/dobę do <13,5 mg/dobę), N=26;
- wyższa dawka awatrombopagu (>13,5 mg/dobę), N=15.

Tabela 103. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię w fazie przedłużonej [32].

Punkt końcowy	Awatrombopag <8,5 mg/dobę, N=12 n (%)	Awatrombopag ≥8,5 do <13,5 mg/dobę, N=26 n (%)	Awatrombopag >13,5 mg/dobę, N=15 n (%)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	12 (100%)	24 (92,3%)	14 (93,3%)
Poważne TEAE (3-4 stopnia nasilenia)	4 (33,3%)	7 (26,9%)	6 (40,0%)
TEAE związane z zastosowanym leczeniem	5 (41,7%)	15 (57,7%)	7 (46,7%)
Ciężkie TEAE	2 (16,7%)	4 (15,4%)	3 (20,0%)
Ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	1 (8,3%)	2 (7,7%)	0 (0%)
Przerwanie udziału w badaniu z powodu TEAE	2 (16,7%)	4 (15,4%)	0 (0%)
Przerwanie dawkowania z powodu TEAE	2 (16,7%)	3 (11,5%)	2 (13,3%)
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 104. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w fazie przedłużonej [32].

Punkt końcowy	Awatrombopag <8,5 mg/dobę, N=12 n (%)	Awatrombopag ≥8,5 do <13,5 mg/dobę, N=26 n (%)	Awatrombopag >13,5 mg/dobę, N=15 n (%)
Ciężkie zdarzenie niepożądane ogółem	2 (16,67%)	4 (15,38%)	3 (20,00%)
Trombocytopenia	1 (8,33%)	1 (3,85%)	2 (13,33%)
ITP	1 (8,33%)	0 (0%)	0 (0%)
Leukocytoza	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Niedomykalność zastawki mitralnej	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Wymioty	0 (0%)	1 (3,85%)	1 (6,67%)
Biegunka	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Nudności	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Ból w klatce piersiowej	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Gorączka	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Obniżenie liczby płytek krwi	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Ból pleców	1 (8,33%)	0 (0%)	0 (0%)

Punkt końcowy	Awatrombopag <8,5 mg/dobę, N=12 n (%)	Awatrombopag ≥8,5 do <13,5 mg/dobę, N=26 n (%)	Awatrombopag >13,5 mg/dobę, N=15 n (%)
Udar mózgowo-naczyniowy	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Krwotok wewnątrzczaszkowy	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Letarg	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Zakrzepica żył miednicy	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Niedociśnienie	1 (8,33%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 105. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ≥2 pacjentów w którejkolwiek z podgrup) oraz działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem (występującymi u ≥2 pacjentów w którejkolwiek z podgrup) w fazie przedłużonej [32].

Punkt końcowy	Awatrombopag <8,5 mg/dobę, N=12 n (%)	Awatrombopag ≥8,5 do <13,5 mg/dobę, N=26 n (%)	Awatrombopag >13,5 mg/dobę, N=15 n (%)
Poważne zdarzenia niepożądane (występujące u ≥2 pacjentów w którejkolwiek z podgrup)			
Trombocytopenia	1 (8,3%)	2 (7,7%)	4 (26,7%)
Zmęczenie	2 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost liczby płytek krwi	2 (16,7%)	1 (3,8%)	0 (0%)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (występujące u ≥2 pacjentów w którejkolwiek z podgrup)			
Trombocytopenia	1 (8,3%)	2 (7,7%)	0 (0%)
Zmęczenie	2 (16,7%)	4 (15,4%)	1 (6,7%)
Wzrost liczby płytek krwi	2 (16,7%)	2 (7,7%)	0 (0%)
Obniżenie liczby płytek krwi	0 (0%)	2 (7,7%)	0 (0%)
Hiperlipidemia	2 (16,7%)	1 (3,8%)	0 (0%)
Ból kończyn	0 (0%)	2 (7,7%)	0 (0%)
Ból głowy	2 (16,7%)	1 (3,8%)	1 (6,7%)

Tabela 106. Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w populacji pacjentów z przetrwałą lub przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na wcześniejszą terapię; odsetek pacjentów z poszczególnymi nieciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w fazie przedłużonej [32].

Punkt końcowy	Awatrombopag <8,5 mg/dobę, N=12 n (%)	Awatrombopag ≥8,5 do <13,5 mg/dobę, N=26 n (%)	Awatrombopag >13,5 mg/dobę, N=15 n (%)
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 (100%)	24 (92,31%)	14 (93,33%)
Trombocytopenia	1 (8,33%)	3 (11,54%)	4 (26,67%)
Krwawienie z dziąseł	1 (8,33%)	3 (11,54%)	3 (20,00%)
Biegunka	1 (8,33%)	1 (3,85%)	2 (13,33%)
Nudności	0 (0%)	1 (3,85%)	3 (20,00%)
Wymioty	0 (0%)	2 (7,69%)	2 (13,33%)
Zaparcie	0 (0%)	3 (11,54%)	0 (0%)
Zmęczenie	5 (41,67%)	4 (15,38%)	4 (26,67%)
Obrzęk obwodowy	1 (8,33%)	2 (7,69%)	3 (20,00%)
Obrzęk	1 (8,33%)	2 (7,69%)	0 (0%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (8,33%)	2 (7,69%)	1 (6,67%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	2 (16,67%)	1 (3,85%)	0 (0%)
Stłuczenie	3 (25,00%)	3 (11,54%)	3 (20,00%)
Zwiększenie liczby płytek krwi	2 (16,67%)	2 (7,69%)	0 (0%)
Obniżenie liczby płytek krwi	0 (0%)	3 (11,54%)	0 (0%)
Hiperlipidemia	2 (16,67%)	2 (7,69%)	0 (0%)
Artralgia	2 (16,67%)	3 (11,54%)	2 (13,33%)
Ból pleców	2 (16,67%)	1 (3,85%)	2 (13,33%)
Sztywność mięśniowo-szkieletowa	1 (8,33%)	1 (3,85%)	1 (6,67%)
Bol kończyn	0 (0%)	2 (7,69%)	1 (6,67%)
Ból głowy	2 (16,67%)	7 (26,92%)	3 (20,00%)
Zawroty głowy	1 (8,33%)	1 (3,85%)	2 (13,33%)
Bezsenność	1 (8,33%)	2 (7,69%)	1 (6,67%)

Punkt końcowy	Awatrombopag <8,5 mg/dobę, N=12 n (%)	Awatrombopag ≥8,5 do <13,5 mg/dobę, N=26 n (%)	Awatrombopag >13,5 mg/dobę, N=15 n (%)
Krwiomocz	0 (0%)	2 (7,69%)	1 (6,67%)
Krwotok miesiączkowy	1 (8,33%)	2 (7,69%)	0 (0%)
Krwawienie z nosa	2 (16,67%)	4 (15,38%)	3 (20,00%)
Kaszel	1 (8,33%)	1 (3,85%)	3 (20,00%)
Duszność	2 (16,67%)	3 (11,54%)	0 (0%)
Ból gardła i krtani	1 (8,33%)	1 (3,85%)	1 (6,67%)
Wybroczyny [ang. *petechiae*]	3 (25,00%)	1 (3,85%)	2 (13,33%)
Siniaki [ang. *ecchymosis*]	1 (8,33%)	1 (3,85%)	1 (6,67%)

Nie zaobserwowano znaczącej różnicy pod względem częstości występowania ciężkich jak i nieciężkich zdarzeń niepożądanych (za wyjątkiem nudności) w zależności od zastosowanej dawki awatrombopagu w fazie przedłużonej.

Dane z analiz zbiorczych odnoszących się do zastosowania awatrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Bussel i wsp., 2019 [61]

Celem analizy zbiorczej, przedstawionej w formie posteru konferencyjnego, była ocena ryzyka hepatotoksyczności awatrombopagu w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa danych z czterech badań klinicznych przeprowadzonych w populacjach pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Zintegrowaną analizę bezpieczeństwa pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (n = 128) leczonych awatrombopagiem przeprowadzono na podstawie danych z 2 wieloośrodkowych, globalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań III fazy (jedno kontrolowane placebo i jedno kontrolowane eltrombopagiem) i 2 dodatkowych badań (jedno randomizowane, z różnym dawkowaniem, kontrolowane placebo i jedno, jednoramienne badanie typu *rollover*); badanie kontrolowane eltrombopagiem zostało zakończone wcześniej z powodu problemów z rekrutacją. Dobowe dawki awatrombopagu wahały się od 2,5 do 40 mg we wszystkich badaniach, ze średnią (SD) dobową dawką wynoszącą 17,7 (10,68) mg i medianą ekspozycji równą 204 dni.

128 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę awatrombopagu i zostało uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa.

U żadnego pacjenta nie wystąpił wzrost poziomu bilirubiny od wartości wyjściowej do stopnia 2. lub wyższego według CTCAE. Tylko 5,5% (7/128) pacjentów leczonych awatrombopagiem doświadczyło zmiany wyników testów funkcji wątroby względem wartości początkowej do stopnia 2 lub 3. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4. U 4 pacjentów zmiana w wynikach testów wątrobowych dotyczyła tylko jednego parametru (aminotransferaza alaninowa lub gamma-glutamylotransferaza), a u 3 chorych odnotowano zmianę zarówno w poziomie aminotransferazy asparaginianowej, jak i alaninowej. Zestawienie zmian odnotowanych w testach czynności wątroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107. Zestawienie zmian odnotowanych w testach czynności wątroby u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych awatrombopagiem [61].

Pacjent	Aminotransferaza alaninowa (u/l)	Aminotransferaza asparaginianowa (u/l)	Gamma-glutamylotranspeptydaza (u/l)	Bilirubina (µmol/l)
1	Stopień 0-2	Stopień 0-2	-	-
2	Stopień 0-2	-	-	-
3	Stopień 0-3	Stopień 0-3	-	-
4	Stopień 1-2	Stopień 1-2	-	-
5	-	-	Stopień 0-2	-
6	-	-	Stopień 1-2	-
7	-	-	Stopień 2-3	-
Razem, n (%)	4/128 (3,1%)	3/12 (2,3%)	3/128 (2,3%)	0/128 (0%)

Podsumowując, w 4 badaniach z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną nie stwierdzono istotnej klinicznie hepatotoksyczności wywołanej przez awatrombopag.

Piątek i wsp., 2020 [62]

Celem analizy zbiorczej, przedstawionej w formie abstraktu konferencyjnego, było scharakteryzowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych występujących w programie rozwoju klinicznego dla stosowania awatrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Przeprowadzono 4 badania oceniające stosowanie awatrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (dwa badania fazy II i dwa badania fazy III). Ogółem 128 pacjentów otrzymało leczenie awatrombopagiem, ze średnim czasem trwania ekspozycji ≥ 180 dni. Występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych było zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania, które było ściśle monitorowane w uwzględnionych badaniach. W czasie każdego zdarzenia tego rodzaju zbierano następujące informacje: liczbę płytek krwi, dawkę awatrombopagu, dzień badania i inne czynniki dotyczące historii choroby i stylu życia, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjenci z zakrzepicą tętniczą lub żylną w wywiadzie i więcej niż 2 istotnymi czynnikami ryzyka zostali wykluczeni z badań III fazy.

Łącznie 11 zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wystąpiło u 9/128 (7%) pacjentów leczonych awatrombopagiem, przy czym u jednego pacjenta wystąpiły 3 zdarzenia. Nie odnotowano żadnej kumulacji zdarzeń, przy czym incydent naczyniowo-mózgowy był jedynym specyficznym zdarzeniem występującym u więcej niż jednego pacjenta (2/11 pacjentów). Zaobserwowano zmienność liczby płytek krwi w czasie zdarzeń zakrzepowo zatorowych w zakresie 19 000 - 571 000 / µl. Dwóch pacjentów doświadczyło zdarzeń przy liczbie płytek >400 000 / µl, podczas gdy 5 zdarzeń wystąpiło przy liczbie płytek krwi <50 000 / µl.

Początek incydentów zakrzepowo-zatorowych występował w okresie od 8 do 335 dnia badania, bez wyraźnego wzorca dotyczącego czasu trwania ekspozycji na lek i początku zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. 8 z 9 pacjentów, u których wystąpiły incydenty zakrzepowo-zatorowe, miało inne potencjalne czynniki wpływające na historię choroby, w tym chorobę wieńcową i mózgowo-naczyniową, predyspozycje genetyczne, takie jak czynnik V Leiden, palenie tytoniu, dodatnie przeciwciała przeciw fosfolipidom i nowotwory.

3 z 11 zdarzeń nie uznano za związane z leczeniem awatrombopagiem, podczas gdy 8 zdarzeń uznano za prawdopodobnie związane z analizowaną interwencją. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe odnotowano przy dobowych dawkach awatrombopagu w zakresie od 10 do 40 mg. W programie rozwoju z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną nie odnotowano żadnych zgonów.

Zestawienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych odnotowanych w uwzględnionych badaniach zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Zestawienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych odnotowanych w uwzględnionych badaniach u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych awatrombopagiem [62].

Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (stopień CTCAE)	Dzień badania	Liczba płytek krwi (na µl)	Dawka awatrombopagu [mg]	Wiek pacjenta [lata]	Czynniki ryzyka	Odniesienie do zastosowanego leczenia (awatrombopag)
Zawał mięśnia sercowego (4)*	20	47 000	10	71	Tak	Prawdopodobnie powiązane. Przerwano stosownie leku.
Przemijający atak niedokrwienny (3)*	20	47 000	10	71	Tak	Prawdopodobnie powiązane. Przerwano stosownie leku.
Zamknięcie tętnicy siatkówkowej (4)*	36	27 000	-**	71	Tak	Prawdopodobnie powiązane**
Powierzchowne zakrzepowe zapalenie żył (1)	84	571 000	20	41	Nie	Brak powiązania***
Zakrzepica żył miednicy (3)	97	19 000	10	73	Tak	Brak powiązania. Przerwano stosownie leku.
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe (3)	98	119 000	30	44	Tak	Brak powiązania. Zaburzenie przyjmowania leku.

Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (stopień CTCAE)	Dzień badania	Liczba płytek krwi (na µl)	Dawka awatrombopagu [mg]	Wiek pacjenta [lata]	Czynniki ryzyka	Odniesienie do zastosowanego leczenia (awatrombopag)
Zakrzepica żył głębokich (2)	8	271 000	20	64	Tak	Prawdopodobnie powiązane.
Bezobjawowa zatorowość płucna (2)	154	316 000	10	45	Tak	Prawdopodobnie powiązane.
Zdarzenie mózgowo-zatorowe (4)	89	39 000	40	60	Tak	Prawdopodobnie powiązane.
Zakrzepica żył szyjnych (2)	335	130 000	-****	37	Tak	Prawdopodobnie powiązane.
Zakrzepica żyły wrotnej	246	>400 000	-****	49	Tak	Prawdopodobnie powiązane

*Zdarzenie wystąpiło u 1 pacjenta; **Zdarzenie wystąpiło 14 dni po przerwaniu stosowania awatrombopagu; ***Zdarzenie uległo poprawie w ciągu 7 dni, pomimo iż liczba płytek krwi pozostała podwyższona; ****Zdarzenie wystąpiło 2 dni po przerwaniu stosowania awatrombopagu.

Podsumowując, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe odnotowane podczas leczenia awatrombopagiem zwykle występowały kiedy liczba płytek krwi znajdowała się poniżej górnej granicy normy (450 000 / µl), bez związku z dawką leku, przy różnej liczbie dni leczenia badanym lekiem i często były one związane z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Nie udało się ustalić wyraźnych wzorców dotyczących występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia awatrombopagiem.

Analizy innych leków z grupy agonistów receptora trombopoetyny i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych doprowadziły do podobnych wniosków dotyczących braku związku między liczbą płytek krwi, a dawką leku. Lekarze powinni uważnie monitorować liczbę płytek krwi i oceniać ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej u każdego pacjenta leczonego TPO-RA.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych:

- 4 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Yang i wsp. 2019 [43], Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45], Li i wsp. 2019 [46], Deng i wsp. 2021 [42];
- 3 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Długosz-Danecka i wsp. 2019 [47], Markham 2021 [48], Parvu i wsp. 2021 [49];
- 1 analizy zbiorczej: Birhiray i wsp. 2020 [50]-[51].

Tabela 109. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td colspan="4">Przeglądy systematyczne z meta-analizą</td></tr>
<tr>
<td>Yang i wsp. 2019 [43]

Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</td>
<td><u>Cel przeglądu:</u>
Ustalenie klinicznie istotnego rankingu skuteczności i bezpieczeństwa leków dla dorosłych (≥18 lat) z wcześniej leczoną pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u>
pierwotna małopłytkowość immunologiczna oporna na leczenie I linii.</td>
<td><u>Przeszukane bazy danych:</u>
- Medline (przez PubMed), EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) przeszukano pod kątem publikacji zaindeksowanych między datą powstania każdej bazy danych, a 31 lipca 2018 r.;
- przeszukano również ClinicalTrials.gov i stronę internetową American Society of Hematology (lata 2004–2018) w celu zidentyfikowania niepublikowanych badań klinicznych;
- wymienione bazy danych przeszukiwano z wykorzystaniem terminów odnoszących się do analizowanej populacji pacjentów („trombocytopeni*”, „ITP”) i preferowanego typu badań („Randomized Controlled Trials”);
- zweryfikowano ręcznie referencje odnalezionych badań.

<u>Kryteria włączenia badań:</u>
- pacjenci dorośli (≥18 lat) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną;
- pacjenci z niepowodzeniem wcześniejszej terapii lub z nawrotem choroby w czasie terapii, z liczbą płytek krwi<30 × 10^9/l;
- badania oceniające co najmniej 1 z następujących 3 punktów końcowych: ogólną odpowiedź (OR [liczba płytek krwi ≥50 × 10^9/l pod koniec leczenia bez terapii ratunkowej]), wczesną odpowiedź (ER [liczba płytek krwi ≥50 × 10^9/l w 2 tygodniu po rozpoczęciu terapii]) i / lub ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3 stopnia nasilenia, w oparciu o</td>
<td>W opracowaniu uwzględniono ostatecznie 13 badań (1202 uczestników) analizujących zastosowanie 5 interwencji, w tym: eltrombopagu (6 badań), romiplostymu (3 badania), rytuksymabu (2 badania), awatrombopagu (1 badanie) i fostamatynibu (1 badanie).

<u>Biorąc pod uwagę cel niniejszej analizy, opisano głównie wyniki dotyczące awatrombopagu oraz jego porównania z komparatorami (tj. romiplostymem i eltrombopagiem)</u>

Ogólna odpowiedź na leczenie

<table>
<tr><th>Porównanie</th><th>RR, średnia [95%CI]</th></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs placebo</td><td>39,29 [1,50; 1 027,08]</td></tr>
<tr><td>Romiplostym vs awatrombopag</td><td>0,94 [0,03; 31,32]</td></tr>
<tr><td>Eltrombopag vs awatrombopag</td><td>0,33 [0,01; 9,25)]</td></tr>
</table>
Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, iż zastosowanie awatrombopagu w leczeniu pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na I linię leczenia wiąże się z:
- statystycznie istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do placebo;
- brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do eltrombopagu i romiplostymu.

Wartości SUCRA w zakresie analizowanego punktu końcowego wyniosły kolejno dla:
- awatrombopagu: 82,2;
- eltrombopagu: 65,0;
- romiplostymu: 87,6.

Wczesna odpowiedź na leczenie

<table>
<tr><th>Porównanie</th><th>RR, średnia [95%CI]</th></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs placebo</td><td>106,33 [2,87; 3 935,60]</td></tr>
<tr><td>Romiplostym vs awatrombopag</td><td>0,75 [0,01; 98,15]</td></tr>
<tr><td>Eltrombopag vs awatrombopag</td><td>0,15 [0,00; 7,09]</td></tr>
</table>
Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, iż zastosowanie awatrombopagu w leczeniu</td>
</tr>
</table>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0); - randomizowane badania kliniczne. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leki na ITP kwalifikowali się, jeśli dawki były stabilne przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją. Lek ratunkowy zdefiniowano jako zwiększoną dawkę równoczesnej terapii ITP lub zastosowanie dowolnego nowego leku w celu zwiększenia liczby płytek krwi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wtórna samoistna małopłytkowość immunologiczna; - badania z udziałem dzieci i dorosłych, z których nie można było oddzielnie wyekstrahować danych dotyczących dorosłych. <u>Oceniane interwencje:</u> - terapie stosowane po niepowodzeniu I linii leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (w tym awatrombopag).	pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, opornych na I linię leczenia wiąże się z: - statystycznie istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia wczesnej odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do placebo; - brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia wczesnej odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do eltrombopagu i romiplostymu. Wartości SUCRA w zakresie analizowanego punktu końcowego wyniosły dla: - awatrombopagu: 84,5; - eltrombopagu: 59,0; - romiplostymu: 80,8. **Bezpieczeństwo** Z powodu braku wystarczających danych do analizy statystycznej nie analizowano poważnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania awatrombopagu. Romiplostym i eltrombopag wiązały się z niewielkim ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wartości SUCRA w zakresie analizowanego punktu końcowego wyniosły: - romiplostym (32,1%); - eltrombopag (63,5%). **<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u>**
Birocchi i wsp. 2020 [44]-[45] **Ocena w skali APMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA**	<u>Cel przeglądu:</u> Dokonanie systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania skuteczności TPO-RA, z komparatorem, pod względem klinicznie istotnych wyników oraz longitudinalnych badań kohortowych oceniających skuteczność i	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - EMBASE, CENTRAL i Medline przeszukano pod kątem badań z randomizacją (RCT) i badań kohortowych opublikowanych do grudnia 2018 r. oceniających skuteczność i bezpieczeństwo TPO-RA (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami) lub porównujących TPO-RA z placebo, brakiem leczenia lub innymi metodami leczenia pacjentów dorosłych i dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badani kliniczne i	Ostatecznie, do analizy ilościowej włączono 35 badań: 16 RCT obejmujących łącznie 1336 pacjentów, z których 909 przydzielono do leczenia TPO-RA i 427 do ramienia kontrolnego, oraz 19 badań kohortowych obejmujących 2115 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych TPO-RA. **Niepowodzenie leczenia** Częstość niepowodzeń leczenia, raportowana w 14 badaniach RCT, wyniosła 46,8% w grupach kontrolnych i 20,8% w grupach leczonych TPO-RA; łączny współczynnik ryzyka (RR) związany z leczeniem TPO-RA wyniósł 0,42 [95% CI:0,33; 0,53]. Analizy w podgrupach wykazały, że podobne wyniki uzyskano dla eltrombopagu [RR=0,47, 95% CI: 0,36; 0,61] i romiplostymu [RR=0,39, 95% CI: 0,24; 0,64]. Podczas mediany ekspozycji na leczenie wynoszącej 60 tygodni (zakres 2–167 tygodni), łączna częstość niepowodzeń leczenia wyniosła 32,4% [95% CI: 22,1; 43,6] wśród 1899 pacjentów uwzględnionych w 16 badaniach kohortowych. W zakresie analizowanego punktu końcowego, wartości RR [95%CI] dla badań uwzględniających

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	bezpieczeństwo długotrwałego leczenia romiplostymem, eltrombopagiem i awatrombopagiem. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> dorośli i dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.	badania kohortowe; - badania RCT analizujące zastosowanie TPO-RA (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami) w porównaniu z komparatorem; - badania przeprowadzone w populacjach dorosłych i/lub dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną; - uwzględnione w opracowaniu punkty końcowe obejmowały: -- pierwszorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: niepowodzenie leczenia: liczba płytek krwi <30 x10^9/l, <dwukrotny wzrost liczby płytek krwi w dwóch kolejnych przypadkach, krwawienie lub potrzeba leczenia wspomagającego (np. prednizon lub prednizolon w dawkach większych niż 7,5 mg / dobę) dłużej niż 1 miesiąc lub inny lek immunosupresyjny w celu utrzymania liczby płytek krwi ≥20 × 10^9/l); klinicznie istotne krwawienie: stopień WHO ≥2; remisja: liczba płytek krwi> 50 × 10^9/l po zaprzestaniu stosowania TPO-RA (zgodnie z definicją w każdym badaniu, ale generalnie przez 24 tygodnie bez leczenia ITP); -- drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności: poważne krwawienie: stopień 3 lub 4 wg WHO; odpowiedź płytkowa: liczba płytek krwi> 50 × 10^9/l w jednej lub więcej ocen w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia; odpowiedź płytkowa w pierwszym tygodniu: odpowiedź w 7. lub 8. dniu leczenia; trwała odpowiedź płytek krwi: liczba płytek krwi> 50 × 10^9/l przez co najmniej 6 kolejnych tygodni lub co najmniej 60% ocen klinicznych w okresie leczenia; zgon z jakiejkolwiek przyczyny; odsetek występowania odpowiedzi	awatrombopag wynosiły: - Bussel i wsp., 2014: 0,54 [0,38; 0,76]; - Jurczak i wsp., 2018: 0,25 [0,03; 2,24]. **Klinicznie istotne krwawienie (≥2 stopnia w skali WHO)** Punkt końcowy raportowano w 12 randomizowanych badań klinicznych. Przeprowadzona analiza wykazała występowania klinicznie istotnego krwawienia (WHO ≥ 2) u 15,88% pacjentów leczonych TPO-RA i 30% w grupie kontrolnej [RR=0,58; 95% CI:0,38; 0,86]. W 9 badaniach kohortowych odnotowano częstość występowania krwawień ≥2 w WHO, z łącznym szacunkowym współczynnikiem ryzyka 3,5% [95% CI:0,5; 8,3%], podczas mediany ekspozycji na leczenie wynoszącej 24 tygodnie (zakres 2–123 tygodni). W zakresie analizowanego punktu końcowego, wartości RR [95%CI] dla badań uwzględniających awatrombopag wynosiły: - Jurczak i wsp., 2018: 3,82 [0,21; 69,88]. **Remisja** Po zaprzestaniu leczenia TPO-RA prawdopodobieństwo remisji wynosiło 18,4% [95% CI:5,4;36,3] podczas okresu obserwacji o medianie wynoszącej 106 tygodni (zakres 10–184 tygodni). Punkt końcowy raportowany był w 6 badaniach kohortowych. **Poważne krwawienie (3 lub 4 stopnia w skali WHO**) Częstość ciężkich krwawień raportowano w 8 badaniach RCT. Przeprowadzona analiza wykazała, iż 3,95% pacjentów leczonych TPO-RA doświadczyło ciężkich krwawień (stopień WHO ≥3) w porównaniu z 7,54% chorych w grupach kontrolnych, z RR=0,51 [95% CI:0,28; 0,95]. **Płytkowa odpowiedź na leczenie** RR dla płytkowej odpowiedzi na leczenie definiowanej jako liczba płytek krwi > 50x10^9/l podczas stosowania TPO-RA wyniósł 3,52 [95% CI:2,53–4,90], co zostało zgłoszone we wszystkich RCT włączonych do meta-analizy, z jednym wyjątkiem. Częstość odpowiedzi płytkowej wynosiła 74,5% u pacjentów leczonych TPO-RA i 22,3% w grupie kontrolnej. RR dla odpowiedzi płytkowej był podobny u pacjentów po splenektomii [4,56; 95% CI:1,55; 13,38] i chorych bez splenektomii [4,58; 95% CI:2,34; 8,99]. W zakresie analizowanego punktu końcowego, wartości RR [95%CI] dla badań uwzględniających awatrombopag wynosiły: - Bussel i wsp., 2014: 3,70 [0,25; 54,00]. **Odpowiedź płytkowa w pierwszym tygodniu** W badaniach RCT początkową odpowiedź płytkową (odpowiedź obserwowaną po 7-8 dniach leczenia) zaobserwowano u 32% pacjentów leczonych TPO-RA i 4% pacjentów w grupie kontrolnej, co dało sumaryczny RR wynoszący 7,55 [95 % CI:3,50; 6,27]. W zakresie analizowanego punktu końcowego, wartości RR [95%CI] dla badań uwzględniających

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		płytkowej po 3, 6 i 12 miesiącach; zmniejszenie lub zaprzestanie stosowania innych jednoczesnych terapii ITP; częstość występowania klinicznie istotnych krwawień po 12 miesiącach; - pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem: incydenty zakrzepowe, zwłóknienie szpiku kostnego (zwiększone odkładanie się retykuliny w stopniu 2 lub wyższym w skali Bauermeistera), uszkodzenie wątroby (trzykrotny wzrost poziomu transaminaz), zaćma i posocznica. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania, w których nie podano jasnych danych dotyczących odpowiedzi płytkowej lub epizodów krwawienia. <u>Oceniane interwencje:</u> romiplostym, eltrombopag i awatrombopag.	awatrombopag wynosiły: - Bussel i wsp., 2014: 7,60 [0,52; 111,02]; - Jurczak i wsp. 2018: 20,18 [1,29; 315,60]. **Trwała odpowiedź płytkowa** Dane dotyczące trwałej odpowiedzi płytek krwi raportowano w 7 RCT. Zbiorcza analiza danych wykazała, iż zastosowanie TPO-RA wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi trwałej, w porównaniu z grupą kontrolną (RR=7,72; 95% CI: 4,12; 14,49). Bezwzględne prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi płytkowej wynosiło 41,3% u pacjentów leczonych TPO-RA i 4% w grupie kontrolnej. **Zgon z dowolnej przyczyny** We wszystkich badaniach RCT odnotowano odsetki zgonów z jakiejkolwiek przyczyny. W jedenastu badaniach nie odnotowano przypadków śmiertelnych; zgon wystąpił u 3 z 909 (0,35%) pacjentów leczonych TPO-RA włączonych do pozostałych badań, w porównaniu z 10/427 (2,3%) przydzielonymi do grupy kontrolnej [RR=0,21; 95% CI:0,06; 0,68]. W zakresie analizowanego punktu końcowego, wartości RD (różnica ryzyka) [95%CI] dla badań uwzględniających awatrombopag wynosiły: - Bussel i wsp., 2014: 0,00 [-0,22; 0,22]; - Jurczak i wsp. 2018: 0,00 [-0,09; 0,09]. **Zmniejszenie dawkowania lub zaprzestanie stosowania innych jednoczesnych terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej** Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie jednoczesnego leczenia raportowano w 4 badaniach RCT; wartość RR wniosła 2,03 [95% CI: 0,97; 4,24], co wskazywało na trend na korzyść TPO-RA (u 62% vs. 26% pacjentów odpowiednio w grupach badanych i kontrolnych zredukowano dawkę lub zaprzestano stosowania innych, jednoczesnych terapii ITP). **Odpowiedź płytkowa po 3, 6 i 12 miesiącach** W czterech badaniach kohortowych odnotowano odpowiedź płytkową u 50,5% pacjentów (32,7% - 68,2%) po 3 miesiącach, a w 4 badaniach - u 43,3% pacjentów (62,6%) po 6 miesiącach. W trzech badaniach odpowiedź płytkowa wystąpiła u 56,1% pacjentów (28,3% - 82,2%) po 12 miesiącach. **Zdarzenia niepożądane** W 15 badaniach RCT odnotowano występowanie incydentów zakrzepowych: w 6 badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń zarówno u pacjentów leczonych TPO-RA, jak i przydzielonych do grupy kontrolnej. W pozostałych badaniach częstość występowania zakrzepicy tętniczej lub żylnej u pacjentów leczonych TPO-RA wynosiła 2,42%, przy łącznym RR wynoszącym 1,47 [95% CI: 0,61; 3,53]. Wartość RR wyniosła 0,76 [95% CI: 0,42; 1,37] dla zwłóknienia szpiku kostnego, które występowało z częstością 2,64% w grupie TPO-RA; podwyższenie aktywności aminotransferaz wystąpiło u 2,01% leczonych chorych [RR=1,79, CI 95%: 0,66; 4,86]. Zaćma rozwinęła się u 1,88% pacjentów leczonych TPO-RA i u 2,02% pacjentów przypisanych do ramienia kontrolnego,

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>brak było jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami [RR=0,85, 95% CI: 0,38–1,92].

Mediana czasu trwania leczenia TPO-RA w badaniach kohortowych wynosiła 69 tygodni (zakres 2–167 tygodni). Podczas tego okresu, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła: 1,4% (zakres 0,5–2,7) w przypadku zakrzepicy, 2,0% (0,3–4,7) w przypadku podwyższenia aktywności aminotransferaz, 0,8% (0,1–1,7) w przypadku zwłóknienia szpiku kostnego i 0,2% (0,0–1,4) w przypadku zaćmy.

<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u></td></tr>
<tr><td>Li i wsp. 2019 [46]

Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</td><td><u>Cel przeglądu:</u>
kompleksowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania awatrombopagu u pacjentów z małopłytkowością.

<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u>
dorośli pacjenci z małopłytkowością o dowolnej przyczynie</td><td><u>Przeszukane bazy danych:</u>
- Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov. przeszukano z zastosowaniem terminów odnoszących się do uwzględnionej populacji pacjentów („thrombocytopenia”) oraz analizowanej interwencji („avatrombopag”, „E5501”, „AKR-501”, „YM477” i „AS1670542”).

Opracowanie zostało zarejestrowane w PROSPERO (numer rejestracyjny: CRD42018102888).

<u>Kryteria włączenia badań:</u>
- projekt badań: badania randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane, porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa awatrombopagu stosowanego w leczeniu małopłytkowości, z placebo lub brakiem leczenia małopłytkowości;
- pacjenci: mężczyźni lub kobiety w wieku powyżej 18 lat, bez zakrzepicy i chorób układu krążenia, ze średnią początkową liczbą płytek krwi poniżej 50 × 10^9/l lub liczbą płytek krwi od 20 × 10^9/l do 70 × 10^9/l);
- interwencje: doustne podanie</td><td>Ostatecznie w meta-analizie uwzględniono 5 badań z RCT z udziałem 743 pacjentów (463 mężczyzn i 280 kobiet), z których 2 odnosiły się do zastosowania analizowanej interwencji w leczeniu małopłytkowości immunologicznej.

<u>Biorąc pod uwagę cel niniejszej analizy opisano głównie wyniki odnoszące się do zastosowania awatrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</u>

Płytkowa odpowiedź na leczenie
<table>
<tr><th>Porównanie [definicja odpowiedzi płytkowej]</th><th>Badanie</th><th>OR [95%CI]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Awatrombopag vs placebo [liczba płytek krwi ≥ 50 × 10^9/l]</td><td>Bussel i wsp., 2014</td><td>10,64 [0,56; 201,04]</td></tr>
<tr><td>Jurczak i wsp., 2018</td><td>65,43 [3,60; 1 190,28]</td></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs placebo [liczba płytek krwi ≥ 100 × 10^9/l]</td><td>Bussel i wsp., 2014</td><td>4,90 [0,26; 93,36]</td></tr>
</table>
Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie awatrombopagu, w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wiąże się z:
- statystycznie istotnie większą szansą osiągnięcia odpowiedzi płytkowej, na poziomie ≥ 50 × 10^9/l, w jednym, z dwóch badań RCT, w których uwzględniono analizowany punkt końcowy;
- brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi płytkowej, na</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>awatrombopagu;
- punkty końcowe: wstępnie uwzględniono cztery punkty końcowe:
-- liczbę pacjentów, u których uzyskano odpowiedź płytkową [liczba płytek krwi ≥ 50 × 10^9/l lub liczba płytek ≥ 100 × 10^9/l (uwzględniono obie definicje, jako alternatywne)];
-- średnią zmianę liczby płytek krwi;
-- zdarzenia niepożądane (AE);
-- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz zgony.

<u>Kryteria wykluczenia:</u>
- brak lub niekompletne informacje o badaniu;
- brak danych na temat metody generowania sekwencji losowych;
- recenzje, opisy przypadków, badania niekliniczne i zawierające nieistotne dane.

<u>Oceniane interwencje:</u> awatrombopag.</td>
<td>poziomie ≥ 100 ×10^9/l.

Zmiana liczby płytek względem wartości wyjściowej
<table>
<tr><th>Porównanie</th><th>Badanie</th><th>MD [95%CI]</th></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs placebo</td><td rowspan="2">Bussel i wsp., 2014</td><td>69,45 (43,87; 95,03)</td></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs placebo, z uwzględnieniem głównego schorzenia (ITP)</td><td>82,86 [39,00; 126,72]</td></tr>
</table>
Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie awatrombopagu, w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wiąże się ze statystycznie istotnie większym wzrostem liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane
<table>
<tr><th>Porównanie</th><th>Badanie</th><th>RR [95%CI]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Awatrombopag vs placebo</td><td>Bussel i wsp., 2014</td><td>0,70 [0,04; 12,00]</td></tr>
<tr><td>Jurczak i wsp., 2018</td><td>4,78 [0,66; 34,65]</td></tr>
</table>
Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie awatrombopagu, w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane ogółem
<table>
<tr><th>Porównanie</th><th>Badanie</th><th>RR [95%CI]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Awatrombopag vs placebo</td><td>Bussel i wsp., 2014</td><td>1,06 [0,67; 1,66]</td></tr>
<tr><td>Jurczak i wsp., 2018</td><td>1,65 [1,10; 2,46]</td></tr>
</table>
Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie awatrombopagu, w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wiąże się z:
- brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w jednym z badań uwzględniających analizowany punkt końcowy;
- statystycznie istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w jednym z badań uwzględniających analizowany punkt końcowy.

<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym</u></td>
</tr>
</table>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.
Deng i wsp. 2021 [42] **Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA**	Cel przeglądu: porównanie efektów stosowania 5 agonistów receptora dla trombopoetyny u pacjentów z małopłytkowością immunologiczną. Uwzględniona populacja pacjentów: dorośli pacjenci z małopłytkowością/ małopłytkowością immunologiczną.	Przeszukane bazy danych: - Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library do 31 stycznia 2021 roku, zastosowaniem terminów odnoszących się do uwzględnionej populacji pacjentów oraz interwencji; - strony internetowe The American Society of Hematology i ClinicalTrials.gov. Kryteria włączenia badań: - projekt badań: badania randomizowane, przeprowadzone w populacji pacjentów z ITP, uwzględniające jakąkolwiek z następujących terapii: awatrombopag, lusutrombopag, eltrombopag, romiplostym, rekombinowaną ludzką trombopoetynę, w porównaniu z innymi lekami; - pacjenci: mężczyźni lub kobiety w wieku powyżej 18 lat, bez zakrzepicy i chorób układu krążenia, ze średnią początkową liczbą płytek krwi poniżej 50 × 10^9/l; nie stosowano ograniczeń co do kraju/pochodzenia etnicznego; - punkty końcowe – co najmniej jeden z następujących: -- liczba pacjentów z odpowiedzią płytkową (liczba płytek krwi ≥30 lub 50 x10^9/l), w zależności od definicji przedstawionej oryginalnie w badaniu; -- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z terapią; -- częstość krwawień. Kryteria wykluczenia: - nieodpowiedni typ publikacji (przegląd,	Ostatecznie w meta-analizie uwzględniono 20 badań z RCT z udziałem 2207 pacjentów; z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano badań porównujących rekombinowaną ludzką trombopoetynę względem placebo, uwzględniono również badania dla rytuksymabu jako komparatora pośredniczącego. Spośród zidentyfikowanych badań 4 dotyczyły zastosowania awatrombopagu (w tym 2 badania przeprowadzone w populacji pacjentów z trombocytopenią i przewlekłą chorobą wątroby, którzy mieli być poddani inwazyjnemu zabiegowi oraz 2 badania w populacji pacjentów z ITP). **Płytkowa odpowiedź na leczenie** Uwzględniano liczbę pacjentów z odpowiedzią płytkową (liczba płytek krwi ≥30 lub 50 x10^9/l), w zależności od definicji przedstawionej oryginalnie w badaniu, która utrzymywała się co najmniej przez 4-8 dni. W meta-analizie wykorzystano 7 badań RCT (nie podano których dokładnie) Zastosowanie awatrombopagu, lusutrombopagu, eltrombopagu i romiplostymu wiązało się z istotnie lepszą szansą na uzyskanie odpowiedzi płytkowej w porównaniu z placebo (odpowiednio: OR=36,90; 95% CI 13,33–102,16; OR=19,33; 95% CI 8,42–44,40; OR=11,92; 95% CI 7,43–19,14; OR=3,71; 95% CI 1,27–10,86), podczas gdy nie wykazano różnic dla rytuksymabu (RTX)+rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny (rhTPO) oraz rytuksymabu, w porównaniu z placebo (odpowiednio: OR=1,73; 95% CI 0,43–6,99; OR=1,12; 95% CI 0,48–2,61). Awatrombopag był znacznie skuteczniejszy niż eltrombopag, romiplostym, RTX + rhTPO i RTX z OR wynoszącymi odpowiednio: 3,10 (95% CI: 1,01, 9,51), 9,96 (2,29, 43,29), 21,31 (3,78, 119,98) i 33,09 (8,76, 125,02). Nie zaobserwowano istotnych różnic między awatrombopagiem i lusutrombopagiem (OR=1,91; 95% CI, 0,52–7,05). Płytkowa odpowiedź na leczenie **Porównanie** | **OR [95%CI]** **Awatrombopag vs placebo** | 36,90 [13,33; 102,16] **Awatrombopag vs eltrombopag** | 3,10 [1,01; 9,51] **Awatrombopag vs romiplostym** | 9,96 [2,29; 43,29] W rankingu SUCRA, w zakresie płytkowej odpowiedzi na leczenie awatrombopag był najskuteczniejszą opcja (96,9), a w dalszej kolejności lusutrombopag (83,1), eltrombopag (69,3) i

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>doniesienie konferencyjne, list itp.);
- brak lub niekompletne dane dotyczące badania;
- pacjenci z chorobami związanymi w układem krwionośnym.

<u>Oceniane interwencje:</u> awatrombopag, lusutrombopag, romiplostym, eltrombopag, rekombinowana ludzka trombopoetyna (rhTPO).</td><td>romiplostym (46,2).

Krwawienia
W analizie dla tego punktu końcowego uwzględniono 12 badań RCT.

Wyniki analizy wskazują, że TPO-RA znacznie zmniejszyły częstość występowania jakichkolwiek lub ciężkich krwawień. Dokonano wszystkich możliwych porównań parami, i wskazano, że lusutrombopag miał najniższe ryzyko krwawienia w porównaniu z placebo, a następnie eltrombopag, romiplostym, rytuksymab, awatrombopag – łączny OR równy kolejno: 2,22 (95% CI: 1,08, 4,57), 1,82 (0,87, 3,82). 1,82 (0,58, 5,73), 1,62 (0,76, 3,47) i 1,29 (0,59, 2,83). Jednak żadne z porównań kontrolowanych placebo i substancją czynną nie było statystycznie istotne, z wyjątkiem lusutrombopagu w porównaniu z placebo. Zgodnie z wartościami SUCRA, lusutrombopag został sklasyfikowany jako najlepsza opcja leczenia krwawienia, z wartością SUCRA wynoszącą 23,4, a następnie odpowiednio eltrombopag (38,3), romiplostym (41,2), rytuksymab (46,3) i awatrombopag (62,9).

Krwawienia (jakiekolwiek)
<table>
<tr><th>Porównanie</th><th>OR [95%CI]</th></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs placebo</td><td>0,78 [0,35; 1,70]</td></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs eltrombopag</td><td>1,41 [0,48; 4,16]</td></tr>
<tr><td>Awatrombopag vs romiplostym</td><td>1,41 [0,35; 5,67]</td></tr>
</table>
Poważne zdarzenia niepożądane
W analizie dla tego punktu końcowego uwzględniono 13 badań RCT, raportujących częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (stopnia 3 lub wyższego wg CTCAE), związanych z każdą interwencją.

We włączonych badaniach przedstawiono różne kryteria dla poważnych działań niepożądanych; niektóre ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały zakrzepicę, ostry zawał mięśnia sercowego i niedociśnienie. Dokonano wszystkich możliwych porównań parami i stwierdzono, że RTX ma najwyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, a następnie lusutrombopag, eltrombopag, awatrombopag, z łącznym OR równym kolejno 1,66 (95% CI: 0,14, 19,41), 1,10 (0,42, 2,89), odpowiednio 0,99 (0,62, 1,58), 0,65 (0,28, 1,55). Nie wykazano znaczących różnic w ciężkich zdarzeniach niepożądanych między pacjentami otrzymującymi analizowane interwencje. Rankingi SUCRA wykazały, że romiplostym niesie najmniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (15,5), podczas gdy RTX niesie najwyższe ryzyko (71.3). Dodatkowo lusutrombopag (63,3), eltrombopag (58,7) i awatrombopag (31,5) wiązały się z</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>umiarkowanym ryzykiem.

Poważne zdarzenia niepożądane (porównanie parami)
<table><tr><th>Porównanie</th><th>OR [95%CI]</th></tr><tr><td>Awatrombopag vs placebo</td><td>0,65 [0,28; 1,55]</td></tr><tr><td>Awatrombopag vs eltrombopag</td><td>0,66 [0,25; 1,75]</td></tr><tr><td>Awatrombopag vs romiplostym</td><td>-</td></tr></table>
Zakrzepica

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy awatrombopagiem a placebo, eltrombopagiem i romiplostymem w zakresie ryzyka zakrzepicy.

<table><tr><th>Porównanie</th><th>OR [95%CI]</th></tr><tr><td>Awatrombopag vs placebo</td><td>1,24 [0,26; 5,94]</td></tr><tr><td>Awatrombopag vs eltrombopag</td><td>1,88 [0,27; 12,92]</td></tr><tr><td>Awatrombopag vs romiplostym</td><td>1,28 [0,07; 22,93]</td></tr></table>
<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u></td></tr>
<tr><td colspan="4">Przeglądy systematyczne bez meta-analizy</td></tr>
<tr><td>Długosz-Danecka i wsp. 2019 [47]

Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</td><td><u>Cel przeglądu:</u>
Przedstawienie przeglądu danych klinicznych dotyczących awatrombopagu oraz opinii o jego potencjalnym miejscu aktualnie stosowanej terapii ITP.

<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u>
pacjenci z małopłytkowością</td><td><u>Przeszukane bazy danych:</u>
- PubMed, przeszukiwano z wykorzystaniem terminów odnoszących się do analizowanej interwencji (awatrombopag, agoniści receptora trombopoetyny) oraz uwzględnionej populacji pacjentów (małopłytkowość immunologiczna).

<u>Kryteria włączenia badań:</u>
- wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia, badania kliniczne, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania awatrombopagu w</td><td>Wyniki badania klinicznego III fazy wskazują, że awatrombopag jest znacznie skuteczniejszy od placebo pod względem zwiększania liczby płytek krwi u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w czasie 6 miesięcy terapii.
W badaniu III fazy obejmującym chorych z pierwotną przewlekłą małopłytkowością immunologiczną wykazano, że terapia awatrombopagiem w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie większą liczbą skumulowanych tygodni z płytkową odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 12,4 vs 0 tygodni)

Przewlekłe podawanie awatrombopagu powodowało trwałe odpowiedzi płytek i utrzymywanie się klinicznie istotnego zwiększenia liczby płytek krwi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Awatrombopag jest dobrze tolerowany; profil bezpieczeństwa tego leku skorygowany o ekspozycję, jest porównywalny z placebo, pod względem rodzaju, częstości występowania i ciężkości zdarzeń</td></tr>
</table>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	immunologiczną	małopłytkowości immunologicznej. Kryteria wykluczenia: Brak danych. Oceniane interwencje: awatrombopag	niepożądanych. Awatrombopag nie ma także klinicznie istotnego wpływu na czynność nerek i wątroby. Tylko 3% pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z funkcjonowaniem wątroby po zastosowaniu awatrombopagu w badaniu II fazy, a u żadnego z pacjentów z ITP leczonych awatrombopagiem nie wystąpił wzrost stężenia bilirubiny od wartości wyjściowej do stopnia 2. lub wyższego wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). **Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.**
Markham 2021 [48] **Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA**	Cel przeglądu: Podsumowanie właściwości farmakologicznych, skuteczności klinicznej i tolerancji awatrombopagu w leczeniu pacjentów z ITP lub pacjentów z małopłytkowością i przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi. Uwzględniona populacja pacjentów: pacjenci z małopłytkowością immunologiczną lub pacjenci z trombocytopenią spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi	Przeszukane bazy danych: - EMBASE, Medline, PubMed, przeszukiwano z wykorzystaniem terminów odnoszących się do analizowanej interwencji (awatrombopag, Doptelet) oraz uwzględnionej populacji pacjentów (trombocytopenia), od 1946 roku do 17 września 2021 roku; - strony rejestrów badań klinicznych. Kryteria włączenia badań: - badania dotyczące zastosowania awatrombopagu w leczeniu ITP lub u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi; - publikacje tylko w języku angielskim. Kryteria wykluczenia: - przykładowe, na etapie początkowego przeszukania baz - komunikaty/notki prasowe, brak zastosowania ocenianego leku, badania przedkliniczne, opisy przypadków, badania nierandomizowane; - przykładowe, na etapie pisania opracowania: przeglądy, badania z niewielką liczba pacjentów, badania nierandomizowane, I/II fazy.	Ogółem w opracowaniu zacytowano 9 publikacji odnoszących się do skuteczności/tolerancji awatrombopagu oraz 42 referencje nie dotyczące skuteczności/tolerancji analizowanej interwencji. W przeglądzie omówiono następujące aspekty: - właściwości farmakodynamiczne awatrombopagu; - właściwości farmakokinetyczne awatrombopagu; - skuteczność terapeutyczną awatrombopagu w leczeniu pacjentów z przewlekłą ITP oraz pacjentów z trombocytopenią i przewlekłą chorobą wątroby, u których zaplanowano przeprowadzenie inwazyjnego zabiegu; - tolerancję awatrombopagu w leczeniu pacjentów z przewlekłą ITP oraz pacjentów z trombocytopenią i przewlekłą chorobą wątroby, u których zaplanowano przeprowadzenie inwazyjnego zabiegu; - dawkowanie i drogę podania awatrombopagu; - miejsce awatrombopagu w leczeniu trombocytopenii. **Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeglądu:** Awatrombopag (Doptelet®) stosowanym doustnie TPO-RA zatwierdzonym do leczenia przewlekłej ITP u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub z niezadowalającą odpowiedzią na inne terapie, a także do leczenia małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, u których zaplanowano przeprowadzenie inwazyjnego zabiegu. W badaniach III fazy awatrombopag wiązał się z istotnie większą odpowiedzią płytkową niż placebo u pacjentów z przewlekłą ITP i przewyższał placebo pod względem redukcji konieczności przetoczenia płytek krwi lub zabiegów ratunkowych w przypadku krwawienia spowodowanego zabiegiem chirurgicznym u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i z wyjściową liczbą płytek krwi < 50×10^9/l. Dane długoterminowe wskazują, że awatrombopag wiąże się z wysokimi wskaźnikami trwałej odpowiedzi na leczenie w ITP i może mieć działanie oszczędzające stosowanie kortykosteroidy. Lek był ogólnie dobrze tolerowany w obu wskazaniach. Awatrombopag stanowi zatem dogodną i skuteczną terapię drugiego rzutu dla pacjentów z przewlekłą ITP, a także może zapobiegać krwawieniom u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani zabiegowi, stanowiąc użyteczną

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		Oceniane interwencje: awatrombopag.	alternatywę dla innych dostępnych metod leczenia w obu wskazaniach. **Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.**
Parvu i wsp. 2021 [49] **Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA**	Cel przeglądu: Systematyczny przegląd dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa TPO-RA w leczeniu ITP. Uwzględniona populacja pacjentów: pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną	Przeszukane bazy danych: - Medline oraz Cochrane Central Register of Coltrolled Trials (CENTRAL) z zaznaczeniem opcji „free full text", przeszukiwano z wykorzystaniem terminów odnoszących się do analizowanych interwencji (awatrombopag, agoniści receptora trombopoetyny itp.) oraz uwzględnionej populacji pacjentów (małopłytkowość); - przeszukano również referencje odnalezionych artykułów. Kryteria włączenia badań: - badania pierwotne, w języku angielskim, jeśli możliwe- dostępne nieodpłatnie, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TPO-RA w leczeniu ITP. Kryteria wykluczenia: - badanie dotyczące TRO-RA, ale nie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa; - badania przeprowadzone w populacji pediatrycznej; - badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z wtórną małopłytkowością immunologiczną lub innymi typami trombocytopenii (np. nieimmunologicznej, wrodzonej). Oceniane interwencje: awatrombopag i inne TPO-RA (eltrombopag, romiplostym)	W opracowaniu uwzględniono 59 badań, z których 2 badania dotyczyły wszystkich trzech leków, 16 badań — eltrombopagu i romiplostymu, 11 badań — wyłącznie eltrombopagu, 23 — romiplostymu, a 7 badań — awatrombopagu. **Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeglądu:** Analogi receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag i awatrombopag) to nowe opcje terapeutyczne zalecane w drugiej linii terapii ITP. Leki te wykazały dobrą skuteczność i tolerancję; dotychczasowe wyniki w zakresie bezpieczeństwa są obiecujące. Analiza wyników 59 badań wskazuje, że zastosowanie ocenianych leków powoduje uzyskanie odpowiedzi płytkowej i utrzymanie remisji choroby po leczeniu, zmniejszając liczbę i intensywność epizodów krwawienia oraz pozwala uniknąć konieczności przeprowadzenia splenektomii. Głównymi zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi było pojawienie się niewielkiego i odwracalnego zwłóknienia szpiku kostnego po leczeniu, przy czym najcięższe działania niepożądane - zakrzepica lub trombocytopenia wystąpiły po przerwaniu leczenia. Niezbędne jest prowadzenie nadal badań mających na celu ocenę bezpieczeństwa długotrwałego leczenia, a także znalezienie czynników związanych z utrzymującą się remisją po zaprzestaniu leczenia. Być może w przyszłości nowe leki mogłyby skorygować wady aktualnie stosowanych terapii. **Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.**

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td colspan="4">Analizy zbiorcze</td></tr>
<tr>
<td>Birhiray i wsp. 2020 [50]-[51]</td>
<td><u>Cel:</u>
Ocena zintegrowanego profilu bezpieczeństwa awatrombopagu w celu dostarczenia niezbędnych informacji i ułatwienia klinicystom podejmowania decyzji dotyczących leczenia.

<u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u>
pacjenci z małopłytkowością.</td>
<td>Grupa 1: zintegrowana analiza zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z 4 badań uwzględniających pacjentów z ITP: 2 badania fazy III, w tym badanie obejmujące bezpośrednie porównanie z eltrombopagiem, i 2 badania fazy II.

Grupa 2: dane z 9 (5 fazy II i 4 fazy III) badań z udziałem osób z pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub przewlekłą choroba wątroby (CLD), w tym z zapaleniem wątroby.

Oceniono zakres narażenia i profile bezpieczeństwa zastosowanych interwencji.</td>
<td>Ogółem w grupie 1 uwzględniono 161 pacjentów (128 pacjentów leczonych awatrombopagiem, 22 pacjentów otrzymujących placebo i 11 pacjentów - eltrombopag). 99,2% pacjentów było leczonych awatrombopagiem przez co najmniej 7 dni, a 63,3% kontynuowało leczenie przez co najmniej 180 dni ze średnim czasem trwania ekspozycji 206,4 dni w porównaniu z 73,5 w przypadku eltrombopagu i 54,9 w przypadku placebo.

<u>Biorąc pod uwagę cel niniejszej analizy opisano wyniki odnoszące się do zastosowania awatrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</u>
<table>
<tr><th colspan="2">Kategoria</th><th>Awatrombopag, N=128</th><th>Eltrombopag, N=11</th><th>Placebo, N=22</th></tr>
<tr><td colspan="2">Średnia liczba dni ekspozycji (SD)</td><td>206,4 (135,6)</td><td>73,5 (70,5)</td><td>54,9 (47,2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TEAE [%]</td><td>Bezwzględne</td><td>97,7</td><td>100</td><td>63,6</td></tr>
<tr><td>Skorygowane o czas ekspozycji</td><td>1,7</td><td>5,0</td><td>4,2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TEAE stopnia ≥3 [%]</td><td>Bezwzględne</td><td>35,2</td><td>27,3</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Skorygowane o czas ekspozycji</td><td>0,6</td><td>1,4</td><td>0,0</td></tr>
</table>
Częstość występowania TEAE i TEAE stopnia 3 lub 4 była większa w przypadku awatrombopagu i eltrombopagu w porównaniu z placebo, ale była porównywalna po uwzględnieniu czasu ekspozycji.

<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia awatrombopagu w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u></td>
</tr>
</table>

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna; TPO-RA – agonista receptora trombopoetyny; RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); CLD - przewlekła choroba wątroby; OR - iloraz szans; MD - średnia różnica; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia.

14.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov i https://www.clinicaltrialsregister.eu) zidentyfikowano 5 badań nieopublikowanych [52], [53], [54], [55], [56] dotyczących zastosowania awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Doptelet® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyki i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 110. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania awatrombopagu u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
[52]	Identyfikator badania: NCT04638829 Oficjalny tytuł badania: Prospective, Multi-center, Open-label Study Measuring Safety and Treatment Satisfaction in Adult Subjects With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) After Switching to Avatrombopag From Eltrombopag or Romiplostim. Sponsor badania: Dova Pharmaceuticals.	Badanie interwencyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, IV fazy. Planowany okres leczenia/obserwacji: 90 dni. Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - profil bezpieczeństwa i tolerancja leku, - ocena satysfakcji z leczenia, - zmiana liczby płytek krwi.	Rekrutacja w toku	Najważniejsze kryteria włączenia: - pacjenci dorośli, leczeni z powodu pierwotnej ITP eltrombopagiem lub romiplostymem w ciągu co najmniej 90 dni przed wizyta przesiewową/1. wizytą w badaniu; - pacjenci z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie (w dowolnym momencie) na eltrombopag lub romiplostym, zdefiniowaną jako co najmniej 2 pomiary z liczbą płytek krwi ≥ 50 $\times 10^9$; - pacjenci chętni i zdolni do przestrzegania wszystkich aspektów protokołu badania, w tym ukończenia samodzielnego wypełniania kwestionariusza satysfakcji z leczenia (TSQM, ang. *Treatment Satisfaction Medication Questionnaire*). Najważniejsze kryteria wykluczenia: - aktualne stosowanie chemioterapii lub radioterapii z powodu jakiegokolwiek	100 osób	Awatrombopag, 20 mg/dobę, doustnie.	Marzec 2021- marzec 2022

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
				nowotworu złośliwego; - pacjent z warunkami, które mogą uniemożliwić im dokładne i wiarygodne ukończenie oceny w badaniu, w tym umiarkowaną do ciężkiej demencją i / lub ciężką i postępującą chorobą medyczną, w ocenie badacza, - wcześniejsze stosowanie awatrombopagu, - wcześniejszy udział w tym badaniu; podmiot nie może zarejestrować się ponownie po wcześniejszym zaprzestaniu lub zakończeniu badania; - rejestracja w innym badaniu klinicznym z dowolnym badanym lekiem lub urządzeniem w ciągu 30 dni momentu rozpoczęcia badania.			
[53]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT04993885 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Efficacy and Safety of Avatrombopag in the Treatment of Adult Immune Thrombocytopenia With Autoantibodies Fail to Eltrombopag or Herombopag Treatment: a Single-center, Prospective, One-arm Clinical Trial <u>Sponsor badania:</u> Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital	Badanie interwencyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte, fazy IV <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 12 tygodni. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - płytkowa odpowiedź na leczenie, - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi, - odsetek pacjentów wymagających zastosowania dodatkowego leczenia; - wskaźnik krwawień; - zmiana aktywności choroby i poprawa objawów w przypadku	Rekrutacja w toku	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pisemna, świadoma zgoda na udział badaniu przed rekrutacją; - mężczyźni i kobiety w wieku co najmniej 18 lat; - wtórna ITP związana z chorobami tkanki łącznej (w tym między innymi toczniem rumieniowatym układowym, zespołem Sjogrena i reumatoidalnym zapaleniem stawów), pierwotna ITP z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwjądrowych, ale nie spełniająca kryteriów diagnostycznych chorób tkanki łącznej, pierwotny zespół Evansa, wtórny zespół Evansa i pierwotna ITP z dodatnim wynikiem testu Coomba, ale nie spełniająca kryteriów diagnostycznych zespołu Evansa, - liczba płytek krwi <30 $\times 10^9$/l podczas badania przesiewowego,	52 osoby	Awatrombopag, 20 mg lub 40 mg/dobę, doustnie	Wrzesień 2021- wrzesień 2024

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
		pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym; - poprawa indeksów immunologicznych; - ocena przerwania stosowania glikokortykosteroidów; - ocena zmęczenia związanego z chorobą przewlekłą; - ocena jakości życia w kwestionariuszu ITP; - ocena toksyczności terapii.		- stosowanie z niepowodzeniem eltrombopagu lub herombopagu [słaba skuteczność (eltrombopag 75 mg/dobę lub herombopag 7,5 mg/dobę, przez co najmniej 4 tygodnie) lub trudności z utrzymaniem skuteczności lub chorzy którzy mają przeciwwskazania, nie mogą tolerować lub odmawiają leczenia eltrombopagiem lub herombopagiem; - leczenie ITP (w tym między innymi glikokortykosteroidy, rekombinowana ludzka trombopoetyna i inni agoniści receptora trombopoetyny niż awatrombopag) zakończone przed włączeniem do badania lub stabilne dawkowanie lub pacjenci z w fazie zmniejszenia dawki w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania; - podjęcie stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych w czasie badania. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - czynna choroba tarczycy wymagająca leczenia; - zakrzepica tętnicza lub żylna w wywiadzie w ciągu 3 miesięcy oraz z którykolwiek z następujących czynników ryzyka: nowotwór, niedobór czynnika V Leiden, niedobór ATIII lub pacjenci stosujący antykoagulanty lub leki przeciwpłytkowe na początku badania przesiewowego; - stosowanie rytuksymabu w ciągu 3 miesięcy; - brak odpowiedzi na wcześniejsze zastosowanie awatrombopagu (40 mg raz			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
				dziennie przez ponad 4 tygodnie); - znane uczulenie na awatrombopag lub którąkolwiek z jego substancji pomocniczych; - splenektomię w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub planowana splenektomia w ciągu 3 najbliższych miesięcy; - encefalopatia toczniowa lub toczniowe zapalenie nerek; - zaćma; - gorączką spowodowana chorobą zakaźną (w tym między innymi zakażeniem płuc) w ciągu 1 miesiąca lub z czynna infekcja podczas badania przesiewowego; - zapalenie wątroby typu B, replikacja wirusa zapalenia wątroby typu C lub zakażenie wirusem HIV; - ciężka dysfunkcja wątroby (aminotransferaza alaninowa lub transaminaza glutaminowo-szczawiooctowa > 3 razy powyżej górnej granicy normy); - ciężka dysfunkcja serca lub płuc, - ciężkie uszkodzenie nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); - planowana operacja w czasie badania; - zaburzenia psychiczne w przeszłości; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę podczas badania; - nadużywanie w przeszłości narkotyków/alkoholu (w ciągu 2 lat przed badaniem); - uczestnictwo w innych badaniach eksperymentalnych w ciągu jednego miesiąca przed rejestracją; - wszelkie inne okoliczności, w których badacz uzna, że pacjent nie nadaje się do			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
				udziału w badaniu.			
[54]	Identyfikator badania: NCT04890041 Oficjalny tytuł badania: Efficacy and Safety of Avatrombopag in the Management of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Adults With Poor Efficacy of Eltrombopag or rhTPO: a Single-center, Prospective, One-arm Study Sponsor badania: Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital	Badanie interwencyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte. Planowany okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni. Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - odpowiedź na leczenie, - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi, - ocena skuteczności tj. liczby pacjentów u których możliwa była redukcja lub zaprzestanie stosowanych jedocześnie innych terapii z powodu ITP.	Rekrutacja w toku	Najważniejsze kryteria włączenia: - mężczyźni i kobiety w wieku co najmniej 18 lat; - uczestnicy, u których zdiagnozowano przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (trwającą dłużej niż 12 miesięcy) i średnią z 2 pomiarów płytek krwi < $30x10^9$/l przez co najmniej 7 dni, bez dowodów na inne przyczyny małopłytkowości (np. pseudotrombocytopenia, zwłóknienie szpiku). Badanie fizykalne nie powinno sugerować innych chorób, które mogą powodować małopłytkowość inną niż ITP; - wcześniejsze nieskuteczne leczenie eltrombopagiem lub rhTPO (liczba płytek krwi < $30x10^9$/l po leczeniu lub liczba płytek wzrosła mniej niż dwukrotność wartości wyjściowej lub krwawienie); - czas protrombinowy/Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji musiały mieścić się w zakresie od 80% do 120% normalnego zakresu bez stanu nadkrzepliwości w wywiadzie; - dobra zgodność. Najważniejsze kryteria wykluczenia: - pacjenci, u których zdiagnozowano wtórną małopłytkowość immunologiczną lub z historią tocznia rumieniowatego układowego i zespołu przeciwciał antyfosfolipidowych; - historia zespołu mielodysplastycznego, choroby limfoproliferacyjnej, guza mielodysplastycznego i białaczki;	20 osób	Awatrombopag, 20 mg lub 40 mg/dobę, doustnie	Maj 2021-grudzień 2021

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
				- zakrzepica tętnic lub żył w wywiadzie (udar, przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz następujące 2 lub więcej czynników ryzyka: w tym estrogenowa terapia zastępcza lub antykoncepcja, palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia, leki na nadciśnienie, nowotwory lub inne przypadki zakrzepicy tętniczej lub żylnej w wywiadzie rodzinnym lub pacjenci, którzy przyjmowali antykoagulanty lub leki przeciwpłytkowe na początku badania przesiewowego; - uczestnicy z historią poważnych chorób sercowo-naczyniowych (np. zastoinowa niewydolność serca stopnia III według New York Heart Association, arytmia, o której wiadomo, że zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych [np. migotanie przedsionków], umieszczenie stentu w tętnicy wieńcowej, angioplastyka, pomostowanie tętnic wieńcowych); - dziedziczne zespoły przedzakrzepowe (np. mutacja Leiden czynnika V trombiny, mutacja protrombiny G20210A lub dziedziczny niedobór antytrombiny); - uczestnicy ze współistniejącymi złośliwymi chorobami nowotworowymi; - kreatynina we krwi >1,2 razy powyżej górnej granicy normy; - uczestnicy ze stwierdzoną alergią na awatrombopag lub substancje pomocnicze; - kobiety, które są w ciąży lub zamierzają			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
				zajść w ciążę w najbliższej przyszłości.			
[55]	Identyfikator badania: NCT04949009 Oficjalny tytuł badania: Avatrombopag in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): a Single-arm, Multi-centre, Observational Study Sponsor badania: Shandong University	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe. Planowany okres leczenia/obserwacji: 6 miesięcy. Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - odpowiedź płytkowa na leczenie, - zmiany w wynikach krwawień, - ocena działań niepożądanych związanych z awatrombopagiem.	Rekrutacja w toku	Najważniejsze kryteria włączenia: - mężczyźni lub kobiety w wieku powyżej 18 lat,; - kiedykolwiek zdiagnozowana ITP, wg Kryteriów diagnostycznych zgodnych z „Chińskimi wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (edycja 2020)": -- co najmniej 2 kolejne badania krwi wykazały spadek liczby płytek krwi; brak widocznych nieprawidłowości w morfologii komórek krwi w rozmazie krwi obwodowej pod mikroskopem; -- śledziona na ogół nie jest powiększona; -- badanie szpiku kostnego: cechy morfologiczne komórek szpiku kostnego u pacjentów z ITP były podwyższone lub prawidłowe megakariocyty z zaburzeniami dojrzewania; -- należy wykluczyć inne wtórne małopłytkowości: choroby autoimmunologiczne, choroby tarczycy, zaburzenia limfoproliferacyjne, zespół mielodysplastyczny, niedokrwistość aplastyczna, różne złośliwe choroby hematologiczne, nacieki nowotworowe, przewlekłą chorobę wątroby, hipersplenizm, pospolity wariant niedoboru odporności, infekcje, szczepienie powodujące wtórną małopłytkowość; małopłytkowość spowodowaną niedoborem; małopłytkowość polekową; małopłytkowość alloimmunologiczną;	400 osób	Awatrombopag, 20 mg – 40 mg/dobę, doustnie	Marzec 2021-marzec 2022

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
				trombocytopenię w czasie ciąży; wrodzoną małopłytkowość i pseudotrombocytopenię; - ocena stanu ogólnego wg ECOG ≤ 2; - liczba płytek < 30×10^9/l; liczba płytek ≥<30×10^9/l z aktywnym krwawieniem; jeśli liczba płytek krwi wynosi około 30×10^9/l i nie ma aktywnego krwawienia, należy przeprowadzić drugie badanie w celu dalszego potwierdzenia liczby płytek; - dobrowolnie podpisana świadoma zgoda na udział w badaniu; - wszelkie inne okoliczności, które badacz uzna za odpowiednie do udziału pacjenta w badaniu. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z wtórną małopłytkowością; - obecnie otrzymujący inne TPO-RA, rhIL-11 i rhTPO, i brak chęci na przejście na leczenie awatrombopagiem; - pacjenci z ciężką niewydolnością serca, płuc, wątroby i nerek; - kobiety w ciąży, karmiące piersią czy stosujące środki antykoncepcyjne; - uczestnictwo w badaniach klinicznych innych leków lub urządzeń eksperymentalnych w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; - w przeszłości nadużywanie leków psychotropowych i niezdolność do rzucenia palenia lub zaburzenia psychiczne; - posiadanie istotnych czynników wpływających na wchłanianie leków doustnych, takich jak niemożność połykania, przewlekła biegunka i niedrożność jelit itp.;			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
				- uczulenie na awatrombopag lub którąkolwiek z jego substancji pomocniczych; - wszelkie inne okoliczności, które badacz uzna za nieodpowiednie do udziału pacjenta w badaniu.			
[56]	Identyfikator badania: NCT04943042 Oficjalny tytuł badania: An Observational, Multicenter Study to Evaluate the Use and Effectiveness of Doptelet® (Avatrombopag) in Adult Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP). Sponsor badania: Swedish Orphan Biovitrum	Badanie obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, fazy IV Planowany okres leczenia/obserwacji: 18 miesięcy. Najważniejsze oceniane punkty końcowe: -skumulowana liczba tygodni z liczbą płytek krwi ≥30x10^9/l, ≥50x10^9/l, - liczba pacjentów z liczba płytek krwi ≥30x10^9/l lub ≥50x10^9/l,, otrzymującą się przez 8 kolejnych tygodni, - pacjenci doświadczający krwawień ≥2 stopnia wg WHO; - pacjenci wymagający terapii ratunkowych; - czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania liczby płytek krwi ≥30x10^9/l lub ≥50x10^9/l,, - ocena dawkowania awatrombopagu; - przestrzeganie zaleceń (ang. adherence) w 8-elementowej skali Morisky Medication Adherence Scale; - przyczyny przerwania terapii ITP,	Rekrutacja jeszcze nie rozpoczęta	Najważniejsze kryteria włączenia:- - wiek wynoszący co najmniej 18 lat, - ustalone i dobrze udokumentowane rozpoznanie ITP, - pacjenci leczeni Dopteletem z powodu ITP lub pacjenci z przepisanym Dopteletem w momencie rejestracji, - decyzja o rozpoczęciu leczenia podjęta przez lekarza prowadzącego, niezależnie od decyzji o włączeniu pacjenta do badania; - pisemna, świadoma zgoda udzielona przez pacjenta przed podjęciem jakichkolwiek działań związanych z badaniem; - chęć i zdolność do przestrzegania wymagań protokołu badania. Najważniejsze kryteria wykluczenia: - włączenie do innego równoczesnego klinicznego badania interwencyjnego lub przyjęcie badanego produktu leczniczego w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do tego badania; - ITP wtórna do zespołu Evana, tocznia i innych chorób autoimmunologicznych; - ITP wtórna do innych zaburzeń hematologicznych i nowotworów hematologicznych; - ITP wtórna do innych nowotworów złośliwych;	150 osób	Awatrombopag (Doptelet®)	Listopad 2021-maj 2025

14.8. Badania nieopublikowane.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczę-cia/ zakończe-nia badania
		- satysfakcja z leczenia oceniana w kwestionariuszu Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; - satysfakcja lekarza z leczenia w 5-punktowej skali oraz zmiana kliniczna w skali Clinical Global Impression of Change; - zmiana jakości życia w skali European Quality of Life - 5 Dimensions; - zmiana wyników względem wartości wyjściowych w skalach Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-Fatigue), Patient Global Impression of Change, Work Productivity and Activity Impairment (WPAI); - ocena zużycia zasobów medycznych; - ocena jednoczesnego stosowania innych terapii związanych z ITP, - profil bezpieczeństwa, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii.		- ITP wtórna do znanej toksyczności leku; - ITP wtórna do jakiejkolwiek innej choroby uznanej przez badacza za istotną.			

ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna.

14.9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ AWATROMBOPAGU W PORÓWNANIU DO ELTROMBOPAGU I ROMIPLOSTYMU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, Z NIEZADOWALAJĄCĄ ODPOWIEDZIĄ NA INNE METODY LECZENIA – META-ANALIZA SIECIOWA – dodatkowe analizy

14.9.1 WYNIKI DLA POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z ZASTOSOWANIEM MODELU EFEKTÓW LOSOWYCH

Trwała płytkowa odpowiedź na leczenie (model efektów losowych)

Tabela 111. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy uzyskania trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych)* [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

[redacted]

Tabela 112. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie trwałej płytkowej odpowiedzi na leczenie, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

Pacjenci wymagający zastosowania terapii ratunkowej (model efektów losowych)

Tabela 113. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości zastosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

Crl (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

[redacted]

Tabela 114. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości konieczności stosowania terapii ratunkowej, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

Redukcja stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP (model efektów losowych)

Tabela 115. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych)* [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

Crl (ang. *credible interval*) – przedział wiarygodności; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; [redacted]

[redacted]

Tabela 116. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

Krwawienia (model efektów losowych)

Tabela 117. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości jakiegokolwiek krwawienia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	

Crl (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

[redacted]

Tabela 118. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości jakichkolwiek krwawień, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

Tabela 119. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

[redacted]

Tabela 120. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości krwawień stopnia 2-4 wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

Zdarzenia niepożądane (model efektów losowych)

Tabela 121. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

Crl (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

[redacted]

Tabela 122. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

14.9.2. POZOSTAŁE DODATKOWE ANALIZY DLA POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Redukcja stosowanych jednocześnie terapii przeciwko ITP (w analizie obliczano parametr IRR)

Tabela 123. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

Crl (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

[redacted]

[redacted]

Tabela 124. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

Tabela 125. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowane terapie przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

Crl (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; IRR (ang. *Incidence rate ratio*) -współczynnik częstości.

[redacted]

Tabela 126. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie częstości redukcji jednocześnie stosowanych terapii przeciwko ITP, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów losowych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

[redacted]

Krwawienia (w analizie obliczano parametr OR)

Do obliczeń zarówno dla jakichkolwiek krwawień jak i krwawień 2-4 stopnia wg klasyfikacji WHO wybrano model efektów stałych na podstawie kryterium wartości odchylenia informacji (DIC).

Tabela 127. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

Crl (ang. *credible interval*) – przedział wiarygodności; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans.

[redacted]

[redacted]

Tabela 128. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy wystąpienia jakichkolwiek krwawień, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

Tabela 129. Porównanie skuteczności awatrombopagu względem eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy wystąpienia krwawienia o 2-4 stopniu nasilenia wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40].

Awatrombopag vs:	[redacted]
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

CrI (ang. *credible interval*) – przedział wiarygodności; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans.

[redacted]

[redacted]

Tabela 130. Ranking skuteczności awatrombopagu oraz eltrombopagu, romiplostymu i placebo, w zakresie szansy krwawień stopnia 2-4 wg klasyfikacji WHO, w populacji pacjentów z przewlekłą ITP (model efektów stałych) [40].

Terapia	[redacted]
Awatrombopag	
Placebo	
Eltrombopag	
Romiplostym	

SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking*) - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu.

[redacted]

14.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 131. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie AVA-305 [1]-[4] (dotyczy fazy RCT).

Kategoria	
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	[redacted]
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	
Inne źródła błędu systematycznego	

Tabela 132. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Jurczak i wsp. 2018 [5]-[24] (dotyczy fazy RCT).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja centralna w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją według statusu splenektomii, początkowej liczby płytek krwi (≤ 15 lub > 15 x 10^9/l) i jednoczesnego stosowania leków na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		(stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji). Do randomizacji wykorzystano interaktywny głosowy i internetowy system zapowiedzi (ang. *interactive voice and web response system*).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: odpowiednie numery pacjentów związane z konkretnym leczeniem zostały zaślepione w interaktywnej bazie danych systemu odpowiedzi głosowych i internetowych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: Podczas fazy randomizacji pacjenci i cały personel zaangażowany w prowadzenie i interpretację badania - w tym badacze, personel ośrodka badawczego i personel sponsora - nie znali kodów leczenia (ale nie poziomów dawek). Dane z randomizacji były ściśle poufne, bezpiecznie przechowywane w każdym ośrodku i dostępne tylko dla upoważnionych osób do momentu ich odślepienia. Główna lista wszystkich zabiegów była przechowywana w zaklejonej kopercie u sponsora.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: Podczas fazy randomizacji pacjenci i cały personel zaangażowany w prowadzenie i interpretację badania - w tym badacze, personel ośrodka badawczego i personel sponsora - nie znali kodów leczenia (ale nie poziomów dawek). Dane z randomizacji były ściśle poufne, bezpiecznie przechowywane w każdym ośrodku i dostępne tylko dla upoważnionych osób do momentu ich odślepienia. Główna lista wszystkich zabiegów była przechowywana w zaklejonej kopercie u sponsora.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przerwali udział w badaniu wraz z przyczynami - bardzo wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię w ramieniu kontrolnym (>90%), głównie z powodu braku skuteczności terapii.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania. W dostępnych publikacjach zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: relatywnie niewielka liczba pacjentów poddanych randomizacji (<50).

Tabela 133. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Bussel i wsp. 2014 [25]-[32] (dotyczy fazy RCT).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja centralna w stosunku 3:3:3:3:1, odpowiednio do grup badanych i kontrolnej, brak danych na temat metody randomizacji.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat utajnienia randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: brak dokładniejszych danych.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: brak dokładniejszych danych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przerwali udział w badaniu wraz z przyczynami, a także liczbę osób uwzględnioną w analizie danych.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak możliwości dokładnej oceny z uwagi na brak dostępu do protokołu badania. W dostępnych publikacjach zaraportowano wyniki dla wszystkich kluczowych punktów końcowych, za wyjątkiem odsetka chorych z liczba płytek krwi >500x10^9/l.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: relatywnie niewielka liczba pacjentów poddanych randomizacji (<70).

14.11. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 134. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie			Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	

Pytanie			Vredenburg i wsp. 2021 [36]-[37]
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
		Nie	*
Porówny walność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	Stosowanie innych TRO-RA
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	*

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

14.12. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 135. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Lee i wsp. 2020 [34]-[35]	Al-Samkari i wsp. 2021 [38]-[39]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) (np. ze względu na stosowane TPO-RA)	TAK (1 punkt) (w zależności od liczby płytek krwi)
Ocena maksymalna	**3 punkty**	**6 punktów**

14.13. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 136. Ocena metodologii przeglądu systematycznego z meta-analiza sieciową w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41]^	Deng i wsp. 2021 [42]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK (w dokumencie technicznym zaznaczono, że po określeniu słów kluczowych oraz kryteriów włączenia/wykluczenia dokonano przeszukania baz)	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41]^	Deng i wsp. 2021 [42]
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK (w dokumencie technicznym)	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK (w dokumencie technicznym)	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *risk of bias*, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Częściowo TAK (w dostępnych materiałach odniesiono się do zaślepienia w badaniach, w metodyce wspomniano, że oceniono RoB z zastosowaniem narzędzia Centre for Reviews and Dissemination at the University of York, UK – przy czym ocenę zamieszczono dla wszystkich badań łącznie)	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Wilson 2020 [40]/Wojciechowski 2021 [41]^	Deng i wsp. 2021 [42]
	Nie przeprowadzono meta-analizy		
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	**WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA**	**NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem; ^obie referencje oceniono razem, z uwagi na tych samych autorów, sponsora, identyczną metodykę (jedyną różnicę stanowiło dodatkowe uwzględnienie w referencji Wilson 2020 [40] rytuksymabu), sposób oceny punktów końcowych i wyniki dla punktów końcowych, w przypadku gdy w sieci NMA nie uwzględniano badań dla rytuksymabu.

Tabela 137. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Długosz-Danecka i wsp., 2019 [47]	Yang i wsp., 2019 [43]	Birocchi i wsp., 2020 [44]-[45]	Li i wsp., 2019 [46]	Markham 2021 [48]	Parvu i wsp. 2021 [49]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	NIE	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Długosz-Danecka i wsp., 2019 [47]	Yang i wsp., 2019 [43]	Birocchi i wsp., 2020 [44]-[45]	Li i wsp., 2019 [46]	Markham 2021 [48]	Parvu i wsp. 2021 [49]
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *risk of bias*, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Długosz-Danecka i wsp., 2019 [47]	Yang i wsp., 2019 [43]	Birocchi i wsp., 2020 [44]-[45]	Li i wsp., 2019 [46]	Markham 2021 [48]	Parvu i wsp. 2021 [49]
	Nie przeprowadzono meta-analizy						
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	**WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

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

Tabela 138. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

<table>
<tr><th>Nazwa skali/ kwestionariusza</th><th>Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza</th></tr>
<tr><td>Klasyfikacja stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych wg NCI (ang. National Cancer Institute) CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)</td><td>Skala oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
1 stopień nasilenia: łagodne zdarzenia niepożądane.
2 stopień nasilenia: umiarkowane zdarzenia niepożądane.
3 stopień nasilenia: poważne zdarzenia niepożądane.
4 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.
5 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią.

Źródło:
[1] https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
[2] http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf</td></tr>
<tr><td>Nasilenia krwawienia wg WHO</td><td>
<table>
<tr><th>Stopień krwawienia</th><th>Opis</th></tr>
<tr><td>0</td><td>Brak</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Wybroczyny</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Łagodna utrata krwi</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Duża utrata krwi</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Wyniszczająca utrata krwi</td></tr>
</table>
*Niewielki krwotok jest definiowany jako wynik=1. Poważny/istotny krwotok jest definiowany jako wynik=2 lub większy.

Źródło:
[1] Webert KE, Arnold DM, Lui Y i wsp. A new tool to assess bleeding severity in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia (CME). Transfusion. 2012;52(11):2466-74; quiz 2465.</td></tr>
</table>

14.15. TABELE POMOCNICZE

Tabela 139. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial,* RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial,* pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial*, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*: ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 140. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [101].

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

Tabela 141. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[127].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę", - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja dabych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. *study's setting*), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *risk of bias*, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	Dla badań nie-RCT:	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK".*	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **UMIARKOWANA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 142. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

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

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

Tabela 143. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

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

Tabela 144. Formularz ekstrakcji danych z badań.
Badacz: [redacted]

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania: Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[redacted]
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[redacted]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza Problemu Decyzyjnego: 30.11.2021 Analiza kliniczna: 30.11.2021

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021[102]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. *Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?*	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: listopad 2021). Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 29.11.2021).
2. *Czy analiza kliniczna zawiera:*	
2.1. *opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?*	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w Analizie problemu decyzyjnego w rozdz. 2.
2.2. *opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?*	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie Analiza problemu decyzyjnego w rozdz. 2.6, 2.7 oraz w rozdz. 5.
2.3. *przegląd systematyczny badań pierwotnych?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. *kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie*	Tak; Analiza kliniczna • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. *wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 4, rozdz. 5.3, rozdzi. 8 i rozdz 14.7.
3. *Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?*	Tak; Analiza kliniczna • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
4. *Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:*	
4.1. *porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?*	Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 5.1 i 5.3, Analiza Problemu Decyzyjnego: rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. *wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.
4.3. *opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 14.1.
4.4. *opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 14.1 oraz 14.2.

4.5. *charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:*	Tak; Analiza kliniczna • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
4.6. *zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 5 oraz Streszczenie.
4.7. *informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 7 i rozdz. 14.6.
5. *Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?*	Nie dotyczy. Komparator w niniejszej analizie stanowił eltrombopag i romiplostym.
6. *Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?*	Tak; Analiza problemu decyzyjnego: rozdz. 8. Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 12.
7. *Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?*	Tak; Analiza problemu decyzyjnego: rozdz. 8. Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 12.

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

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Doptelet® (awatrombopag) w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[redacted]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	30.11.2021

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zdefiniowano cel analizy?	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?	Tak, rozdz. 14.1.2.
Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?	Tak, rozdz. 14.1.2.
Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić): • **przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,** • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • **kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,** • **przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,** • **przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,** • **wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), EMA, FDA,** • **przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.**	
2.1.2. Strategia wyszukania	
Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?	Nie dotyczy
Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje: • *słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,* • *użyte operatory logiki Boole'a,* • *użyte filtry,* • *przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,* • *liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.*	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych", opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?	Tak, rozdz. 14.1.
Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
Czy w analizie przejrzyście podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?	Tak, rozdz. 14.1.3.
Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?	Tak, rozdz. 14.14; rozdz. 14.15.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną	Tak, rozdz. 14.10.

i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?	
Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?	Tak, rozdz. 14.11.
Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?	Tak, rozdz. 14.12.
Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?	Tak, rozdz. 14.13.
Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?	Tak, rozdz. 5.3 i rozdz 8, rozdz. 10, rozdz. 14.7.
Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tar, rozdz. 9.
Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical apprisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?	Tak, rozdz. 14.4.
Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych", opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.15 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5 i 14.9.
Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?	Tak, rozdz. 5.3 i rozdz. 14.9.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?	Tak, rozdz. 5.
Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5 i 14.9.
Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?	Tak, rozdz. 5 i 14.9.

Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?	Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci: • *liczebności próby dla każdej interwencji,* • *wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,* • *parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).*	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.9.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie przeprowadzono meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head"), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Tak, rozdz. 5.3 i 14.9 (na podstawie opracowania dostarczonego przez Zamawiającego).
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Tak, rozdz. 5.3, 14.4 i 14.9 (na podstawie opracowania dostarczonego przez Zamawiającego).
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Tak, rozdz. 5.3 i 14.9 (na podstawie opracowania dostarczonego przez Zamawiającego).
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Tak, rozdz. 5.3 i 14.9 (na podstawie opracowania dostarczonego przez Zamawiającego).
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) *Zastosowano:* • *metodę Buchera,* • *porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),* • ***metodę Bayesa,*** • *meta-analizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network meta-analysis),* • *metaregresję.*	Tak, rozdz. 5.3 i 14.9 (na podstawie opracowania dostarczonego przez Zamawiającego).
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić): • *proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),* • *porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),* • *porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).*	Nie dotyczy.
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Tak, rozdz. 5.3, rozdz. 9 i 10 oraz rozdz. 14.9 (na podstawie opracowania dostarczonego przez Zamawiającego).

2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 7.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie, rozdz. 14.1.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 7.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Tak, dotyczy również innych schorzeń.
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Nie dotyczy.
Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Tak, rozdz. 5.3 i 14.9 (dla meta-analizy sieciowej)
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?	Szczegółowe dane wejściowe do NMA znajdują się w opracowaniu dostarczonym przez Zamawiającego.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Tak , rodz. 5.3 i 14.9.
Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Tak (dla meta-analizy sieciowej), rozdz. 5.1, rozdz. 5.2. i rozdz. 14.9.
Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodne z wytycznymi PRISMA?	Tak (dla meta-analizy sieciowej) rozdz. 5.1 i rozdz. 14.9.
Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?	Tak, rozdz. 5 i 6.
Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?	Tak, rodz. 5, rozdz. 6 i Streszczenie.
Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?	Tak, rozdział 5.
2.5. Ograniczenia	
Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?	Tak, rozdz. 10.
Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?	Tak, rozdz. 10.
Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?	Tak, rozdz. 10.

Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 9.
Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?	Tak, rozdz. 14.9.
Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?	Tak, rozdz. 9.
Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?	Tak, rozdz. 9.
Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?	Tak, rozdz. 11.
Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?	Tak, rozdz. 11.
Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?	Tak, rozdz. 11.
Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?	Tak, rozdz. 11.
Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 11.